

Федеральное бюджетное учреждение науки
«Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

Н.А. Пенъевская, Н.В. Рудаков

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВЫХ
ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ:
ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ**



ООО «Издательский центр «Омский научный вестник»»
Омск 2020

УДК 614.4
ББК 51.944
П25

Рекомендовано к изданию ученым советом ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (протокол № 8 от 05.12.2018 г.).

Рецензенты:

В.И. Злобин — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии Иркутского государственного медицинского университета
А.Н. Евстропов — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, проректор по учебной работе Новосибирского государственного медицинского университета

П25 Пеньевская, Н.А.

Оценка эффективности профилактики клещевых трансмиссивных инфекций: проблемы теории и практики [Текст] / Н.А. Пеньевская, Н.В. Рудаков ; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. — Омск : ИЦ Омский научный вестник, 2020. — 416 с.

ISBN 978-5-91306-108-9

С позиций доказательной медицины проанализированы проблемы оценки эффективности этиотропной профилактики клещевых трансмиссивных инфекций (КТИ), изложены методологические принципы и рекомендации по организации и проведению эпидемиологических наблюдений для дифференцированной оценки защитной способности лекарственных средств, противоэпидемической эффективности и экономической результативности различных стратегий их применения; охарактеризованы основные КТИ и их распространение в регионах России, новые подходы к районированию эндемичных территорий по риску заражения возбудителями КТИ и дифференциации объемов предупредительных мероприятий, современное состояние иммунопрофилактики и перспективные разработки в создании новых лекарственных средств для этиотропной профилактики клещевого энцефалита в России и мире, конкретизированы подходы к определению показаний к превентивной постконтактной терапии пациентов с учетом индивидуального риска инфицирования возбудителями КТИ по данным современных методов микроанализа. Теоретические положения, разработанные авторами, подтверждены практическими примерами.

Книга предназначена врачам-эпидемиологам, инфекционистам, невропатологам, студентам старших курсов медицинских вузов, специалистам, чьи профессиональные и научные интересы связаны с созданием и применением этиотропных препаратов для профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

Табл. 47. Ил. 28. Библиогр.: 765 назв.

УДК 614.4
ББК 51.944

ISBN 978-5-91306-108-9

© Н.А. Пеньевская, Н.В. Рудаков, 2020
© ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, 2020

Federal budgetary institution of science
"Omsk research Institute of natural focal infections"
Federal service for supervision of consumer rights protection
and human welfare

N.A. Penyevsckaya, N.V. Rudakov

**EVALUATION OF TICK-BORNE
INFECTIONS PREVENTION
EFFECTIVENESS:
PROBLEMS OF THEORY AND PRACTICE**



Omsk scientific Bulletin publishing center
Omsk 2020

UDK 614.4
LBC 51.944
P25

*Approved for publication by the scientific
Council of the Omsk research Institute of natural
focal infections (Protocol No. 8 of 05.12.2018).*

Reviewers:

V.I. Zlobin — Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology, Irkutsk State Medical University
A.N. Evstropov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Vice-Rector for Academic Affairs, Novosibirsk State Medical University.

P25 Penyevsckaya, N.A.

Evaluation of tick-borne infections prevention effectiveness: problems of theory and practice / N.A. Penyevsckaya, N.V. Rudakov ; Omsk Research Institute of Natural Focal Infections. — Omsk : Omsk scientific Bulletin publishing center, 2020. — 416 p.

ISBN 978-5-91306-108-9

Improving of methodology for evaluation of the efficacy of various means and strategies for the prevention of tick-borne infections is an essential condition for optimizing the epidemiological control of this group of diseases.

In the monograph, from the point of evidence-based medicine, the existing problems of theory and practice of evaluating the effectiveness of etiotropic prevention of tick-borne infections (TBI) are analyzed, methodological principles and recommendations for organizing and conducting epidemiological observations for a differentiated assessment of the protective ability (efficacy) of medicaments, anti-epidemic effectiveness and economic efficiency of various strategies are presented; the main TBI's and their distribution in the regions of Russia, new approaches to the zoning of endemic territories in terms of the risk of infection caused by TBI pathogens and the differentiation of the scope of preventive measures, the current state of immunoprophylaxis and promising developments in the field of creating new medicaments for the etiotropic prevention of tick-borne encephalitis in Russia and in the world are characterized; approaches to determining indications for preventive post-exposure therapy of patients, taking into account the individual risk of infection caused by TBI pathogens according to modern microanalysis methods. The theoretical provisions developed by the authors are confirmed by practical examples.

The book is intended for practical doctors - epidemiologists, infectious disease specialists, neuropathologists, senior students of medical universities, specialists whose professional and scientific interests are related to the creation and use of etiotropic medicaments for the prevention of infections transmitted by ixodid ticks.

Tab. 47. Ill. 28. Bibliogr.: 765.

UDK 614.4
LBC 51.944

ISBN 978-5-91306-108-9

© N.A. Penyevsckaya N.A., N.V. Rudakov, 2020
© Omsk Research Institute of Natural Focal
Infections, 2020

Оглавление

<i>Предисловие</i>	7
<i>Список сокращений</i>	9
ВВЕДЕНИЕ	11
Глава 1. ОСНОВНЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	16
1.1. Клещевой энцефалит и вирусы комплекса клещевого энцефалита	16
1.2. Иксодовые клещевые боррелиозы	35
1.3. Клещевые риккетсиозы и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки	45
1.4. Гранулоцитарный анаплазмоз и моноцитарный эрлихиоз человека	62
Глава 2. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ЭНДЕМИЧНЫХ ТЕРРИТОРИЙ ПО СТЕПЕНИ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ КАК ОСНОВА ВЫБОРА СТРАТЕГИИ И ТАКТИКИ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВЫХ ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ	79
Глава 3. СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОНЯТИЙ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ	94
Глава 4. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ	114
4.1. Действенность (протективная активность) вакцин против КЭ	116
4.2. Охват населения вакцинацией против КЭ	121
4.3. Вакцинопрофилактика КЭ у детей	123
4.4. Возможные причины развития заболевания КЭ у вакцинированных (неудачи вакцинации)	125
4.5. Проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита	129
4.6. Количественная оценка эффективности вакцинопрофилактики КЭ как противоэпидемического мероприятия.....	141
Глава 5. ИММУНОГЛОБУЛИНОПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ	145
5.1. Современное состояние вопроса о пассивной иммунизации при инфекционных заболеваниях.....	146
5.2. История применения пассивной иммунизации для профилактики клещевого энцефалита в России.....	152
5.3. Защитная способность (действенность) препаратов иммуноглобулина против клещевого энцефалита.....	156
5.4. Причины гетерогенности результатов оценки защитной способности препаратов иммуноглобулина против клещевого энцефалита.....	169
5.5. Факторы, влияющие на защитную способность препарата ИГ против ВКЭ (возможные причины неудачи ИГ-профилактики КЭ).....	175

Глава 6. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ С АКТИВНОСТЬЮ ПРОТИВ ВИРУСА КЭ.....	195
6.1. Иммуномодулирующие препараты: возможности применения для профилактики клещевого энцефалита и проблемы оценки эффективности	198
6.2. Ингибиторы репродукции вируса КЭ: настоящее и будущее.....	221
Глава 7. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ЗАЩИТНОЙ СПОСОБНОСТИ ЭТИОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВ КТИ НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	235
7.1. Принципы применения методов микроанализа для отбора группы лиц высокого индивидуального риска заболевания	240
7.2. Организационные вопросы изучения защитной способности этиотропных лекарственных препаратов против КТИ на основе выявления групп риска заражения и заболевания в реальных эпидемиологических условиях	250
Глава 8. ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕРОПРИЯТИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ СРЕДСТВ ЭТИОТРОПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ.....	261
8.1. Концептуальные и проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности мероприятий с использованием этиотропных препаратов.....	262
8.1.1. Источники систематических ошибок при ретроспективной оценке эффективности противоэпидемических мероприятий.....	262
8.1.2. Использование экстенсивных показателей как причина ошибочных выводов об эффективности этиотропной профилактики	265
8.1.3. Цикличность заболеваемости как источник методологических проблем при оценке эффективности профилактических мероприятий.....	271
8.2. Методологические подходы к оценке эпидемиологической эффективности профилактических мероприятий (на модели Омской области).....	279
8.2.1. Динамика проявлений эпидемического процесса КЭ в природных очагах различной ландшафтной приуроченности в 1953–2009 гг. ...	279
8.2.2. Влияние этиотропной профилактики на проявления эпидемического процесса КЭ.....	296
Глава 9. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВЫХ ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ	328
9.1. Экономические аспекты этиотропной профилактики КЭ и проблема существования сочетанных природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций	330
9.2. Сравнительная оценка экономических аспектов разных стратегий этиотропной профилактики КТИ	336
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	344
<i>Библиографический список.....</i>	360

Предисловие

Природно-очаговые клещевые трансмиссивные инфекции (КТИ) имеют широкое распространение во всем мире, отличаются большим разнообразием природы (вирусы, бактерии, риккетсии) и видового состава возбудителей. Специфическая и неспецифическая профилактика КТИ составляет один из наиболее трудоемких и ответственных разделов работы противоэпидемической службы в регионах, на территории которых существуют сочетанные природные очаги клещевых инфекций. Поэтому вопрос о правильной оценке эффективности мероприятий, поглощающих значительные материальные средства, является чрезвычайно актуальным.

Несмотря на накопленный большой опыт в области эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения КТИ, остаются нерешенными многие принципиальные вопросы их профилактики, в том числе, касающиеся методологии оценки эпидемиологической и экономической эффективности противоэпидемических мероприятий с применением лекарственных средств. До сих пор моделью для разработки современных принципов оценки эффективности специфической профилактики инфекций были антропонозы. Очевидно, что применительно к природно-очаговым зоонозам, оценка эффективности этиотропной профилактики должна иметь свои особенности, которые, как правило, остаются за пределами внимания исследователей. Единственным изданием, посвященным углубленному анализу этих особенностей, была монография Н.А. Пеньевской «Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики» (2010), акцентированная преимущественно на проблеме клещевого энцефалита. Сегодня, в связи с появлением новых данных об этиологии и эпидемиологии КТИ бактериальной природы, об иммуногенности современных вакцин против КЭ

разных производителей, накоплением результатов их массового применения, а также использования других средств этиотропной профилактики клещевых инфекций, возникла необходимость более подробного рассмотрения методологических аспектов их эпидемиологического контроля.

В настоящее издание включены дополненные и переработанные материалы вышеназванной монографии, где с позиций доказательной медицины проанализированы существующие проблемы теории и практики оценки эффективности этиотропной профилактики «клещевых» инфекций, изложены методологические принципы и рекомендации по организации и проведению эпидемиологических наблюдений для дифференцированной оценки защитной способности лекарственных средств, противоэпидемической эффективности и экономической результативности различных стратегий их применения. Кроме того, добавлены новые разделы, характеризующие основные клещевые трансмиссивные инфекции и их распространение в Российской Федерации, новые подходы к районированию эндемичных территорий по риску заражения возбудителями КТИ и дифференциации объемов предупредительных мероприятий, современное состояние иммунопрофилактики и перспективные разработки в области создания новых лекарственных средств для этиотропной профилактики КЭ в России и в мире, конкретизированы подходы определению показаний к превентивной постконтактной терапии пациентов с учетом индивидуального риска инфицирования возбудителями КТИ по данным современных методов микроанализа. Теоретические положения, разработанные авторами, подтверждены практическими примерами.

Авторы надеются, что монография, предложенная вниманию читателей, окажется полезной для изучения эпидемиологии и различных аспектов проблемы этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Замечания и предложения будут приняты с признательностью.

Список сокращений

- АГ – антиген
АПЛ – Астраханская пятнистая лихорадка
АТ – антитела
ВКЭ – вирус клещевого энцефалита
ГАЧ – гранулоцитарный анаплазмоз человека
ГД – государственный доклад
ДИ – доверительный интервал
ДМ – доказательная медицина
ДФО – Дальневосточный федеральный округ
ЕД – единицы действия
ИГ – иммуноглобулин
ИГП – иммуноглобулинопрофилактика
ИИФН – индуктор ИФН
ИКБ – иксодовые клещевые боррелиозы
ИПВЭ – институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
ИПК – инфекции, передающиеся иксодовыми клещами
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
ИФТН – иммуноферментные тест-наборы
ЙА – йодантипирин
КИ – клинические исследования
КИД – культуральная инфицирующая доза
ККГЛ – Крымская-Конго геморрагическая лихорадка
ККЭ – комплекс клещевого энцефалита
КОЭФ – коэффициент эффективности (защищенности)
КПЛ – клещевая пятнистая лихорадка
КР – клещевые риккетсиозы
КТИ – клещевые трансмиссивные инфекции
КЭ – клещевой энцефалит
ЛС – лекарственное средство
ЛП – лекарственный препарат
МАТ – моноклональные антитела
МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
МСА – многомерный статистический анализ
МЭ – мигрирующая эритема
МЭЧ – моноцитарный эрлихиоз человека
НБМ – новорожденные белые мыши
ОБЛ – осиново-березовые леса

- ОГЛ – Омская геморрагическая лихорадка
- ОНП – одонуклеотидные полиморфизмы
- ОП – оптическая плотность
- ОР – относительный риск
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОТ – обратная транскрипция
- ПИ – пассивная иммунизация
- ПЛСГ – пятнистая лихорадка Скалистых гор
- ПФО – Приволжский федеральный округ
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
- РН – реакция нейтрализации
- РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- рРНК – рибосомальная РНК
- РСК – реакция связывания комплемента
- РТГА – реакция торможения гемагглютинации
- САР – снижение абсолютного риска
- СЗФО – Северо-Западный федеральный округ
- СКТ – сибирский клещевой тиф
- СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ
- СЛС – северная лесостепь
- СМЛ – Средиземноморская лихорадка
- СОР – снижение относительного риска
- СП – санитарные правила
- СТ – сыпной тиф
- СФО – Сибирский федеральный округ
- УФО – Уральский федеральный округ
- ФЗ – федеральный закон
- ФО – федеральный округ
- ФЭИ – фармакоэпидемиологические исследования
- ЦФО – Центральный федеральный округ
- ЧПЛП – число пациентов, подвергаемых лечению, на один предотвращенный случай заболевания
- ШЭО – шотландский энцефаломиелит овец
- ЭП – экстренная профилактика
- ЮФО – Южный федеральный округ
- ЮЛС – южная лесостепь
- ЮТ – южная тайга

ВВЕДЕНИЕ

Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами (клещевые трансмиссивные инфекции — КТИ), являются серьезной проблемой здравоохранения в связи с широким распространением на территории России и в мире, массовостью заболеваний, этиологическим многообразием, высокой частотой микст-форм, тяжестью течения и исходов, увеличением числа антропоургических очагов в пригородах и на территории городов. В силу ряда причин, способы популяционной или индивидуальной защиты, предохраняющие человека от контакта с переносчиками, и, следовательно, от любой передающейся ими инфекции, применяют недостаточно широко. Поэтому значительное место в системе профилактики КТИ занимает индивидуальная защита с использованием лекарственных препаратов (ЛП), препятствующих развитию манифестной формы заболевания при состоявшемся заражении. С этой целью при клещевом энцефалите (КЭ) применяют вакцины, иммуноглобулин против КЭ, препараты интерферона (ИФН) и индукторов ИФН, а при бактериальных КТИ — антибиотики.

Высокий риск развития вирусно-бактериальных или бактериальных микст-инфекций при присасывании одного переносчика, наряду с существованием сочетанных природных очагов КТИ, ставит вопрос о создании эффективной системы этиотропной профилактики всего комплекса инфекций, передающихся иксодовыми клещами, что требует решения целого ряда проблем, характеризующих современное состояние этого направления противоэпидемических мероприятий (*рис. 1*). Одной из причин существующих проблем является недостаточная проработка методологических вопросов оценки эффективности специфической профилактики природно-очаговых трансмиссивных зоонозов.

Существующая практика организации и проведения исследований, посвященных изучению эффективности специфической профилактики КТИ, не обеспечивает необходимого уровня доказательности полученных результатов. Об этом свидетельствует

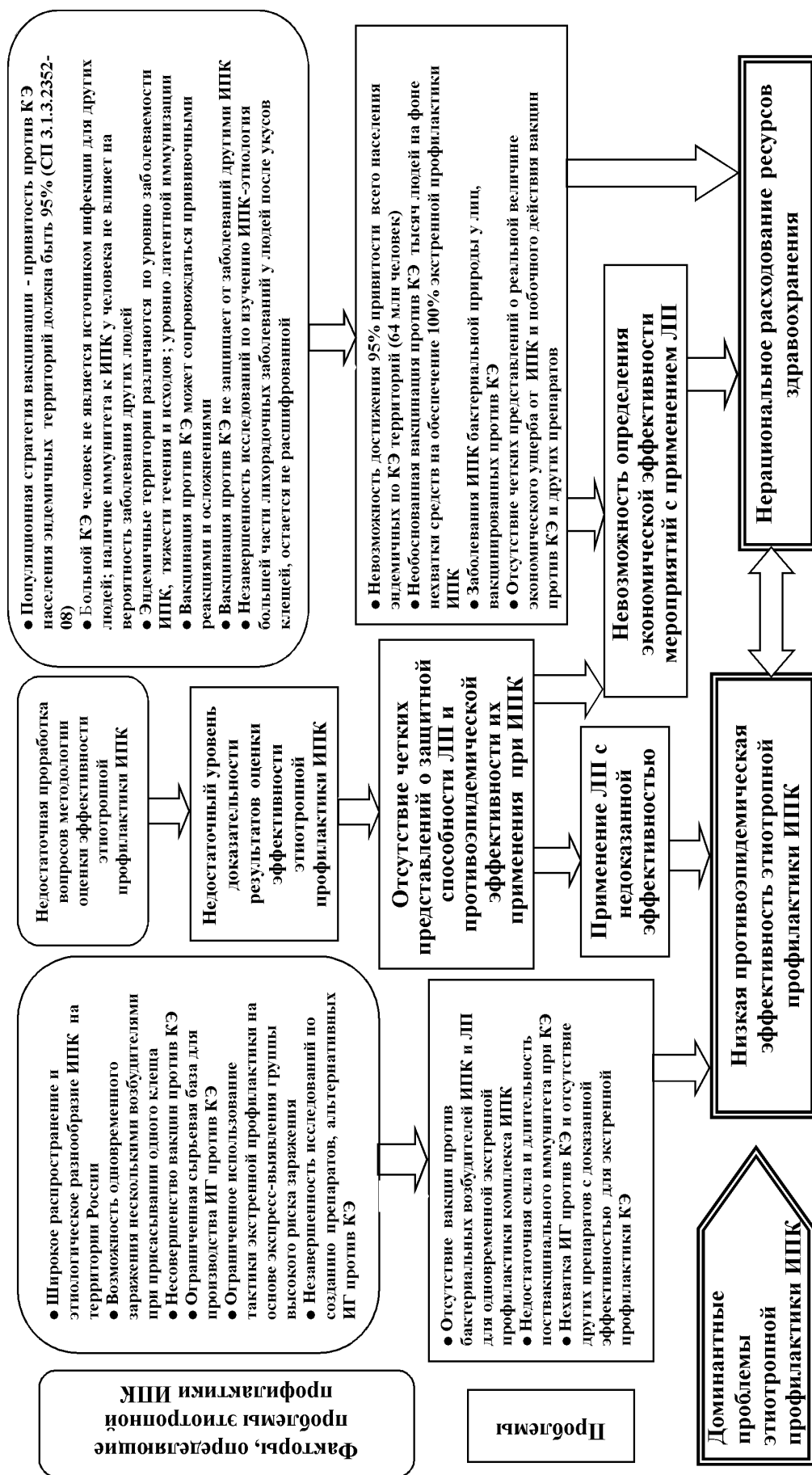


Рис. 1. Современные проблемы этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами — ИПК («дерево причин»)

отсутствие четких представлений об эпидемиологической эффективности и защитной способности лекарственных препаратов применяемых в настоящее время для предупреждения наиболее изученного из числа КТИ заболевания — клещевого энцефалита. Несмотря на многолетний опыт применения вакцин и препаратов антител для профилактики этой нейроинфекции, многочисленные экспериментальные доказательства наличия защитных свойств у данных лекарственных средств и успешный опыт массовой вакцинации населения Австрии против КЭ (Heinz F.X. et al., 2007, 2013), эксперты The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products в своем руководстве по применению лекарственных средств для защиты от возможного оружия биотерроризма относят вирус КЭ к списку агентов, против которых в настоящее время нет достаточно надежных средств специфической профилактики [ЕМА/CHMP, 2014]. При этом отмечают, что в некоторых государствах-членах ЕС для этих целей разрешены вакцина и иммуноглобулин. Однако единства мнений между учеными разных стран относительно эффективности этих препаратов пока не достигнуто. Данное обстоятельство можно объяснить известными фактами развития заболевания КЭ, несмотря на проведение иммунопрофилактики [Kunz C., 2003; Kleiter I. et al., 2007; Lotric-Furlan S. et al., 2008; Stiasny K. et al., 2009; Andersson C.R. et al., 2010; Лучинина С.В. и др., 2016; Zlamy M. Et al., 2016], в том числе с развитием хронического КЭ [Субботин А.В. и др., 2014] и летальными исходами у вакцинированных [Погодина В.В. и др., 2013, 2015в].

С другой стороны, существуют объективные трудности в выборе критериев оценки защитной способности средств иммунопрофилактики КЭ у людей. Проведение плацебо-контролируемых испытаний на людях, инфицированных вирусом КЭ, невозможно по этическим причинам, поэтому действенность вакцин у людей принято оценивать по степени иммуногенности. Вместе с тем, адекватность данного критерия пока остается недоказанной [Vogovič P. and Strle F, 2017]. Составители Кокрановского обзора

отмечают, что по степени иммуногенности вакцин против КЭ трудно судить об их профилактической активности, поскольку нет убедительных доказательств связи между титром антител и клинической защитой [Demicheli V. et al., 2009]. Результаты изучения полевой эффективности вакцинации против КЭ в разных регионах или в одном регионе, но в разные периоды времени, отличаются значительной неоднородностью [Романенко В.В. и др., 2005, 2008; Heinz F.X. et al., 2013; Есюнина М.С., 2015 и др.]. Литературный материал, накопленный за более чем полувековой период применения иммуноглобулина (ИГ) для постэкспозиционной профилактики КЭ, состоит из сообщений, разнородных по объему наблюдений и условиям, в которых они проведены, а главное, по критериям, которые авторы применяли с целью определения профилактической эффективности изучаемого препарата. Следствием этого являются дискуссии по поводу целесообразности введения ИГ с профилактической целью, степени его протективной способности, значения специфической активности, оптимальных доз и сроков введения. Вместе с тем, ИГ против КЭ используют в качестве препарата сравнения при изучении профилактической эффективности новых лекарственных средств.

Разноречивость мнений различных авторов относительно существующей системы этиотропной профилактики КТИ, на наш взгляд, во многом обусловлена недостаточной проработкой методологических вопросов её оценки применительно к трансмиссивным зоонозам, в том числе, неоднозначной трактовкой применяемых терминов. Современные рекомендации по контролю за эффективностью и безопасностью этиотропной профилактики разработаны преимущественно на моделях иммунопрофилактики антропонозов. Однако задачи, решаемые специфической профилактикой инфекций, отличающихся источниками и механизмами передачи возбудителя, имеют определенные различия. В частности, при зоонозных инфекциях (включая природно-очаговые) и сапронозах специфическая профилактика имеет целью исключительно индивидуальную защиту. При антропонозах, особенно с

воздушно-капельным механизмом передачи, специфическая профилактика должна обеспечить как индивидуальную защиту, так и формирование высокого уровня популяционного иммунитета. Поэтому, на наш взгляд, оценка эффективности специфической профилактики трансмиссивных зоонозов должна иметь определенные методологические отличия.

Некоторые проблемы общепринятой практики оценки эффективности применения лекарственных препаратов для профилактики КТИ и пути их решения с позиций доказательной медицины были проанализированы нами ранее. Вместе с тем, вопросы качественной организации эпидемиологических наблюдений по оценке эффективности этиотропной профилактики ИПК как неотъемлемой части аналитической подсистемы эпидемиологического надзора продолжают оставаться актуальными.

В представленном издании на основании собственных исследований и данных литературы охарактеризованы основные клещевые трансмиссивные инфекции и их распространение в Российской Федерации; новые подходы к районированию эндемичных территорий по риску заражения возбудителями КТИ и дифференциации объемов предупредительных мероприятий; современное состояние иммунопрофилактики и перспективные разработки в области создания новых лекарственных средств для этиотропной профилактики КЭ в России и в мире; проанализированы с позиций доказательной медицины существующие проблемы теории и практики оценки эффективности этиотропной профилактики «клещевых» инфекций; изложены методологические принципы и рекомендации по организации и проведению эпидемиологических наблюдений для дифференцированной оценки защитной способности лекарственных средств, противоэпидемической эффективности и экономической результативности различных стратегий их применения; конкретизированы подходы к определению показаний к превентивной постконтактной терапии пациентов с учетом индивидуального риска инфицирования возбудителями КТИ по данным современных методов микроанализа.

Глава 1

ОСНОВНЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клещевые трансмиссивные инфекции (КТИ) являются серьезной проблемой здравоохранения Российской Федерации. Актуальность данной группы инфекций обусловлена многообразием клещевых патогенов человека, их способностью существовать совместно в одном клеще, вызывая микст-формы инфекций в разных сочетаниях; тяжестью течения и исходов; широким распространением на территории России, ростом числа очагов в городах и пригородах. В РФ до 2013 г. регистрировали заболевания населения такими КТИ, как клещевой энцефалит (КЭ), иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (ККГЛ), сибирский клещевой тиф (СКТ). С 2013 г. введена регистрация астраханской пятнистой лихорадки (АПЛ), гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ). Наряду с этим отмечают заболевания факультативно-трансмиссивными инфекциями: туляремией и омской геморрагической лихорадкой (ОГЛ).

На протяжении последних лет в РФ в год регистрируют в среднем около 20 тысяч случаев природно-очаговых и зоонозных болезней, среди которых более 50 % занимают инфекции, передающиеся иксодовыми клещами: КЭ, ИКБ, СКТ, ККГЛ, МЭЧ, ГАЧ и АПЛ.

1.1. Клещевой энцефалит и вирусы комплекса клещевого энцефалита

Клещевой энцефалит — широко распространенная в лесной зоне умеренного климатического пояса Евразии природно-очаговая облигатно-трансмиссивная вирусная нейроинфекция, переносчи-

ками которой являются иксодовые клещи преимущественно рода *Ixodes*.

Код по МКБ-10: А84.0. Дальневосточный клещевой энцефалит (русский весенне-летний энцефалит); А84.1. Центральноевропейский клещевой энцефалит.

Краткие исторические сведения. В начале 1930-х гг. на российском Дальнем Востоке среди населения и военнослужащих стали регистрировать тяжелые заболевания с поражением центральной нервной системы, развитием парезов, параличей и летальностью. В 1935 г. невропатолог А.Г. Панов предположил, что заболевание является японским энцефалитом, возбудитель которого передается через укусы комаров. В связи со сложившейся неблагополучной эпидемиологической обстановкой для изучения заболевания Наркомздравом СССР в 1937 г. была направлена экспедиция во главе с Львом Александровичем Зильбером. Специалистами экспедиции выяснено, что заболевание вызывается ранее неизвестным вирусом, который был назван вирусом *весенне-летнего клещевого энцефалита* (позже — вирусом клещевого энцефалита). Л.А. Зильбером была высказана гипотеза о том, что переносчиками инфекции являются иксодовые клещи. В.Д. Соловьев совместно с Е.Н. Павловским доказали возможность трансвариальной и трансфазовой передачи вируса у клещей [Злобин В.И. и др., 2015].

Этиология и систематика. Вирус клещевого энцефалита (*Tick-borne encephalitis virus*) относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, группе *вирусов млекопитающих, переносимых клещами*.

Штаммы вируса КЭ разделяются на три основных подтипа (генотипа):

- дальневосточный или генотип 1 (основной переносчик — клещи *Ixodes persulcatus*);
- урало-сибирский или генотип 3 (основной переносчик — *I. persulcatus*);
- европейский или генотип 2 (основной переносчик — клещи *Ixodes ricinus*).

Каждый из генотипов вируса доминирует на определенной территории, где в то же время могут циркулировать штаммы, относящиеся к иным генотипам. В Российской Федерации отмечено доминирование генотипа 3. Встречаются и более редкие генотипы (штаммы «группы 886» в Восточной Сибири и Монголии и др.).

Антигенная структура и факторы патогенности. Гликопротеин Е является поверхностным белком суперкапсидной оболочки, взаимодействующим с вирус-специфическим рецептором (адгезия и проникновение в клетку), определяет антигенные и патогенные свойства вируса, имеет в структуре группо-, тип- и подтипоспецифические антигенные детерминанты. Белок М (мембранный) также входит в состав суперкапсидной оболочки, капсидный белок С ассоциирован с молекулой РНК, образуя нуклеокапсид.

По антигенному родству в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) выделяют *вирусы комплекса клещевого энцефалита* (ККЭ), представители которого обладают перекрестной реактивностью по гемагглютинину. В ККЭ включены: вирусы Алма-Арасан, болезни леса Киасанур, Карши, КЭ, Омской геморрагической лихорадки (ОГЛ), Лангат, Повассан, Ройял-Фарм, геморрагической лихорадки Алхурма, шотландского энцефаломиелита овец (ШЭО), Оленьих клещей. Дифференциация этих вирусов основана на наличии неструктурного растворимого антигена, выявляемого в реакции связывания комплемента (РСК), реакции нейтрализации (РН), а также на молекулярно-биологических методах (ПЦР-секвенировании).

Переносчиками всех вирусов ККЭ являются клещи. Большинство вирусов распространено в Азии, вирус КЭ — в Азии и Европе, ШЭО — в Европе. Вирус Оленьих клещей выявлен только в Северной Америке. Вирус Повассан встречается и в Старом, и в Новом свете.

Вирус КЭ обладает географической и популяционной гетерогенностью и изменчивостью по антигенным и биологическим признакам (вирулентности). Более легкое течение отмечается в запад-

ной части нозоареала, где преобладают европейский генотип вируса и его основной переносчик — лесной европейский клещ *Ixodes ricinus*. Более тяжелое течение с высокой частотой очаговых поражений мозга и наибольшая летальность отмечены на Дальнем Востоке России, переносчик — таежный клещ *Ixodes persulcatus*. Отличия по нейтроинвазивности, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вирулентности носят штаммовый характер и связаны с мутациями, ведущими к аминокислотным заменам. Несомненное значение имеют иммуногенетические особенности организма хозяина, наличие и уровень адаптивного иммунитета (вакцинация), полученная при присасывании переносчика доза (количество вирусных частиц).

Резервуар и источник инфекции. В природных очагах сохранение вируса КЭ обеспечивается его циркуляцией в условиях трехчленной паразитарной системы при участии популяций теплокровных животных и кровососущих членистоногих.

Два вида иксодовых клещей рода *Ixodes* являются основными переносчиками и резервуарными хозяевами вируса КЭ: *Ixodes persulcatus* в восточной (азиатской) части нозоареала, встречается также в европейской части, вплоть до северо-запада России и стран Балтии; *I. ricinus* — в северной, западной, центральной, южной и юго-восточной Европе, на восток — до реки Волги. На границах ареалов имеются территории, где обитают оба вида. Ряд других видов клещей также способны сохранять и передавать вирус КЭ, но они реже являются причиной заражения человека: *Ixodes pavlovskyi*, *Dermacentor reticulatus*, *D. nutalli*, *D. silvarum*, *Haemaphysalis concinna*, *H. japonica*, *Hyalomma plumbeum*.

Зараженность переносчиков в очагах КЭ невысока и по данным классических вирусологических методов не превышает нескольких процентов. Существенно более высокие показатели получены по данным более чувствительных методов ИФА и ОТ-ПЦР, однако эти методы выявляют не сам вирус, а его антигены (ИФА) или нуклеиновые кислоты (ОТ-ПЦР) соответственно. В целом инфицированность *I. ricinus* ниже, чем *I. persulcatus*,

наблюдаются также различия в зависимости от местоположения очага и условий циркуляции вируса [Злобин В.И. и др., 2015].

Дополнительный резервуар — различные виды мелких и крупных млекопитающих, птицы-прокормители клещей. Число видов животных, на которых прокармливаются иксодовые клещи в природных очагах КЭ, значительно. Личиночные и нимфальные стадии клещей передают и воспринимают вирус при питании на мелких лесных зверьках, прежде всего, мышевидных, реже они нападают на более крупных животных. Половозрелые клещи прокармливаются на средних и крупных диких животных — зайцах, косулях, оленях, а также сельскохозяйственных животных (крупный и мелкий рогатый скот). Птицы нижнего яруса тоже участвуют в прокормлении клещей и циркуляции вируса КЭ [Коренберг Э.И. и др., 2013].

Изменения природных очагов инфекции в значительной степени зависит от характера хозяйственной деятельности. Лесохозяйственное и рекреационное освоение, выпас сельскохозяйственных животных вблизи населенных пунктов, интенсивное развитие индивидуального жилищного и дачного строительства, возрастание количества безпривязных собак приводят к росту численности и видового разнообразия иксодовых клещей и их прокормителей, повышению лоймопотенциала очагов КЭ.

Широта распространения природных очагов КЭ определяется экологическими связями вируса в условиях трехчленной паразитарной системы «вирус – клещи – позвоночные животные» с различными (основными и дополнительными) путями циркуляции. Клещи инфицируются при питании на животных с надпороговыми уровнями виремии. Показаны также опосредованная через организм хозяина горизонтальная передача вируса, трансвариальная и трансстадиальная передача у клещей, половой путь передачи от самцов к самкам иксодид при спаривании [Коренберг Э.И. и др., 2013].

Механизм передачи — трансмиссивный (присасывание клеща), реже пероральный (молоко инфицированных вирусом коз).

Пути и факторы передачи. Заражение людей вирусом КЭ в природных очагах происходит трансмиссивно, в результате нападения содержащих вирус клещей (имаго, реже нимф). Эпителиальные клетки кишечника и слюнные железы клещей — основные места репродукции вируса. В ряде случаев даже своевременное удаление клеща не может предотвратить заболевание, так как вирусы в большом количестве сохраняются в «цементирующем» секрете слюны. Заражение возможно после раздавливания клещей в месте их присасывания или ползающих на коже. Возможно проникновение вируса через слизистую глаз, поврежденную кожу.

Для вируса КЭ возможен алиментарный путь инфицирования. Фактором передачи является молоко (преимущественно коз, существенно реже — коров), полученное от инфицированных в результате присасывания иксодовых клещей животных при наличии у них вирусемии.

Проявления эпидемического процесса. Вирус КЭ широко распространен в Российской Федерации, в восточных, центральных и северных странах Европы, в северном Китае, Монголии. Клещевой энцефалит эндемичен для южной части нетропического лесного пояса Евразии — от северо-востока Франции до острова Хоккайдо в Японии. Ежегодно регистрируют около 10–12 тысяч клинических случаев КЭ, но эксперты ВОЗ считают эти цифры заниженными по сравнению с реальными. Наибольшая заболеваемость отмечается в Российской Федерации, странах Балтии и Словении. Другими странами, на территории которых регистрируют случаи заболеваний КЭ, или которые относят к странам риска из-за высокой пораженности клещей вирусом, являются Албания, Австрия, Белоруссия, Болгария, Босния, Венгрия, Германия, Дания, Италия, Китай, Монголия, Норвегия, Польша, Республика Корея, Румыния, Сербия, Словакия, Словения, Турция, Украина, Финляндия, Хорватия, Швейцария, Швеция [WHO. Weekly Epidemiological Record, 2011].

Многие территории РФ по комплексу природных условий являются благоприятными для существования природных очагов клещевого энцефалита. Большинство эндемичных территорий рас-

положено в лесной зоне умеренного климатического пояса. Регистрация заболеваний населения КЭ в РФ осуществляется с 1939 г. Общее число зарегистрированных заболеваний КЭ в 1939–2017 гг. составило 241 064 случая. За последние 32 года (1985–2017) в России учтено 152 715 случаев заболеваний КЭ, что составляет 60,2 % от общего их числа за 78 лет регистрации.

Территории риска. К настоящему времени к числу эндемичных по КЭ относят территории 48 из 85 субъектов РФ, в том числе территории всех 12 субъектов Сибирского федерального округа (СФО) и территории 5 из 9 субъектов Дальневосточного федерального округа (ДФО) [Письмо Роспотребнадзора РФ от 31.01.2018 г.]. Однако в 2017 г. случаи КЭ зарегистрированы во всех федеральных округах (ФО), кроме Северо-Кавказского, на территории 65 субъектов: 13 — Центрального (ЦФО), 11 — Северо-Западного (СЗФО), 2 — Южного (ЮФО), 14 — Приволжского (ПФО), 6 — Уральского (УФО), 12 — Сибирского (СФО) и 7 — Дальневосточного (ДФО). По сравнению с 2016 г. число субъектов с заболеваемостью КЭ выросло на 17. Несмотря на то, что три случая в ЮФО, а также по несколько заболевших в ряде субъектов ЦФО, ПФО и ДФО можно рассматривать как спорадическую заболеваемость и/или завозные случаи, остается открытым вопрос о возможной обусловленности этих явлений расширением нозоареала КЭ [Никитин А.Я. и др., 2018].

В многолетней динамике заболеваемости КЭ в России выделяются два максимально выраженных периода подъема: 1952–1964 гг. и 1989–2007 гг. Второй подъем является наиболее затяжным и характеризуется самыми высокими показателями в 1996 г., когда было учтено 10 298 случаев КЭ (6,9 на 100 тыс. населения) и в 1999 г. — 9955 случаев (6,79 на 100 тыс. населения). В 2000–2017 гг. показатели варьировали в пределах 1,3–4,38 на 100 тыс. населения.

Территориальное распределение заболеваний КЭ в динамике в различные периоды отличается некоторой сменой долевого эпидемиологического значения отдельных географических регионов России. В территориальном аспекте в ряде регионов Сибири отме-

чаются значительно более высокие уровни заболеваемости КЭ, чем в европейской части и на Дальнем Востоке России.

Летальность от КЭ в целом по России в 1992–2017 гг. была стабильной: 1,2–1,8 %, смертность составляла 0,01–0,03 на 100 тыс. населения. Максимальная летальность наблюдалась в ДФО: 7,9 % — в 2016 г., 8,3 % — в 2017 г.

Время риска. Заболеваемость увеличивается в весенне-летне-осенний период, что совпадает с периодами повышения активности клещей: *I. persulcatus* имеет пик активности весной и в начале лета (обычно в мае-июне, однако первые случаи нападения на людей могут иметь место уже во второй-третьей декаде апреля), *I. ricinus* имеет два сезонных пика активности — весной и в конце лета — начале осени. При алиментарном пути инфицирования заболеваемость КЭ наиболее часто возникает в мае-июне, так как именно в это время в наибольшей мере проявляется вирусемия у животных. Заболевания, связанные с алиментарным путем заражения, чаще всего наблюдаются в виде мелких семейных вспышек и развиваются быстро друг за другом у большинства людей, употреблявших в пищу за 4–7 дней до заболевания молоко от одной и той же козы.

Группы риска. При трансмиссивном механизме наибольшему риску заражения подвержены лица, работающие в лесу (лесники, лесозаготовители, егеря, пастухи), алиментарным путем инфицируются в основном дошкольники, школьники, домохозяйки. В возрастной структуре больных преобладают взрослые, хотя случаи КЭ регистрируют во всех возрастных группах. Например, в 2017 г. в целом по РФ дети 0–3 года составили 0,6 % от всех заболевших КЭ; 3–7 лет — 3,7 %; 7–14 лет — 5,5 %; 15–17 лет — 2,2 %; 18–50 лет — 47,3 %; старше 50 лет — 40,5 % [Никитин А.Я. и др., 2018].

Особенностью современной эпидемиологии КЭ является преобладание городских жителей в суммарном числе больных: в 1991–1999 гг. горожане составляли 64,1–74,7 %. Однако в те же годы показатели инцидентности КЭ сельских жителей несколько превышали таковые городских. В последние годы (2010–2017) эта

тенденция сохранилась. Жертвами нападения инфицированных клещей становятся не только люди, постоянно находящиеся или выполняющие работы в очаге, но и дачники, туристы, сборщики грибов, ягод, различных растений, охотники, рыболовы, военнослужащие. Возможно заражение жителей городов в парковых зонах, где могут формироваться местные популяции переносчиков. Клещи могут быть занесены в жилища из природных очагов с одеждой, различными предметами, собаками, другими животными.

Факторы риска. Несоблюдение правил поведения и предупредительных требований при нахождении в природном очаге клещевого энцефалита, несоблюдение правил пользования защитной одеждой, нарушение режима термической обработки молока, полученного от домашних животных на территории природного очага в эпидемический сезон.

Сезон активности клещей оказывает решающее влияние на заболеваемость КЭ жителей эндемичных регионов.

Заболеваемость КЭ носит циклический характер, который, с одной стороны, определяется меняющимся эпизоотическим потенциалом очагов, а с другой — сочетанием социальных и сезонных факторов, ведущих к повышению или снижению риска заражения. Несомненно, на заболеваемость влияет уровень популяционного иммунитета, который повышается путем проведения массовой вакцинации населения.

Эпидемический потенциал (лоймопотенциал) очагов различен, подвержен изменениям и зависит от особенностей ландшафтов; свойств циркулирующих штаммов вируса; численности и вирусофорности переносчиков; погодных условий, влияющих на их активность; численности и видового спектра животных-прокормителей иксодовых клещей; колебаний иммунной прослойки среди них и т. д. Огромное влияние на эти процессы оказывает деятельность человека, антропогенная трансформация природной среды, что может приводить как к активизации очагов инфекции, так и к их затуханию [Злобин В.И. и др., 2015].

Патогенез и патологическая анатомия. После внедрения вирус локально репродуцируется в клетках кожи. На месте приса-

сывания в тканях развиваются дегенеративно-воспалительные изменения. При алиментарном пути заражения фиксация вируса происходит в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта. Вирусемия при КЭ обычно носит двухволновый характер. Первая (транзиторная) волна вирусемии обусловлена проникновением вируса в кровь из мест первичной локализации. В конце инкубационного периода возникает вторая волна вирусемии, совпадающая по времени с репродукцией вируса во внутренних органах. Заключительная фаза — внедрение и репликация вируса в клетках центральной и периферической нервной системы. В патологический процесс вовлекаются мягкая мозговая оболочка, серое вещество головного и спинного мозга, корешки спинальных нервов.

КЭ характеризуется диффузным воспалительным поражением головного и спинного мозга. Смерть чаще всего наступает в остром периоде заболевания. Поражается преимущественно серое и в меньшей степени белое вещество. Наиболее интенсивные изменения отмечаются в ядрах продолговатого мозга и нервных клетках аммонова рога. На первый план выступают повреждения сосудов микроциркуляторного русла и двигательных нейронов. Наблюдаемые поражения неспецифичны и включают клеточное воспаление, гиперплазию, глиальную пролиферацию и некроз нейронов.

Прогрессирующие формы КЭ связывают с длительным сохранением вируса в клетках центральной нервной системы. В развитии персистирующей инфекции значительную роль отводят мутантным вариантам вируса.

Клиническая классификация КЭ. Основана на определении формы (инаппаратная, лихорадочная, менингеальная, менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая, полирадикулоневритическая), тяжести течения (стертое, легкое, средней тяжести, тяжелое) и характера течения (острое, двухволновое, хроническое — прогрессирующее). Субклинические, наиболее частые, формы инфекции сопровождаются кратковременной локализацией вируса в лимфатических узлах, клетках иммунной системы и вненевральной репродукцией без развития вирусемии. Отмечается формирование

постинфекционного иммунитета (с выработкой вируснейтрализующих антител) без клинических проявлений инфекции. Лихорадочная форма инфекции проявляется общеинфекционным синдромом без вовлечения в инфекционный процесс центральной и периферической нервной системы.

Формы с поражением мозговых оболочек и вещества спинного и головного мозга характеризуются формированием неврологических синдромов нейроинфекции. Развиваются противовирусный и иммунопатологический компоненты иммунного ответа, суммарное действие которых определяет глубину поражения нервной ткани, влияет на течение и исход инфекции.

Инкубационный период варьирует от двух до 35 и более суток. Чаще всего (до 90 %) болезнь развивается между 2-м и 15-м днем после присасывания клеща [Иерусалимский А.П., 2001].

Диагностика. Диагностика базируется на клинических (предположительный случай), эпидемиологических (вероятный случай) и лабораторных (подтвержденный случай) данных [Рудаков Н.В. и др., 2016].

Большое значение в эндемичных регионах придают фактам посещения леса, парка, дачи в весенне-летний период, указание в анамнезе на контакт с клещами (присасывание), употребление некипяченого козьего или коровьего молока.

Дифференциальную диагностику проводят с тремя основными группами заболеваний: другими инфекциями, переносимыми иксодовыми клещами; инфекционными болезнями с острым началом и выраженными общеинфекционными проявлениями; другими нейроинфекциями. В ряде случаев проводят дифференциацию с менингоэнцефалитами различной этиологии, полиомиелитом, абсцессами, опухолями, сосудистыми поражениями головного мозга, комами.

Подтвержденный случай. Подтвержденный случай клещевого энцефалита предполагает наличие хотя бы одного из следующего:

- 1) изоляция вируса из крови или спинномозговой жидкости;
- 2) обнаружение РНК вируса КЭ в ОТ-ПЦР;

3) выявление антител класса IgM к вирусу КЭ методом ИФА в сыворотке крови или спинномозговой жидкости;

4) четырехкратное или более увеличение титра антител класса IgG к вирусу клещевого энцефалита в динамике инфекционного процесса.

Лечение. Терапия КЭ состоит из специфического (этиотропного), патогенетического и симптоматического лечения.

Этиотропное лечение включает три основные группы препаратов: препараты антител к вирусу КЭ (иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита, иммунная плазма); ферментный препарат рибонуклеаза (РНК-аза); интерфероны (ИФН) и индукторы ИФН [Иерусалимский А.П., 2001, Клинические рекомендации МЗ РФ, 2016].

Патогенетическая терапия направлена на дезинтоксикацию, дегидратацию. При тяжелом течении болезни проводят противошоковую терапию, назначают кортикостероиды, осуществляют борьбу с дыхательной недостаточностью. При судорожном синдроме применяют седативные средства (25 %-й раствор сульфата магния, реланиум, натрия оксибутират, барбитураты и другие). Выписка больных производится через 2–3 недели после нормализации температуры, при отсутствии неврологических расстройств. Реконвалесценты подлежат диспансеризации.

Прогноз. Осложнения. В реконвалесцентном периоде в 20–50 % случаев развивается астеническое состояние различной продолжительности — от нескольких недель до нескольких месяцев. Прогноз при менингеальной и лихорадочной форме благоприятный. Очаговые (менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая, полирадикулоневритическая) — наиболее тяжелые и прогностически неблагоприятные формы, которые могут сопровождаться параличами, поражением стволовых отделов мозга с нарушениями дыхательной и сердечной деятельности. У 1–2 % людей, перенесших острые формы КЭ, а иногда и без них, возникает хроническое (прогредиентное) течение [Иерусалимский А.П., 2001] с прогрессирующим нарушением функций ЦНС. При очаговых формах больные в большинстве случаев инвалидизируются.

Летальность при КЭ связывают с развитием бульбарного и судорожно-коматозного синдромов.

Восприимчивость и иммунитет. К вирусу КЭ восприимчивы в равной степени все неиммунные лица. На территории природных очагов значительная часть местных жителей имеют иммунитет, благодаря латентной иммунизации. Однако описаны случаи заболевания КЭ на фоне высокого уровня гуморального иммунитета, что может быть объяснено особыми вирулентными свойствами инфицирующего вируса [Левкович Е.Н. и др., 1963, 1967; Погодина В.В. и др. 1964, 1965; Злобин В.И. и др., 2003], высокими заражающими дозами вируса [Пеньевская Н.А., 1989], а также повышенной восприимчивостью человека к вирусу [Иерусалимский А.П., 2001]. Выявлен ряд генетических маркеров, связанных с предрасположенностью к заболеванию клещевым энцефалитом [Черницына Л.О., 1989, 1990; Kindberg E. et al., 2008, 2011; Barkhash A.V. et al., 2010, 2012, 2013, 2016; Mickiene A. et al., 2014; Юдин Н.С. и др., 2018б].

Эпидемиологический надзор. Существенная роль в эпидемиологическом надзоре отводится мониторингу природных очагов. При этом имеют значение наблюдения на стационарных участках для определения таких параметров, как сроки и продолжительность периода активности клещей, так как они констатируют время риска заражения и длительность эпидемического сезона КЭ. Представление об истинной интенсивности эпидемического процесса в очагах КТИ складывается из сравнительной оценки следующих параметров: показателей заболеваемости, в том числе показателя повторяемости заболеваемости, интенсивности контактов населения с клещами и иммунологической структуры местного населения, анализа мест заражения по показателю территориальной очаговости.

Перечисленные принципы мониторинга природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций вполне выполнимы для практических учреждений Роспотребнадзора при обеспеченности зоолого-энтмологических подразделений квалифицированными

кадрами. В процессе мониторинга очагов КЭ следует учитывать существование сочетанных природных очагов различных патогенов, имеющих как общие ареалы, так и общих переносчиков, следствием чего является циркуляция нескольких возбудителей посредством одного вида переносчиков (вирус КЭ, боррелии, анаплазмы, риккетсии и др.).

На основании комплекса эколого-эпидемиологических параметров осуществляется эпидемиологическое районирование территорий по степени риска заражения КЭ. Комплексы профилактических мероприятий, их перечень и объем (в том числе вакцинопрофилактика) должны осуществляться дифференцированно, исходя из степени риска заражения КЭ, ИКБ и СКТ.

Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) — острое вирусное природно-очаговое заболевание, распространенное в некоторых областях Западной Сибири и северного Казахстана, с поражением сердечно-сосудистой, нервной, вегетативной систем, с геморрагическими явлениями, характеризующееся относительно доброкачественным течением в сравнении с другими геморрагическими лихорадками, двухволновой лихорадкой, интоксикацией, умеренным геморрагическим синдромом и явлениями менингоэнцефалита. Вирус передается преимущественно при контакте с ондатрами или (редко) при присасывании иксодовых клещей [Чумаков М.П. и др., 1965а, б; Бусыгин Ф.Ф., 2014; Рудаков Н.В. и др., 2015].

Код по МКБ-10: А 98.1. Омская геморрагическая лихорадка.

Краткие исторические сведения. Новая болезнь впервые описана в Омской области в 1940–1945 гг. местными специалистами (Г.А. Сиземова, Б.П. Первушин и др.). Вскоре природные очаги ее были обнаружены также в степных и лесостепных районах Новосибирской, Тюменской, Курганской и Оренбургской областей. Комплексными исследованиями экспедиций под руководством М.П. Чумакова и Р.А. Ахрем-Ахремовича (1947–1948 гг.) установлена вирусная этиология болезни, ее переносчик — клещи

рода *Dermacentor*, предложены профилактические меры [Ахрем-Ахремович Р.М., 1959; Чумаков М.П. и др., 1965а, б; Ястребов В.К. и др., 2014, 2015].

Этиология. Возбудитель — РНК-содержащий арбовирус, относится к семейству *Togaviridae*, роду *Flavivirus*, группе вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Возбудитель болезни — вирус омской геморрагической лихорадки (англ.: Omsk hemorrhagic fever virus — OHFV) был выделен в 1947 г. из крови больного путем заражения белых мышей.

Несмотря на отличную от вируса КЭ эпидемиологическую и клиническую характеристику и патогенез, вирус ОГЛ в силу общности биологических свойств и близких антигенных и генетических связей включен в состав вирусов комплекса КЭ. Имеются гипотезы происхождения вируса ОГЛ от вируса КЭ. По данным исследований В.Б. Локтева и других, посвященным эволюции вирусов, переносимых клещами, вирус ОГЛ отделился от основного ствола этой группы флавивирусов значительно раньше, чем вирус КЭ [Локтев В.Б., 2011; Платонов А.Е. и др., 2014].

Существует два геноварианта вируса, имеющих различное территориальное распространение: геновариант 1 — на западе нозоареала, геновариант 2 — в восточной части [Якименко В.В., 2011; Ястребов В.К., Якименко В.В., 2014].

Резервуар и источник инфекции. ОГЛ — природно-очаговая инфекция. Резервуаром возбудителя служат ондатры, а также другие околоводные виды диких млекопитающих (водяные полевки, полевки-экономки, узкочерепные полевки, бурозубки). У зверьков бывает, как острая форма заболевания, так и латентная инфекция. У ондатр ОГЛ вызывает тяжелый геморрагический энтерит, пневмонию и массовую гибель при эпизоотиях [Рудаков Н.В. и др., 2016].

Механизм, пути и факторы передачи. Заражение людей может происходить нетрансмиссивным путем — при прямом или опосредованном контакте с ондатрами (ондатровый тип) или при

присасывании луговых клещей *Dermacentor reticulatus* (клещевой тип заражения). В последние десятилетия абсолютно преобладает ондатровый тип заражения [Якименко В.В., 2011].

Вирус выделяется с биологическими выделениями животных, что приводит к инфицированию окружающей среды. Возможно заражение человека алиментарным путем — через воду и пищевые продукты, зараженные выделениями грызунов. В этом случае заболевания могут возникнуть и зимой. Наряду с трансмиссивным и алиментарным путем, животные и человек могут заражаться аэрогенным путем при вдыхании вирусосодержащего материала, попадающего в воздух при подсыхании биологических выделений больных животных.

Проявления эпидемического процесса. Природные очаги ОГЛ захватывают территорию южной и северной, богатой озерами, лесостепи Западной Сибири, южного Урала и, вероятно, Северного Казахстана. Характерные ландшафты очагов — берега водоемов, болот и примыкающие к ним березово-осиновые колки.

Для заболеваемости населения ранее была свойственна выраженная сезонность — первые случаи возникают в апреле, большая их часть приходится на май, а в июне они постепенно прекращаются. Вторая, меньшая по интенсивности волна, отмечается в августе-сентябре, что было связано с сезонной активностью клещей-переносчиков инфекции [Якименко В.В., 2011].

Однако такая сезонность в настоящее время встречается достаточно редко. Современная заболеваемость связана, главным образом, с промыслом ондатры и заражением контактным путем в процессе охоты и обработки шкурок зверьков в октябре-январе [Бусыгин Ф.Ф., 2014]. Описаны случаи аэрогенного заражения, в частности, среди научных сотрудников, работавших с инфицированным материалом [Чумаков М.П. и др., 1965б].

Вирус выделяется в большом количестве во внешнюю среду с мочой и испражнениями больных животных, что приводит к загрязнению воды, пищевых продуктов и заражению людей алиментарным путем.

В 1945–1949 гг. заболеваемость ОГЛ составляла 1,5–5,0 на 100 тыс. населения. В дальнейшем уровень заболеваемости упал вплоть до единичных случаев в 1970-х гг. В конце 1980–1990-х гг. произошла активизация эпизоотических проявлений ОГЛ в Омской, Новосибирской, Курганской, Тюменской областях, что повлекло за собой рост заболеваемости среди населения. Наиболее постоянной заболеваемостью в 1990-х гг. отличались такие районы Новосибирской области, как Чановский, Венгеровский, Тарский, Усть-Тарский, где число случаев достигало нескольких десятков. Как правило, доминировал нетрансмиссивный путь инфицирования людей, при непосредственном контакте с ондатрами. В 2000-е гг. заболеваемость ОГЛ вновь снизилась [Якименко В.В., 2011].

Чаще всего болеют люди, находившиеся в поле или лесу (работники сельского хозяйства, охотники, участвующие в промысле на ондатру). Заболевание носит спорадический или групповой характер.

Инкубационный период составляет 2–4 дня.

Диагностика. Лабораторная диагностика. Болезнь начинается остро, внезапно, с повышения температуры тела, достигая в первые же сутки 39–40 °С. Появляются выраженная слабость, разбитость, интенсивная головная боль, боли в мышцах. Больные заторможены, апатичны. Лихорадка держится на высоких цифрах 3–4 дня, в последующем литически снижается и нормализуется к 7–10-му дню болезни. В среднем лихорадка длится от 7 до 10 дней. На 2–3-й неделе почти у 50 % больных наблюдаются повторные волны лихорадки (рецидивы) продолжительностью от 4 до 14 дней.

При диагностике учитывают эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, сезонность, нападение клещей, контакты с ондатрами и др.) и характерные клинические проявления (внезапное начало, раннее проявление геморрагического синдрома и др.). Для подтверждения диагноза используют РСК, реакцию нейтрализации и пассивной гемагглютинации.

В первые дни болезни вирус может быть выделен из крови. Для серологических исследований используют парные сыворотки крови больного, взятые с интервалом 10–15 суток.

Вирус ОГЛ антигенно близок вирусу КЭ, их серологическая дифференциация осуществляется в РСК с растворимыми антигенами и с помощью молекулярно-генетических методов.

Вирус высоковирулентен для новорожденных и взрослых белых мышей при внутримозговом заражении; высокие титры обнаруживаются в мозге новорожденных мышей. Вирус можно также пассировать в церебральных пассажах на молодых белых крысах.

Вирус ОГЛ репродуцируется в нескольких видах клеточных культур тканей, но только в культурах клеток тканей эмбриона свиньи дает выраженный цитопатогенный эффект с разрушением монослоя клеток. Вирус ОГЛ идентифицируют в РСК, в опытах нейтрализации иммунными и гипериммунными гомологичными сыворотками, в реакциях подавления гемагглютинации и диффузионной преципитации в агаре.

Формы инфекции. Дифференциальная диагностика.

В зависимости от выраженности интоксикации, степени поражения центральной нервной системы выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания.

Дифференциальная диагностика проводится с другими геморрагическими лихорадками, с клещевым энцефалитом, лептоспирозами [Рудаков Н.В. и др., 2016]. У больных отмечается лихорадка и геморрагический синдром (мелкоточечная сыпь, носовые, желудочно-кишечные и маточные кровотечения). Геморрагический синдром может выявляться с первых дней болезни, однако, в отличие от крымской геморрагической лихорадки при ОГЛ, он отмечается непостоянно, реже наблюдается массивное кровотечение из желудочно-кишечного тракта и других органов. Примерно в 30 % случаев выявляется мелкоочаговая пневмония, часто обнаруживается гепатомегалия. У 80–90 % больных выявляются изменения со стороны почек в виде протеинурии. В период разгара болезни возможно развитие менингоэнцефалита (при тяжелых

формах болезни). В отличие от других геморрагических лихорадок при ОГЛ часто наблюдаются атипичные пневмонии и менингеальный симптомокомплекс.

Лечение ОГЛ симптоматическое, с обязательным соблюдением больным строгого постельного режима. При кровотечении принимают меры для замещения потерянной крови. Рекомендуются гемостатические препараты, тонизирующие сосудистую стенку, по показаниям — противошоковые и сердечные. Кроме того, вводят соответствующие антибиотики при воспалительных осложнениях, которые могут развиваться вторично вследствие местных кровоизлияний. При развитии тромбогеморрагического синдрома используют внутривенное введение гепарина по 10 000–40 000 ЕД в сутки.

Прогноз заболевания благоприятный, летальность в условиях спорадической заболеваемости — менее 1 %.

Осложнения. При развитии инфекционно-токсического шока, сосудистой недостаточности, менингоэнцефалита тромбогеморрагического синдрома лечение дополняют преднизолоном 2–10 мг/кг веса в сутки в течение 3–7 дней.

Восприимчивость и иммунитет. У местных жителей в крови обнаруживают протективные антитела, поэтому чаще заболевают приезжие. После перенесенной болезни развивается стойкий иммунитет. Существует перекрестный иммунитет с вирусом клещевого энцефалита.

Профилактика. Комплекс профилактических мероприятий при ОГЛ включает специфические и неспецифические методы [Рудаков Н.В. и др., 2016]. Вакцинация против КЭ обеспечивает перекрестный протективный иммунитет против ОГЛ. После переболевания ОГЛ сохраняется стойкий послеинфекционный иммунитет не только к вирусу ОГЛ, но и к КЭ.

Профилактические мероприятия в очагах должны предусматривать в первую очередь истребление ондатр и других околководных видов мелких зверьков на водоемах энзоотичных территорий.

Учитывая возможность контактного, аэрогенного и алиментарного путей заражения, важно соблюдать правила гигиены и применять приемы техники безопасности во время нахождения на эндемичной территории: беречь от загрязнения питьевую воду и пищу, следить за чистотой рук, защищать органы дыхания и кожные покровы от возможного попадания вируса при обработке тушек ондатр. Неспецифическая профилактика состоит также в использовании методов защиты от присасывания клещей, являющихся общими при всех передаваемых иксодовыми клещами инфекциях: само- и взаимоосмотры, использование репеллентов и акарицидов, ношение специальной одежды при посещении природных очагов, правильный выбор мест стоянок.

1.2. Иксодовые клещевые боррелиозы

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) представляют собой группу природно-очаговых трансмиссивных инфекций из группы спирохетозов, вызываемых *B. burgdorferi sensu stricto* (болезнь Лайма в Северной Америке и Европе), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis* (в Евразии) и реже некоторыми другими (*B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, *B. spielmanii* и др.), передающихся через присасывание иксодовых клещей преимущественно рода *Ixodes* и характеризующихся склонностью к затяжному и хроническому течению [Коренберг Э.И. и др., 2013; Рудаков Н.В. и др., 2016].

Код по МКБ -10: А.69.2. Болезнь Лайма. Хроническая мигрирующая эритема, вызванная *Borrelia burgdorferi*; L90.4. Акродерматит хронический атрофический; M01.2. Артрит при болезни Лайма.

Этиология. Боррелии относятся к отделу B17 *Spirochaetes*, классу *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaceae*, родам *Borrelia* и *Borreliella* [Whitman W.B., 2015]. Представители рода *Borrelia* являются возбудителями *возвратных тифов (рекуррентных лихорадок)*. Основной вид — *B. recurrens* передается человеку вшами, вызывает эпидемический или вшивый возвратный тиф. К этому

роду относятся также возбудители аргасовых клещевых боррелиозов (АКБ), к которым относятся более 20 видов боррелий.

Этиологическими агентами иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) являются представители рода *Borrelia* — *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (болезнь Лайма в Северной Америке и Европе), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis* (в Евразии) и реже некоторые другие (*B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, *B. spielmanii*) [Adeolu M., Gupta R.S., 2014]. Всего к группе ИКБ в настоящее время относят 15 видов боррелий. Некоторые виды боррелий занимают промежуточное положение между группами АКБ и ИКБ, однако по структуре генома ближе к группе ИКБ (*B. miyamotoi*, *B. barbouri*, *B. lonestari*, а также передаваемая вшами *B. recurrentis*). ИКБ связаны с клещами рода *Ixodes* (группа *I. ricinus* / *I. persulcatus*), распространены преимущественно в лесной зоне в Евразии и Северной Америке [Коренберг Э.И. и др., 2013].

Морфология. Спиральные, имеющие до 10 неправильной формы крупных завитков, грамотрицательные бактерии с вращательно-поступательным характером движений. Окрашены в сине-фиоле-товый цвет по Романовскому-Гимзе.

Культуральные свойства. Анаэробы, часто требующие сложных сред для культивирования, взыскательны к условиям культивирования, особенно боррелии группы ИКБ. Для них необходимы факультативно-анаэробные условия, температура плюс 33 °С, специальные среды (BSK-2), содержащие среду 199, глюкозу, альбумин, цистеин, кроличью сыворотку, желатин и другие компоненты.

Антигенные свойства. Имеют перекрестно-реагирующие антигены с другими спирохетами, родо- и видоспецифические антигены. Выделяют Н- (жгутиковые) флагеллиновые антигены (обладают слабой специфичностью) и поверхностные белковые антигены (OspA, OspC, более специфичны, используют для межвидовой и внутривидовой идентификации).

Генетическая структура. Геном боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* содержит одну линейную хромосому размером 1×10^6 п.н. и не менее 20 линейных и кольцевых плазмид.

Кластер генов рРНК локализован в центральной части линейной хромосомы, включает одну копию гена 16S рРНК (*rrs*) и повторяющиеся копии генов 23S рРНК (*rrlA* и *rrlB*) и 5S рРНК (*rrfA* и *rrfB*) в следующей последовательности: *rrs-rrlA-rrfA-rrlB-rrfB*. Дифференциацию боррелий групп ИКБ и АКБ осуществляют с помощью ПЦР с праймерами, направленными к концам генов 5S и 23S рРНК. Для дифференциации видов и генетических групп боррелий комплекса *B. burgdorferi s. l.* анализируют с помощью ПДРФ анализа и секвенирования продукты амплификации межгенного спейсера *rrfA-rrlB* (5S-23S рРНК).

Резервуар и источник заражения, механизмы передачи.

ИКБ — облигатно-трансмиссивные природно-очаговые инфекции, распространенные преимущественно в умеренном климатическом поясе северного полушария, лесной ландшафтной зоне и связанные с присасыванием клещей рода *Ixodes* [Коренберг Э.И. и др., 2013]. Основным вектором патогенных боррелий являются клещи *Ixodes persulcatus* — *I. ricinus* комплекса, хотя имеются также данные об инфицированности клещей родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis* и их возможной роли в циркуляции боррелий и их передаче при присасывании клещей [Рудакова С.А. и др., 2002, 2005, 2011 и др.]. В иксодовых клещах выявляют преимущественно *Borrelia garinii* (подгруппа 20047^T) и *B. bavariensis* (ранее — NT 29) и *B. afzelii* (подгруппы VS461 и NT28) различных геновариантов, у людей в Пермском крае — только «NT 29», т. е. *B. bavariensis* [Нефедова В.В. и др., 2010; Коренберг Э.И. и др., 2011].

В последние годы выявлен в клещах, в том числе и в России, новый вид *B. spielmanii*, описанный ранее как геномная группа A14S [Рудакова С.А., 2011]. В 1995 г. японскими учеными был идентифицирован новый вид боррелий, передаваемых клещами, — *B. miyamotoi*. Последующие исследования показали, что данный вид встречается в умеренных широтах Евразии. Доказывается их роль в возникновении заболеваний у людей [Platonov A.E. et al., 2011]. Проявления заболевания, предположительно вызванного *B. miyamotoi*, имеют отличия от «классического» иксодового

клещевого боррелиоза (ИКБ), ассоциированного с *B. burgdorferi sensu lato*.

Проявления эпидемического процесса. Территории и факторы риска. Природные очаги ИКБ широко распространены в лесной ландшафтной зоне умеренного климатического пояса Северного полушария на Европейском, Азиатском и Американском континентах. По данным ВОЗ болезнью Лайма ежегодно в мире (за пределами РФ) заболевает более 500 тыс. человек [ВОЗ, 2017], в том числе в странах Западной Европы — в среднем 232 000 человек [Sykes R.A., Makiello P., 2017], в США — около 300 000 человек [Kuehn В.М. 2013]. В Европе ИКБ является самым распространенным из всех заболеваний, передающихся клещами. Инцидентность ИКБ значительно различается как между странами, так и между регионами внутри стран. Самые высокие показатели заболеваемости ИКБ зарегистрированы в южной части Швеции (464 ‰), а самые низкие — в Италии (0,001 ‰). Средневзвешенная заболеваемость лайм-боррелиозом в Западной Европе оценивается в 22 случая на 100 тыс. населения в год [Sykes R.A., Makiello P., 2017].

В 2018 году нейроборрелиоз Лайма включен в список заболеваний, находящихся под эпидемиологическим надзором Европейского Союза. ECDC (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний) начнет мониторинг распространения нейроборрелиоза Лайма в ЕС и сбор данных ЕС через сеть эпидемиологического надзора, включающую Европейскую комиссию, ECDC и национальные органы по эпидемиологическому надзору [ECDC, 2018].

В РФ статистическая отчетность по ИКБ введена с 1992 г. На протяжении последних двух десятилетий эпидемическая ситуация по ИКБ в Российской Федерации оценивается как напряженная. Согласно данным официальной статистики, всего в России за 2002–2018 гг. иксодовыми клещевыми боррелиозами заболело 126 269 человек в 80 субъектах РФ. Ежегодно в течение указанного периода заболеваемость ИКБ регистрировалась в 67 субъектах РФ.

В Ростовской области случаи ИКБ начали регистрировать только с 2012 г. (105 случаев за 7 лет), в Саратовской области — с 2011 г. (20 случаев за 8 лет), в Республике Крым и г. Севастополе — с 2015 г. (193 и 39 случаев за 4 года соответственно). В 9 субъектах РФ на протяжении последних 17 лет только в отдельные годы отмечены случаи заболеваний ИКБ: Республика Калмыкия — 1 случай, Республика Адыгея — 27, Чеченская Республика — 11, Республика Дагестан — 5, Карачаево-Черкесская Республика — 2, Ненецкий автономный округ — 3, Республика Саха (Якутия) — 12, Магаданская область — 4, Камчатский край — 5 случаев [Рудакова С.А. и др., 2019].

В целом по РФ максимальное количество заболеваний (около 10 тыс. случаев за год) отмечено в 2011 г., минимальное (5703 случая) — в 2013 г. Среднегодовалый показатель заболеваемости ИКБ за 2002–2018 гг. в РФ составил 5,16 ‰ с минимальным уровнем в 2013 г. (3,99 ‰) и максимальным уровнем в 2011 г. (6,96 ‰). В 2019 г. в России зарегистрировано 8048 случаев заболеваний иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) (5,48 ‰).

Заражения возбудителями ИКБ происходят на эндемичных территориях природных очагов. Очаги ИКБ часто сопряжены с очагами КЭ, поскольку имеют одних и тех же переносчиков в Евразии — клещей *I. persulcatus* (таежный клещ) и *I. ricinus* (европейский лесной клещ). Вместе с тем, нозоареал ИКБ шире, чем КЭ, и захватывает в 1,5 раза большее число административных территории РФ по сравнению с КЭ [Рудаков Н.В. и др., 2015б, Рудакова С.А. и др., 2019, 2020]. Зоны высокого реализованного риска заражения населения ИКБ и КЭ совпадают, хотя нозоареал ИКБ обширнее. С запада на восток происходит снижение доли ИКБ и увеличение доли КЭ в структуре заболеваемости инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами.

Интенсивность проявления эпидемического процесса ИКБ, как и других трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, характеризуется цикличностью и территориальной неравномерностью

распространения. Около 95 % всех заболеваний ИКБ в РФ приходится на 5 федеральных округов, среди которых «лидирует» Центральный федеральный округ (ЦФО) — 25 % от общего числа заболеваний в РФ за 2002–2018 гг.; на втором месте — Приволжский, 20,4 %; на третьем — Сибирский, 19,3 %; на четвертом — Северо-Западный, 16,1%; на пятом — Уральский федеральный округ, 14,3 %. В ДФО, ЮФО и СКФО зарегистрировано 3,6; 1,0 и 0,3 % от общего числа случаев ИКБ в РФ соответственно [Рудакова С.А. и др., 2019].

Существенное значение в заражении населения ИКБ играют сезонные факторы, определяющие активность клещей, что проявляется выраженной летней сезонностью заболеваемости на всех территориях. В ЦФО, СЗФО, ЮФО и ДФО заболеваемость населения ИКБ в 2019 г. регистрировалась с марта по ноябрь; в ПФО и СКФО — с марта по октябрь. В УрФО и СФО эпидемический сезон ИКБ был самым непродолжительным — с апреля по октябрь.

Гендерный состав заболевших ИКБ в 2019 г. характеризовался преобладанием лиц женского пола в ЦФО (63,9 %) и ЮФО (60,8 %), в то время как в остальных наблюдалось либо равное соотношение полов (СКФО), либо незначительное преобладание лиц мужского пола: в СЗФО — 50,8; УФО — 51,2; ПФО — 51,4; СФО — 53,2; ДФО — 55,7 %.

В целом по России среди заболевших ИКБ в 2019 г. доля сельского населения составила 16,0 % (1290/8048), показатель заболеваемости — 3,45 на 100 тыс. населения, что ниже общего показателя (5,48 ‰). В структуре заболевших ИКБ доля сельского населения в целом по России составляет 16,03 %, варьируя по округам от 8,82 в ЦФО до 26,8 % в СФО. Величина данного показателя в остальных регионах: ПФО — 26,21; ДФО — 22,70; СКФО — 20,75; ЮФО — 17,21; УФО — 15,8; СЗФО — 15,42 %. За исключением СФО, интенсивные показатели заболеваемости городского населения выше заболеваемости сельских жителей наблюдаются практически во всех федеральных округах. Максимальное (почти двукратное) превышение показателей заболеваемости

мости ИКБ горожан над аналогическими показателями для сельского населения отмечено в ЦФО, ЮФО и СКФО.

Структура заболеваемости ИКБ населения России по возрастным группам характеризовалась в 2019 г. преобладанием возрастной группы 60–69 лет во всех округах, кроме ЮФО. При этом наименьший удельный вес имели возрастные группы до 1 года и 15–19 лет, что может быть связано с контактом этих групп населения с природными очагами. Среди всех округов в структуре заболевших ИКБ в 2019 г. наибольшая доля возрастных групп 2–6 лет, 7–14 лет, 15–19 лет и 20–29 лет зарегистрирована в СКФО (10, 10, 7,5 и 12,5 % соответственно). Возрастные группы 30–39 лет и 40–49 лет лидируют в структуре больных ИКБ в ЮФО (20,5 и 16,7 % соответственно). Наибольший удельный вес больных ИКБ в возрасте 50–59 лет отмечен в СЗФО (21,3 %), на втором месте ПФО (20,8 %), на третьем — ЦФО (20,2 %). Число больных ИКБ в возрасте 60–69 лет в общей структуре больных в ПФО составило 30,2: в ДФО — 22,5; ЦФО — 22,3; СЗФО — 22,2; УФО — 21,6; СФО — 21,1; СКФО — 20; ЮФО — 14,9 %. Доля заболевших ИКБ в возрасте 70 лет и старше в общей структуре больных в 2019 г.: в СЗФО — 15,7; УФО — 15,3; ЦФО — 13,8; ПФО — 13,5; ДФО — 12,5; СФО — 11,7; СКФО — 7,5; ЮФО — 5,1 %.

Среди детей в большинстве ФО, за исключением СКФО и ЮФО, показатели заболеваемости в возрасте 0–17 лет (включительно) в 1,5–3,3 раза меньше общего показателя, рассчитанного на все населения. Максимальные различия имели место в ЦФО: 2,73 против 8,93 ‰. В СКФО заболеваемость ИКБ детей 0–17 лет составила 0,61 против 0,54 ‰ среди всего населения, в ЮФО — 1,13 против 1,48 ‰.

Во всех ФО в 2019 г. максимальные показатели заболеваемости ИКБ среди детей отмечены в возрастной группе 3–6 лет, минимальные показатели — в группе детей до 1 года. Ни одного случая заболеваний ИКБ детей до 1 года не зарегистрировано в ЮФО, СКФО, ПФО и УФО.

В шести из восьми федеральных округов показатель заболеваемости ИКБ детей 0–17 лет, проживающих в сельских поселениях,

ниже аналогичного общего показателя для данной возрастной группы. В СФО заболеваемость ИКБ детей в сельской местности выше: 4,21 против 3,75 ‰ (общий показатель заболеваемости детей 0–17 лет); в ДФО эти показатели примерно равны: 2,42 и 2,40 ‰ соответственно.

В социальной структуре заболевших ИКБ в ЦФО, ПФО, СЗФО, УФО и СКФО наибольшую долю составляют пенсионеры и инвалиды (36,1; 41,0; 38,1; 41,2 и 27,5 % соответственно). В ЮФО среди больных ИКБ больше всего безработных (32,1 %), в ДФО и СФО — работающих (42,1 и 34,3 % соответственно).

Согласно результатам эпидемиологических исследований среди обстоятельств заражения во всех округах наиболее частыми (более 50 %) были выезды на дачу и базы отдыха, за исключением ЮФО (40,4 %) и СФО (45,9 %) [Рудакова С.А. и др., 2020].

Патогенез поражений. После присасывания клеща боррелии со слюной попадают в макроорганизм, размножаются во входных воротах инфекции, поражая кожу (эритема) и ближайшие лимфоузлы (фаза *первичной адаптации*), преодолев кожный и лимфатический барьеры, попадают в кровь, вызывают спирохетемию, проявляющуюся общетоксическим синдромом (стадия *первичной диссеминации*). По мере прогрессирования процесса боррелии проникают через гемато-тканевые барьеры (в т. ч. через гематоэнцефалический барьер) и вызывают *поражение различных органов и систем*. В ряде случаев инфекция приобретает хронический характер, вызывая поражения нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, вторичные поражения кожи и др. [Злобин В.И. и др., 2015].

Инкубационный период составляет от 5 до 30 дней, чаще 10–14 дней.

Диагноз и дифференциальный диагноз. В начале заболевания часто возникает «гриппоподобный синдром»: головная боль, слабость и разбитость, лихорадка, миалгии и артралгии, конъюнктивит, боли в горле. Патогномоничным симптомом ранней стадии болезни является мигрирующая эритема (МЭ), которая в своем

классическом виде принята за диагностический критерий в США и Европе. МЭ появляется в месте присасывания клеща сначала в виде макулы или папулы, которая постепенно увеличивается в размерах более 5 см в диаметре, в среднем 15–20 см. Через несколько дней после начала МЭ у половины больных появляются множественные кольцевидные вторичные очаги. Регионарный лимфаденит наблюдается у половины больных, у 1/5 — генерализованная лимфаденопатия, у части больных встречается спленомегалия [Злобин В.И. и др., 2015].

Российские авторы предложили несколько сходных классификаций ИКБ, выделяя острый, подострый и хронический периоды (или варианты течения) болезни, эритемную и безэритемную формы, а также латентную (субклиническую) инфекцию. В позднем периоде заболевания описывают неврологические, суставные и кожные синдромы [Рудаков Н.В. и др., 2016].

Клиническая диагностика ИКБ достоверна при наличии таких типичных признаков как: кольцевидная мигрирующая эритема, хронический атрофический акродерматит, синдром Баннварта, двусторонний неврит лицевого нерва при наличии соответствующего эпидемиологического анамнеза. Мигрирующая эритема — патогномоничный симптом ИКБ. Затруднения в диагнозе вызывают формы заболевания, протекающие без эритемы, а также хронические поражения сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной системы и кожи.

При сборе анамнеза и осмотре пациента обращают внимание на: сезонность (апрель-август); посещение эндемичных районов, леса, нападение клещей; лихорадку; наличие сыпи на теле, эритемы в месте присасывания клеща; ригидность мышц шеи; признаки воспаления суставов.

Дифференциальную диагностику проводят с другими, характерными для региона КТИ — КЭ, клещевыми риккетсиозами, гранулоцитарным анаплазмозом человека, моноцитарным эрлихиозом человека и др. В необходимых случаях проводят дифференциальную диагностику с ревматизмом, коллагенозами, артритами, вос-

палительными заболеваниями периферической и центральной нервной системы, миокардитами различной этиологии.

Лабораторная диагностика. Боррелии можно выделить с использованием среды BSK2 у больных из кожных поражений, крови и спинномозговой жидкости (при менингеальных формах), при исследовании переносчиков (в т. ч. снятых с людей) и теплокровных хозяев (наибольшая высеваемость — из мочевого пузыря) в природных очагах [Рудакова С.А., 2011; Злобин В.И. и др., 2015].

Боррелии можно выявить в иксодовых клещах с помощью световой микроскопии (окраска по Романовскому-Гимзе), темнопольной и люминесцентной микроскопии, ПЦР.

Основной метод серологической диагностики — реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с корпускулярным антигеном *B.afzelii*, позволяющим выявлять антитела к боррелиям группы ИКБ.

Молекулярно-биологическая диагностика основана на ПЦР выявлении ДНК боррелий в пробах биологического материала (биоптаты кожи с мест присасывания клещей, спинномозговая жидкость, кровь, моча) с детекцией методом электрофореза в геле или Real Time ПЦР. В описанных методах ПЦР-анализа в качестве мишеней используют разные фрагменты ДНК боррелий, включая гены *ospA*, *ospB*, флагеллина, 16S рРНК, 5 S/23 рРНК межгенного спейсерного участка и др. [Рудакова С.А., 2011].

Лечение. Применяют предупредительную терапию (при положительных результатах исследования присосавшегося клеща) и лечение больных ИКБ тетрациклинами, пенициллинами и цефалоспоридами [Рудакова С.А. и др., 2007]. Мер специфической профилактики не разработано.

Профилактика. Существенно не отличается от профилактики других, передаваемых иксодовыми клещами, инфекций. Основное значение имеют акарицидные обработки в природных очагах, меры неспецифической защиты, включая использование защитной одежды и специальных противоклещевых костюмов,

само- и взаимоосмотры в очагах. При положительных результатах исследования снятых переносчиков эффективна превентивная терапия антибиотиками.

1.3. Клещевые риккетсиозы и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки

Клещевые риккетсиозы — группа трансмиссивных риккетсиальных инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, реже другими кровососущими членистоногими, характеризуется первичным аффектом на месте присасывания переносчика (при большинстве риккетсиозов), лимфангоитом, лимфаденитом, пятнисто-папулезной или геморрагической сыпью, интоксикацией, генерализованным эндоваскулитом [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Код по МКБ-10: А75-А79 Риккетсиозы; 77 Пятнистая лихорадка [клещевые риккетсиозы]; А79 Другие риккетсиозы.

Краткие исторические сведения. В 1899 г. Edward E. Maxey описал первый случай пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) — прототипного представителя клещевых риккетсиозов (КР). В 1906 г. Н.Т. Ricketts описал роль лесного клеща (*Dermacentor occidentalis*) в передаче этиологического агента, впоследствии названного *Rickettsia rickettsii*. В 1909 г. Н.Т. Ricketts при изучении ПЛСГ обнаружил в крови больных и клещах-переносчиках возбудителя, оказавшегося первым известным представителем риккетсий.

Термин «риккетсии», введенный Н. da Rocha-Lima (1916) в честь американского исследователя Н.Т. Ricketts, объединяет обширную группу грамотрицательных внутриклеточных микроорганизмов, тесно связанных в своей жизнедеятельности с членистоногими [Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М., 1972].

Этиология. Изначально таксономия и классификация риккетсий основывалась на изучении фенотипических характеристик.

Учитывают морфологические и тинкториальные свойства, внутриклеточную локализацию, температурный оптимум культивирования в развивающихся куриных эмбрионах, восприимчивость лабораторных животных (морские свинки, белые мыши), антигенные характеристики, а также географическое распространение и специфические связи с переносчиками [Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М., 1972].

Порядок *Rickettsiales* класса *Proteobacteria* домена *Bacteria* включает в настоящее время 3 семейства: *Rickettsiaceae* (рода *Rickettsia* и *Orientia*), *Anaplasmataceae* (рода *Anaplasma*, *Aegyptianella*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*) и *Holosporaceae* (род *Holospora*). Также в него включено 6 родов с неопределенным местоположением (*Caedibacter*, *Lyticum*, “*Odyssella*”, *Pseudocaedibacter*, *Symbiotes* и *Tectibacter*) [Рудаков Н.В. и др., 2012].

Среди микроорганизмов порядка *Rickettsiales* особое место занимает род *Rickettsia*. В его составе традиционно выделяли две группы: клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и сыпного тифа (СТ). В дополнение к этому предложено создать новую группу внутри рода *Rickettsia*, включающую *R. canadensis*, *R. bellii*. Типовой вид — *Rickettsia prowazekii* da Rocha-Lima, 1916 (риккетсия Провачека).

Генетические исследования позволили выделить шесть подгрупп: *R. rickettsii*, *R. massiliae*, *R. akari*, *R. helvetica* (эти четыре подгруппы соответствуют группе КПЛ), *R. prowazekii* (соответствует группе сыпного тифа — СТ) и *R. canadensis* (предковая или “ancestral” группа, предшествующая разделению риккетсий на группы КПЛ и СТ (рис. 1.1)).

В соответствии с разработанными критериями фенотипической и генетической идентификации в настоящее время **List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature — Genus *Rickettsia*** включает 27 видов риккетсий (<http://www.bacterio.cict.fr/qr/rickettsia.html>).

К группе «предшественников» отнесены *Rickettsia bellii*, *Rickettsia canadensis* и *Rickettsia tarasevichae*, к группе СТ — *R. prowazekii* — возбудитель эпидемического, передаваемого

вшами, сыпного тифа и болезни Брилля (рецидивная форма сыпного тифа у ранее переболевших) и *R. typhi* — возбудитель эндемического (крысиного или блошиного) сыпного тифа, остальные 22 вида — к группе КПЛ.

A. *R. rickettsii* подгруппа

1. *R. conorii*
2. *R. rickettsii*
3. *R. peacockii*
4. *R. sibirica*
5. *R. africae*
6. *R. slovaca*
7. *R. japonica*
8. *R. heilongjiangensis*
9. *R. honei*
10. *R. parkeri*

B. *R. massiliae* подгруппа

11. *R. massiliae*
12. *R. rhipicephali*
13. *R. montanensis*
14. *R. raoultii*
15. *R. andeanae*
16. *R. aeschlimannii*

C. *R. helvetica* подгруппа

17. *R. helvetica*
18. *R. asiatica*
19. *R. tamurae*
20. *R. monacensis*

D. *R. akari* подгруппа

21. *R. akari*
22. *R. australis*
23. *R. felis*
24. *R. hoogstraalii*

E. *R. canadensis* подгруппа

25. *R. canadensis*
26. *R. tarasevichiae*
27. *R. bellii*

F. *R. prowazekii* подгруппа

28. *R. prowazekii*
29. *R. typhi*

ГРУППА КЛЕЩЕВОЙ
ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ

ПРЕДКОВАЯ ГРУППА

ГРУППА СЫПНОГО
ТИФА

Рис. 1.1. Основные виды и подгруппы рода *Rickettsia*

Возбудитель лихорадки цуцугамуши — *Orientia tsutsugamushi* реквалифицирован из группы цуцугамуши рода *Rickettsia* в самостоятельный род *Orientia*. Ранее входил в состав рода *Rickettsia* на правах серогруппы.

Морфология. Экологической микронишей представителей рода *Rickettsia* служит цитоплазма, для ряда из них (группа КПЛ), и ядро эукариотической клетки, где они размножаются свободно, без окружения паразитофорной вакуолюю. Этим они отличаются от кокциелл Бернета, семейства *Anaplasmataceae* и хламидий, микронишей для которых является фагосома и фаголизосома [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016]. Риккетсии — мелкие плеоморфные микроорганизмы от кокковидных до палочковидных, иногда нитевидные, однако чаще короткие палочки 0,3–0,6 x 0,8–2,0 мкм. Размножение риккетсий происходит бинарным делением.

Грамотрицательные микроорганизмы, плохо окрашиваются анилиновыми красителями. Наиболее часто применяют модификацию окраски по П.Ф. Здродовскому, с использованием карболового фуксина. При этом риккетсии окрашиваются в ярко-розовый или рубиново-красный цвет, цитоплазма клеток — в голубой цвет, ядра — в синий.

Строение риккетсий идентично строению грамотрицательных бактерий. У них выявлены волосовидные придатки (фимбрии). Подвижность риккетсий связывают с наличием «актиновых хвостов». У ряда видов риккетсий отмечают наличие вегетативных и покоящихся форм [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001; Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Антигенные свойства. У риккетсий и ориенций выявлено наличие перекрестно реагирующих эпитопов с протейями. Основными антигенными комплексами являются группоспецифический (отличающийся у риккетсий групп КПЛ и СТ) термостабильный липополисахаридный комплекс и два протективных поверхностных белка — rOmpA и rOmpB.

Вестерн-блот с сыворотками крови от переболевших показал их способность реагировать с двумя риккетсиальными протеина-

ми (позднее названными *rOmpA* и *rOmpB*) у риккетсий группы КПЛ и *R. canadensis* и только с протеином *rOmpB* у риккетсий группы СТ. Эти протеины наружных мембран риккетсий характеризовались различными молекулярными массами для каждого вида [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Культуральные свойства. Размножаются риккетсии в клетках позвоночных и членистоногих, в эпидермальных клетках, выстилающих желточный мешок развивающегося куриного эмбриона. Хороший рост получен *in vitro* в клетках куриного эмбриона и в некоторых стационарных линиях клеток млекопитающих (Vero, Herp-2). Температурный оптимум роста от 32 до 35 °С (выше — для группы СТ, ниже — для группы КПЛ).

Наиболее распространенными методами культивирования служат метод накопления в тканях желточного мешка развивающихся куриных эмбрионов по Коксу и культуры эукариотических клеток в условиях пониженного метаболизма. Для экспериментального воспроизведения инфекции и выделения штаммов патогенных риккетсий с успехом применяют различные виды чувствительных к определенным видам риккетсий животных, чаще морских свинок-самцов (часто при внутрибрюшинном заражении возникает скротальный феномен – воспалительная реакция *tunica vaginalis* яичек) и хомячков [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001; Рудаков Н.В., 2016].

Микроэкология. Риккетсии — особая экологическая группа облигатных внутриклеточных прокариотических микроорганизмов, имеющих ряд отличий от классических бактерий в паразито-хозяйинных отношениях. Среди них — эндоцитобиоз в эукариотических клетках позвоночных животных и членистоногих переносчиков, отсутствие четких критериев патогенности и классических эндотоксинов [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001].

Экологические особенности риккетсий обусловлены их облигатным внутриклеточным паразитизмом с широким кругом филогенетически далеко отстоящих друг от друга хозяев — кровососущих членистоногих (клещей, вшей, блох) и их теплокровных

прокормителей — грызунов, насекомоядных, птиц, сумчатых, копытных.

Риккетсии имеют широкий диапазон патогенности и могут быть разделены по этому признаку на три группы — классические патогены, новые патогены и симбионты эукариотических клеток, преимущественно насекомых [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001; Рудаков Н.В., 2016]. К классическим патогенам относятся представители группы СТ (*R. prowazekii*, *R. typhi*), а также 9 видов риккетсий группы КПЛ: *R. akari*, *R. australis*, *R. conorii*, *R. felis*, *R. heilongjiangensis*, *R. honei*, *R. japonica*, *R. rickettsii*, *R. sibirica*, к новым патогенам — 8 видов: *R. aeschlimannii*, *R. africae*, *R. slovaca*, *R. parkeri*, *R. monacensis*, *R. helvetica*, *R. raoultii*, *R. tamaruae*, к риккетсиям с недоказанной патогенностью для человека — 5 видов: *R. asiatica*, *R. hoogstraalii*, *R. montanensis*, *R. peacockii*, *R. rhipicephali* [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Генетические особенности. По результатам пульсового гелелектрофореза средний размер генома представителей группы КПЛ находится между 1200 и 1300 тысячами нуклеотидов (т. н.). Наибольший размер генома у *R. bellii* из группы предшественников, наименьший — у риккетсий группы сыпного тифа, что косвенно подтверждает гипотезу о редукции генома у адаптированных к теплокровным видам риккетсий (вызываемый *R. prowazekii* сыпной тиф — антропоноз).

Наряду с фенотипическими характеристиками для идентификации риккетсий применяют методы геносистематики. Применительно к риккетсиям для этих целей предлагается изучать панбактериальные гены, кодирующие 16S rRNA и цитратсинтазу (*gltA*), *Rickettsia* — специфические *OmpA* и *OmpB* гены и ген *D*, кодирующие поверхностные, высокомолекулярные белки *rOmpA* (190КД) и *rOmpB* (120 КД), *PS120* (термостабильный цито-плазменный белок) соответственно.

Факторы патогенности. У риккетсий описана микрокапсула, с наличием которой связывают так называемый механизм «реактивации» риккетсий (восстановления вирулентности штаммов). Во взаимодействии риккетсий с эукариотическими клетками при-

дается значение фосфолипазе А₂ и адгезинам риккетсий, которыми являются поверхностные белки *rOmpA* (имеют значение преимущественно для риккетсий группы КПЛ) и *OmpB* (для риккетсий группы СТ), а также активной подвижности патогенных риккетсий, связанной с наличием актиновых хвостов. Риккетсии имеют токсические субстанции, в том числе липополисахарид, фосфолипидные фракции, специфический набор жирных кислот, однако токсичность риккетсий и их пирогенное действие связано преимущественно с поражением риккетсиями эндотелиальных клеток сосудистого русла [Рудаков Н.В., 2016].

Риккетсии обладают гемолитическими свойствами в отношении эритроцитов кролика и барана, гемагглютинином. Риккетсии имеют также аллергенные субстанции, входящие в состав растворимых антигенных фракций [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Резервуар и источник инфекции. Механизм передачи. Для эпидемиологии большинства риккетсиозов определяющее значение имеют экологические особенности возбудителя и его связи с переносчиком. Риккетсии — возбудители природно-очаговых зоонозов, для которых эпидемический процесс является лишь проекцией эпизоотической активности природных очагов, а человек является случайным звеном в цепи циркуляции возбудителя.

В инфекционной патологии человека основное значение имеют риккетсии группы сыпного тифа (*R. prowazekii* — возбудитель сыпного тифа и *R. typhi* — возбудитель крысиного сыпного тифа) и группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) — *R. rickettsii* — возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (в Америке), *R. conorii* — возбудитель средиземноморской (марсельской) лихорадки (преимущественно в Средиземноморском регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей), *R. sibirica* — возбудитель клещевого риккетсиоза или клещевого сыпного тифа (Северная и Центральная Азия, включая регионы юга Сибири и Дальнего Востока), *R. akari* — возбудитель осповидного (везикулезного) риккетсиоза, *R. australis* — возбудитель северо-австралийского

риккетсиоза, *R. japonica* — возбудитель японской клещевой пятнистой лихорадки [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Наибольшее значение в циркуляции патогенных для человека и непатогенных риккетсий принадлежит клещам родов *Dermacentor* (*R. sibirica*, *R. slovaca*, *R. rickettsii*, *R. japonica*, *R. peacockii*, *R. montanensis*, *R. bellii*, *R. raoultii*) и *Rhipicephalis* (риккетсии генокомплекса *R. conorii*, *R. massiliae*, *R. rhipicephali*), которые относятся к одному подсемейству *Rhipicephalinae*.

Риккетсиозы группы КПЛ — классические природно-очаговые, передаваемые клещами, облигатно-трансмиссивные инфекции. Связь заболеваний с присасыванием иксодовых клещей определяется двумя основными эпидемиологическими особенностями этих инфекций: обязательным предшествующим контактом заболевших с природными очагами (определенными местностями, специфическими переносчиками) и их сезонностью, соответствующей периоду активности клещей, чаще взрослых (имаго). Заражение происходит вследствие присасывания или раздавливания клещей (втирание содержимого в ранки, реже — аэрогенно). Большинство риккетсиозов группы КПЛ передаются иксодовыми клещами, возбудитель везикулезного (осповидного) риккетсиоза *R. akari* — гамазовыми клещами *Allodermanyssus sanguineus* — гнездо-норовыми паразитами мышей и крыс. *R. felis*, имеющая антигенные связи с риккетсиями групп СТ и по данным генетических исследований отнесенная к одной подгруппе с риккетсиями группы КПЛ *R. akari* и *R. australis*, экологически связана с кошками и дикими кошачьими, передается человеку через кошачьих блох *Ctenocephalides felis* и вызывает «тиф кошачьих блох».

Краткая характеристика основных риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки в России

Сибирский клещевой тиф. Возбудитель — *Rickettsia sibirica* из группы КПЛ. В настоящее время выделяют три подвида *R. sibirica* — *R. sibirica* subsp. *R. sibirica*, *R. sibirica* subsp. *VJ-90*, *R. sibirica* subsp. *mongolotimonaе*. На территории России доказано

наличие первых двух подвигов, причем *R. sibirica subsp. BJ-90* — только на Дальнем Востоке. Доказанные случаи КР в РФ связаны с *R. sibirica subsp. R. sibirica*.

Клещевой риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia sibirica* (в официальной регистрации — сибирский клещевой тиф — СКТ) — облигатно-трансмиссивная природно-очаговая инфекция, передаваемая человеку клещами преимущественно из родов *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*, *H. japonica douglasi*).

Природные очаги распространены в Сибири и на Дальнем Востоке России, в Казахстане, Монголии, Китае. Наиболее эпидемически активны горно-степные очаги с переносчиком *D. nuttalli* и лесостепные очаги с переносчиками *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*. Природные очаги КР в РФ охватывают 17 административных территорий южных регионов Сибири и Дальнего Востока [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001; Рудаков Н.В., 2016].

Эпидемическая активность природных очагов существенно отличается. Более 80 % заболеваний приходится на Алтайский и Красноярский края, Республику Алтай. Кроме этого, заболевания регистрируют в Тюменской, Курганской, Омской, Новосибирской, Кемеровской, Иркутской, Амурской областях, Забайкальском крае, республиках Тыве, Бурятии, Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной области [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001].

Большинство переносчиков *R. sibirica* являются треххозяиными клещами с пастбищным типом паразитирования. Клещи способны к длительному сохранению риккетсий и к трансвариальной передаче их потомству. Для своего развития каждая стадия метаморфоза клеща (личинка, нимфа, имаго) нуждается в питании кровью позвоночных животных. Циркуляция риккетсий в природном очаге осуществляется по цепи: иксодовые клещи — дикие мелкие млекопитающие — иксодовые клещи.

Прокормителями личинок и нимф иксодовых клещей являются мелкие млекопитающие (в основном грызуны), а половозрелые клещи питаются кровью крупных позвоночных животных, среди

которых наиболее частым объектом нападения членистоногих становятся сельскохозяйственные животные (коровы, овцы, козы, лошади, маралы и др.) в период выпаса. Так как инфицирование происходит трансмиссивным путем, больные СКТ эпидемической опасности для окружающих не представляют.

Нападение клещей на человека происходит при контакте с местами их нахождения на поверхности почвы, травянистой растительности, при прохождении через кустарник или смешанный лес. При соприкосновении клещи очень быстро прицепляются к одежде или телу проходящего человека. У отдельных видов клещей способностью нападения на человека обладают нимфы (*H. concinna* и *H. japonica douglasi* на Дальнем Востоке, *D. nuttalli* — в Сибири).

Особенности биологии иксодовых клещей обуславливают сезонность заболевания. Наибольшая активность иксодовых клещей в местах естественного обитания отмечается в весенне-летнее время.

В Сибири заболевания СКТ отмечаются в период с апреля по октябрь. Максимум заболеваний приходится на май, затем в июне-июле происходит снижение числа заболеваний, после чего в августе-сентябре отмечается новый, хотя и меньший их подъем. На Дальнем Востоке сезон заболеваний начинается также с апреля-мая, но характеризуется большей продолжительностью в течение летних месяцев, когда вслед за клещами *D. silvarum* проявляется активность клещей *H. concinna*.

Применительно к эндемичным территориям Сибири и Дальнего Востока число эпидемически значимых переносчиков в очагах колеблется от одного-двух (*D. nuttalli* — горные степи Алтая, лесостепи Минусинской и Канской котловин, Тувы, Предбайкалья и Забайкалья; *D. marginatus* и в меньшей степени *D. reticulatus* — равнинные степные и лесостепные ландшафты Западно-Сибирской низменности, *D. silvarum* и *H. concinna* — лесостепи Салаира, Кузнецкой котловины, юга Дальнего Востока) до четырех видов (*D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus* — северная лесотепь Алтайского края, Северный Алтай).

Основным резервуаром и эпидемически значимыми переносчиками *R. sibirica* в Сибири являются в порядке убывания значимости клещи *D. nuttalli*, *D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus* [Рудаков Н.В. и др., 2011, 2012; Рудаков Н.В., 2016].

Основными ландшафтными типами природных очагов клещевого риккетсиоза на юге Сибири являются: равнинно-степной (переносчик — *D. marginatus*), предгорно-лесостепной с тремя географическими вариантами: Алтайский лесостепной (переносчики — *D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus*), Салаирско-Кузнецкий лесостепной (переносчики — *D. silvarum* и *H. concinna*), Красноярский лесостепной (переносчик — *D. nuttalli*), горно-степной (*D. nuttalli*).

Совокупность природных и хозяйственных факторов, влияющих на типы населения переносчиков и условия существования возбудителя клещевого риккетсиоза, опосредуется, прежде всего, через ландшафтные предпосылки существования очагов. Наиболее стабильны горностепные («нутталливые») очаги, что определяется их наименьшей антропоической трансформацией (низкая доля сельскохозяйственного освоения), а также характером хозяйственной деятельности, способствующей поддержанию высокой численности иксодовых клещей (выпас животных). Они характеризуются стабильной эпидемической активностью и занимают пояс горных степей и лесостепей южных горных областей Сибири (Алтайская, Саянская, Тувинская, Прибайкальская, Забайкальская), относящихся согласно природному районированию к физико-географической стране гор Южной Сибири [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001].

Механизм передачи — трансмиссивный (инокуляция при присасывании переносчика с инфицированной слюной).

Более подробная характеристика этой инфекции представлена в монографиях Рудакова Н.В. с соавт. [Рудаков Н.В. и др., 2011, 2012, 2016].

Марсельская (средиземноморская) лихорадка. Средиземноморская лихорадка (СМЛ) — риккетсиоз из группы КПЛ. Впервые описана клинически в Тунисе [Conor A., Bruch A., 1910]. *R. conorii* — возбудитель марсельской лихорадки экологически

связан преимущественно с собачьими клещами *Rhipicephalus sanguineus*, различные фазы развития которых питаются на собаках, мелких млекопитающих, ежах и зайцах.

Эпидемиологическое значение имеет контакт с собаками, присасывание клещей (дворовые очаги). *Rhipicephalus sanguineus* — однохозяинный клещ, поэтому клещевые популяции длительно связаны с одним хозяином-прокормителем, образуя стойкие дворовые микроочаги. Наряду с присасыванием, возможно заражение при раздавливании клещей, при попадании инфекционного материала на слизистые оболочки, ранки на коже, не исключается и аэрогенное инфицирование.

СМЛ распространена в Средиземноморском регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей, в Африке, в Индии и Пакистане.

Отмечены генетические и антигенные отличия возбудителя в пределах генокомплекса *R. conorii*, а также определенные особенности клинического течения вызываемых *R. conorii* в различных регионах пятнистых лихорадок. В связи с этим дискутируется вопрос о выделении отдельных нозологических форм и вызывающих их возбудителей «*R. conorii* комплекса» (*R. conorii subsp. conorii* — марсельской лихорадки, *R. conorii subsp. israelensis* — возбудитель Израильской пятнистой лихорадки, *R. conorii subsp. caspiensis* — возбудитель Астраханской пятнистой лихорадки, *R. conorii subsp. indica* — возбудитель Индийского клещевого тифа).

В СССР первые больные СМЛ были выявлены в 1936 г. А.Я. Алымовым в Севастополе. В дальнейшем заболевание выявлено на Черноморском и Каспийском побережье Кавказа, в Закавказье. Заболеваемость средиземноморской лихорадкой отмечается в Крыму [Пеньковская Н.А., 2014; Попова А.Ю. и др., 2016; Горюченко М.В., Каримов И.З., 2016].

Астраханская пятнистая лихорадка. С начала 80-х годов в Астраханской области стали отмечать ранее неизвестную лихорадку с пятнистой сыпью. Целенаправленное изучение инфекции было начато сотрудниками Всесоюзного центра по риккетсиозам

совместно с астраханскими коллегами в 1989–1990 гг. В результате исследований выявлена этиология АПЛ, выделены штаммы новой риккетсии, относящейся к *R. conorii* комплексу (в настоящее время *R. conorii subsp. caspiensis*). Изучены биологические и генетические характеристики возбудителя, экология переносчика, эпидемиологические особенности АПЛ и особенности антропогенной трансформации природного очага, клиника и лабораторная диагностика, основные направления профилактики [Тарасевич И.В., 2002].

Переносчиками возбудителя АПЛ являются иксодовые клещи *Rhipicephalus pumilio*, паразитирующие на собаках, кошках, ежах. Имаго и особенно нимфы этих иксодид способны присасываться к человеку и передавать возбудителя с пиком заболеваемости в июле-августе. Очаги эпидемически активны преимущественно в Астраханской области, их существование выявлено на смежных территориях юга России (Калмыкия) предполагается наличие очагов АПЛ в Волгоградской области и западной части Казахстана.

Клещевой риккетсиоз, вызываемый *R. heilongjiangensis*. В Китае, наряду с *R. sibirica*, установлена циркуляция отличающихся от нее видов риккетсий группы КПЛ, прежде всего *R. heilongjiangensis*. Случаи инфекции, вызванные *R. heilongjiangensis*, выявлены ретроспективно в Хабаровском крае [Mediannikov O. et al., 2004]. Кривая заболеваемости в Хабаровском крае достигает максимума в июле и совпадает с сезонной активностью основного переносчика — клещей *H. concinna*.

Реликтовый характер распространения клещей *H. concinna* — основного переносчика в послеледниковой Евразии определяет ареал этих переносчиков в виде отдельных «пятен» в различных частях нозоареала КР в Сибири и, особенно, на Дальнем Востоке России [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001].

R. heilongjiangensis выявлена в «пятнах» *H. concinna* в пределах нозоареала КР на Дальнем Востоке (Приморский и Хабаровский края, клещи *H. concinna*), а также в Алтайском (*H. concinna*) и Красноярском (*H. concinna*, *D. nuttalli*) краях. По современным представлениям, основанным на генотипировании штаммов рик-

кетсий группы КПЛ, на Дальнем Востоке России наряду с классическим возбудителем КР — *Rickettsia sibirica sensu stricto*, циркулируют *Rickettsia sibirica subsp. BJ-90* и *R. heilongjiangensis* [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Риккетсиоз, вызываемый *R. helvetica* (“*aneruptive fever*” — лихорадка без сыпи). В Швейцарии из клещей *I. ricinus* выделена и идентифицирована *R. helvetica*. Этот вид риккетсий обнаружен также во Франции, Швеции, Словении, Португалии, Италии, Испании, Польше и Марокко, а также в клещах *D. reticulatus* в Хорватии. Несмотря на то, что *R. helvetica* не была изолирована от больных людей, ее роль в инфекционной патологии человека предполагалась на основании результатов серологических и генетических методов. ДНК *R. helvetica* была обнаружена в образцах органов и тканей пациентов с перимиокардитом (летальный исход), лихорадкой и саркоидозом, а также от пациента с подострым менингитом.

В России *R. helvetica* впервые выявлена в клещах *Ixodes persulcatus* в Омской области [Шпынов С.Н. и др., 2005], затем у пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями после присасывания клещей в Пермском крае [Нефедова В.В. и др., 2008]. В дальнейшем *R. helvetica* была выявлена в таежных клещах от северо-востока европейской части России (республика Коми) [Карташов М.Ю. и др., 2017] до Дальнего Востока (Хабаровский край, Сахалинская область) [Иголкина Я.П. и др., 2014], а также на юге России в районе Сочи [Куличенко А.Н. и др., 2016], наибольшая спонтанная инфицированность переносчиков отмечена на Сахалине (63,9 %). К настоящему времени можно констатировать возможность распространения *R. helvetica* — подобных вариантов риккетсий в Евразии в ареалах клещей комплекса «*Ixodes persulcatus* — *Ixodes ricinus*».

Риккетсиоз, вызываемый *R. aeschlimannii*. Заболевание, проявляющееся лихорадкой, генерализованной макулопапулезной сыпью и развитием струпа, связанное с *R. aeschlimannii*, описано у туристов, вернувшихся из Африки. *R. aeschlimannii* была описана

как новая риккетсия группы КПЛ, изолированная из клещей *Hyalomma marginatum marginatum* в Марокко. С помощью молекулярно-биологических методов эти микроорганизмы выявлены в *H. m. rufipes* в Зимбабве и в *H. m. marginatum* в Португалии. Позднее *R. aeschlimannii* была обнаружена в других регионах Африканского континента, а также в ряде стран южной Европы: Португалии, Хорватии, Испании Греции и на Корсике.

Патогенная для человека *R. aeschlimannii* генотипирована в клещах *Haemaphysalis punctata* из Алматинской области Казахстана, где в предыдущие десятилетия зарегистрированы случаи «клещевого риккетсиоза» [Shrynov S.N. et al., 2004]. В России *R. aeschlimannii* впервые выявлена в Ставропольском крае в клещах *Hyalomma marginatum marginatum* [Шпынов С.Н. и др., 2006; Shrynov S.N. et al., 2009], в последние годы — в Крыму [Карташов М.Ю. и др., 2018].

Синдром TIBOLA (DEBONEL). Считавшаяся ранее непатогенной *R. slovaca* впервые выделена в бывшей Чехословакии. В дальнейшем штаммы этого возбудителя выделены в Армении, Австрии, Германии, Венгрии. В конце 80-х были получены косвенные данные, свидетельствующие также о вероятности циркуляции *R. slovaca* в Европейской части России, Болгарии, Бельгии [Rehacek J., Tarasevich I.V., 1988]. Установлено распространение штаммов этой риккетсии во Франции, Швейцарии, а также в Испании, Польше, Италии, Португалии, Хорватии, в Крыму.

В последнее время *R. slovaca* рассматривают как агент лимфаденопатии от присасывания клеща — синдрома TIBOLA: от «tick-borne lymphadenopathy» [Lacos A., Raoult D., 1999] или DEBONEL (*Dermacentor borne necrosis — lymphadenopathy*). В настоящее время в Европе подтверждены случаи синдрома TIBOLA, связанные с *R. slovaca*, главным образом в Венгрии, Франции и Испании.

R. slovaca была генотипирована в иксодовых клещах рода *D. marginatus* на двух административных территориях Европейской части России — в Воронежской области и Ставропольском крае, штамм *R. slovaca* выделен в Курганской области.

Три новых, тесно генетически связанных генотипа риккетсий (*R.sp.RpA4*, *R.sp.DnS14*, *R.sp.DnS28*) описаны как новый вид риккетсий группы КПЛ — *R.raoultii*. Они выявлены в клещах рода *Dermacentor* в очагах КР и на свободных от этой инфекции территориях России и Казахстана, в дальнейшем показано их широкое распространение в Европе (Франция, Испания, Германия, Португалия, Венгрия, Польша), встречаются также в Азии и Северной Африке. В последние годы выяснено не только широкое распространение этих риккетсий, но и их вероятная роль в возникновении синдрома TIBOLA. Роль *R. raoultii* в качестве этиологического агента синдрома TIBOLA подтверждена серологическими методами и выявлением ДНК в крови больных [Рудаков Н.В., 2016].

Новые риккетсиозы. Роль *R. canadensis*, широко распространенной в Северной Америке в клещах *H. leporispalustris*, в патологии человека окончательно не установлена. Однако на основании серологических тестов предполагается, что эта риккетсия может являться этиологическим агентом острых церебральных васкулитов. К *R. canadensis* наиболее близка впервые описанная как кандидат в новый вид *R. tarasevichiae*, отнесенная нами к группе предшественников. Выявлена высокая инфицированность клещей *I. persulcatus* этим микроорганизмом в России [Shpyunov S. et al., 2003].

Патогенез клещевых риккетсиозов. Во входных воротах (на месте присасывания) при большинстве риккетсиозов группы КПЛ (кроме ПЛСГ) происходит размножение возбудителя в эпителиальных клетках с формированием «первичного аффекта». Далее риккетсии распространяются лимфогенно, что может сопровождаться лимфангоитом и регионарным лимфаденитом. Дальнейшее гематогенное распространение возбудителя сопровождается генерализованным поражением эндотелия сосудов, в том числе формированием различной выраженности эндоваскулитов и тромбангиитов в сосочковом слое кожи (сыпь) [Рудаков Н.В., 2016].

Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий в клетках-мишенях (преимущественно в

эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, особенно мелких) и сосудорасширяющим действием токсических субстанций, что вызывает значительные изменения центральной нервной системы и расстройства кровообращения. Имеет место поражение сосудистого аппарата, преимущественно прекапилляров, капилляров и артериол с развитием десквамативно-пролиферативного тромбоваскулита и образованием специфических гранул в местах паразитирования риккетсий. Этот процесс проявляется постепенным, по мере внутриклеточного размножения риккетсий и гибели инфицированных клеток, развитием инфекционно-токсического синдрома. По образному выражению К.М. Лобана с соавторами «площадь, занимаемая выстилающими сосуды человека и животных эндотелиоцитами, можно представить, как “идеальный” монослой клеточной культуры в автономном режиме саморегуляции и питания» [Лобан К.М. и др., 2002].

Высказывается мнение о возможности не только длительной персистенции риккетсий в организме переболевшего, но и, с учетом ангиотропизма риккетсий, развития различной сердечно-сосудистой патологии через годы после перенесенного риккетсиоза.

Лабораторная диагностика. Для диагностики применяют преимущественно серологические методы (РСК, РНИФ, ИФА). ДНК возбудителя можно выявлять в ПЦР с последующей идентификацией путем определения нуклеотидных последовательностей ампликона. Основные риккетсиологические методы включают заражение, чаще интраперитонеальное, чувствительных животных (морские свинки), развивающихся куриных эмбрионов (в желточный мешок по Коксу), перевиваемых культур клеток (Vero, Нер-2, L 929). Эффективно риккетсиологическое обследование снятых с человека переносчиков экспресс-методами (ПЦР) [Рудаков Н.В. и др., 2015].

Лечение. Наиболее эффективными и доступными средствами антибиотикотерапии риккетсиозов являются препараты группы тетрациклинов и фторхинолонов. В лечении риккетсиозов группы

КПЛ назначают преимущественно доксициклин, обладающий наилучшими фармакокинетическими характеристиками в отношении этих внутриклеточных микроорганизмов. Назначение тетрациклина или доксициклина в общетерапевтических дозах (2,0 г тетрациклина или 200 мг доксициклина в двух капсулах в сутки для взрослого) при острых формах риккетсиозов является эффективным и позволяет нормализовать температуру и улучшить состояние больного в течение 36–96 часов с начала лечения. В связи с возможностью персистенции риккетсий лечение необходимо продолжать 2–3 дня после нормализации температуры [Злобин В.И. и др., 2015; Рудаков Н.В., 2016].

Профилактические мероприятия. Применительно к риккетсиозам группы КПЛ применяют противоклещевые обработки территорий, меры личной защиты от нападения и присасывания клещей, возможно превентивное назначение антибиотиков.

1.4. Гранулоцитарный анаплазмоз и моноцитарный эрлихиоз человека

Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) и моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) — передаваемые преимущественно клещами рода *Ixodes* природно-очаговые инфекции, возбудители которых являются внутриклеточными паразитами с внутрифагосомным циклом развития, поражающие преимущественно гранулоциты и моноциты соответственно [Злобин В.И. и др., 2015; Рудаков Н.В., 2016].

Код по МКБ -10: А79.8. Другие уточненные риккетсиозы.

Краткие исторические сведения. До относительно недавнего времени эрлихии и анаплазмы были известны как возбудители заболеваний животных, а проблема анаплазмозов интересовала только ветеринарных работников. Совершенствование молекулярных подходов способствовало прогрессу в изучении представителей *Anaplasmataceae*.

Neorickettsia sennetsu — этиологический агент первого известного анаплазмоза человека был описан первоначально как представитель рода *Rickettsia*. Заболевание эндемично для южных островов Японии, связано с употреблением сырой рыбы и по клинике напоминает инфекционный мононуклеоз. Открытию новых анаплазмозов человека предшествовало также описание в 1950 г. *Neorickettsia helminthoeca*, в 1964 г. — *N. elokominica*, в 1969 г. — *Ehrlichia equi*, в 1971 г. — *E. ewingii*, в 1978 г. — *E. platys*, в 1984 г. — *E. risticii*.

Существенный толчок развитию исследований по эрлихиям обусловила крупная эпизоотия эрлихиоза собак, вызванная *Ehrlichia canis*, приведшая к гибели служебных животных во Вьетнаме в 1968–1970 гг. [Ristic M., Holland C.I., 1993]. При изучении этого вида эрлихий были выявлены его фенотипические связи с возбудителем лихорадки сеннетсу, который в дальнейшем включен в род *Neorickettsia* под названием *Neorickettsia sennetsu comb. nov.* [Dumler et al., 2001].

Интерес к изучению эрлихий существенно возрос, когда в США был описан первый случай моноцитарного эрлихиоза человека — МЭЧ [Maeda K. et al., 1987]. Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) впервые выявлен в 1991–1992 гг., его этиология уточнена в 1994 г. [Bakken J. et al., 1994; Chen S.-M. et al., 1994].

Проведенные молекулярно-генетические и клинико-эпидемиологические исследования позволили установить высокую медицинскую и социальную значимость этой группы инфекций в Америке и более низкую (особенно МЭЧ) — в Евразии.

Этиология. Семейство *Anaplasmataceae* включает четыре рода: *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*. Анаплазмы являются внутриклеточными альфа-протеобактериями, размножающимися в специализированных вакуолях эукариотических клеток и имеющими общие морфологические, экологические, эпидемиологические и клинические характеристики [Рудаков Н.В., 2016]. Семейство *Anaplasmatacea* порядка *Rickettsiales* объединяет более 20 видов, среди которых в патологии человека основное

значение имеют *Anaplasma phagocytophilum* — возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и *Ehrlichia chaffeensis* — возбудитель моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ).

Молекулярный филогенетический анализ 16S rRNA гена и оперона *groES* показал наиболее тесные связи этих протеобактерий с родами *Rickettsia* и *Orientia* и возможность их распределения по четырем отличающимся кластерам (родам) (рис. 1). Альфа-протео-бактерии, вызывающие анаплазмозы человека, оказались реклассифицированными в три рода: *Ehrlichia*, *Anaplasma* и *Neorickettsia* вместо одного рода *Ehrlichia* [Dumler J. et al., 2001; Dumler J. and Walker D., 2001].

Первый выявленный среди представителей *Anaplasmataceae* патоген человека, *Neorickettsia sennetsu*, был определен в род *Neorickettsia*. Он инфицирует моноциты и мононуклеарные фагоцитирующие клетки в организме человека и вызывает лихорадку сеннетсу — инфекцию, распространенную ограниченно (южные острова Японии) на Дальнем Востоке.

Второй вид анаплазм человека — *Ehrlichia chaffeensis* — передается клещами, инфицирует преимущественно моноциты и мононуклеарные фагоциты у больных и является этиологическим агентом МЭЧ в Америке. Эта эрлихия и недавно описанная как патоген человека (третий вид) *E. ewingii* тесно связаны с патогеном собак *E. canis*, который также может инфицировать человека, однако без развития клинической картины заболевания. *E. chaffeensis* и *E. ewingii* оставлены в составе рода *Ehrlichia*. *E. ewingii* инфицирует преимущественно нейтрофилы и (как и *E. chaffeensis*) передается в Северной Америке клещами *Amblyomma americanum*.

Четвертая анаплазма, имеющая медицинское значение — *Anaplasma phagocytophilum*, инфицирует преимущественно нейтрофилы и вызывает гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ), связанный с иксодовыми клещами группы *Ixodes persulcatus*. Этот вид включен в отдельный род, поскольку генетически тесно связан с *Anaplasma marginale* — паразитом эритроцитов крупного рогатого скота. Вследствие этого этиологический агент

ГАЧ был реклассифицирован и помещен в род *Anaplasma* под названием *Anaplasma phagocytophilum*. Ниже приводим рабочую классификацию основных видов семейства *Anaplasmataceae* (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Классификация основных родов и видов семейства *Anaplasmataceae*

Род	Ehrlichia	Anaplasma	Neorickettsia	Wolbachia
Виды	1. <i>E. muris</i> 2. <i>E. chaffeensis</i> 3. <i>E. ewingii</i> 4. <i>E. canis</i> 5. <i>E. ruminantium</i> 6. <i>Schotti variant</i> *	1. <i>A. marginale</i> 2. <i>A. platys</i> 3. <i>A. phagocytophilum</i> 4. <i>A. bovis</i> 5. <i>A. centrale</i> 6. <i>A. odocoilei</i>	1. <i>N. helminthoeca</i> 2. <i>N. (Ehrlichia) senetsu</i> 3. <i>N. (Ehrlichia) risticii</i>	1. <i>W. pipientis</i>

Примечание:

* Описывают в настоящее время как *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*.

Морфология. Анаплазмы являются облигатными внутриклеточными паразитами, поражающими клетки крови и эндотелия сосудов теплокровных. По спектру поражаемых клеток различают возбудителей МЭЧ (поражают моноциты периферической крови) и ГАЧ (поражают гранулоциты, в основном нейтрофилы).

Анаплазмы — грамотрицательные коккобациллярные бактерии небольшого размера (в длину от 0,5 до 1,5 микрон). Морфологически анаплазмы представляют плеоморфные кокковидные или овоидной формы бактерии, приобретающие темно-голубой или пурпурный цвет при окраске по Романовскому.

Их выявляют в специализированных вакуолях — фагосомах, в цитоплазме инфицированных эукариотических клеток в виде компактных скоплений — морул, названных так за внешнее сходство с ягодами тутового дерева.

Четко выделяются две различные морфологические формы анаплазм — большего размера *ретикулярные клетки* с равномерным распределением рибосом и филоментов ДНК (нуклеоида) и клетки меньшего размера, с центральным расположением рибосом и филоментов нуклеоида и электронно-плотным центром (*dense — cored cells* — *клетки с плотной сердцевиной*).

Ретикулярные клетки характеризуют стадию вегетативного развития, уплотненные анаплазмы — стационарную стадию покоя. Выход анаплазм из клетки осуществляется путем разрыва мембраны эндосомы, а затем — клеточной стенки, возможен экзоцитоз (выдавливание) анаплазм или инфицированных вакуолей из клетки хозяина [Porov V.L. ,1996].

Лабораторное поддержание представителей семейства связано с культивированием на специальных линиях клеток — макрофагоподобные клетки гистиоцитомы собак (DH82) и лейкемии человека (линия HL60), в некоторых случаях эпителиоидноподобные клетки (линии эндотелиальных клеток человека, клетки Vero, HeLa). Накопление анаплазм в них происходит медленно и незначительно, поэтому используют длительно культивируемые линии с выдерживанием клеточных культур до месяца и более с периодической сменой поддерживающей питательной среды.

Антигенные свойства. Установлено отсутствие общих антигенных детерминант анаплазм с риккетсиями сыпнотифозной и клещевой групп, коксииеллами Бернета и боррелиями Бургдорфера, однако в дальнейшем показана перекрестная реактивность белков теплового шока HSP60 у риккетсий и анаплазм. У представителей семейства *Anaplasmataceae* имеются общие антигенные детерминанты, обуславливающие наибольшую перекрестную реактивность внутри видов (геногрупп), что позволило в свое время диагностировать МЭЧ с использованием антигена *E. canis*. Представители рода *Ehrlichia* и *Anaplasma marginale* имеют главный поверхностный антигенный комплекс от 24 до 31 КД, *Anaplasma phagocytophilum* — 44 КД, представители рода *Neorickettsia* — от 51 до 55 КД [Рудаков Н.В., 2016].

Генетическая характеристика. Степень гомологии рода *Rickettsia* с представителями *Anaplasmataceae* по данным определения нуклеотидных последовательностей 16S рДНК составляет 83–84 %. Максимальное сходство между родами семейства *Anaplasmataceae* составляет от 87,1 до 94,9 %. Геномный размер штаммов *Anaplasma marginale* отличается и составляет 1200–1280 kbp, *Neorickettsia* (*N. risticii*, *N. sennetsu*) — от 860 до 880,

E. chaffeensis — 1160 кбр. Содержание Г + Ц составляет в ДНК *Anaplasma marginale* 56 мол.%. На *рисунке 1.2* показаны взаимоотношения α_1 протеобактерий на основе сравнения нуклеотидных последовательностей 16S рРНК.

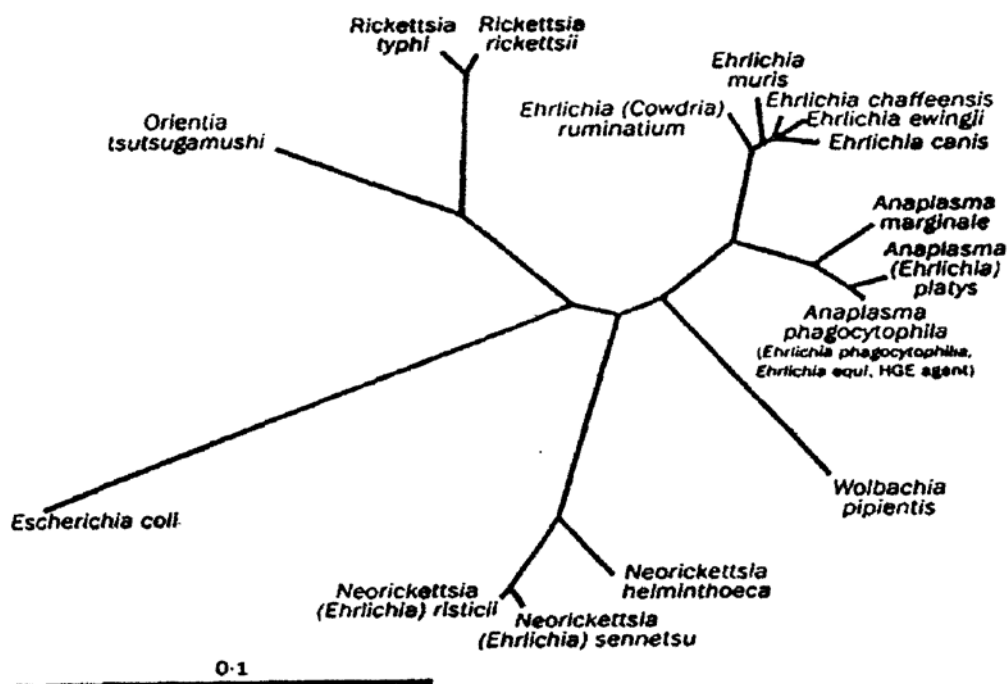


Рис. 1.2. Филогендрограмма, демонстрирующая взаимоотношения α_1 протеобактерий на основе секвенса 16S рРНК (Dumler J. and Walker D., 2001)

Резервуар и источник инфекции. Механизм передачи. Проявления эпидемического процесса. Особенности моноцитарного эрлихиоза человека

В первый период изучения возбудителем МЭЧ считали *E. canis* — возбудитель эрлихиоза собак, поскольку сыворотки больных и реконвалесцентов реагировали в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с антигеном этого возбудителя в диагностически значимых титрах.

Этот возбудитель передается клещами *Rhipicephalus sanguineus* и широко распространен среди собак. Разработка метода изоляции на длительно культивируемой линии клеток собачьей гистиоцитомы (DH 82) позволила выделить штамм эрлихий от военнослужащего с лихорадкой неясного генеза в Fort Chaffee, штат

Арканзас, который был в дальнейшем идентифицирован с помощью генетических методов. Оказалось, что он очень близок, но не идентичен (гомология 98,8 %) изолятам от собак. В результате проведенных исследований возбудитель МЭЧ был номинирован в качестве нового вида *Ehrlichia chaffeensis* [Anderson V.E et al., 1991]. Описан еще один возбудитель эрлихиоза собак — *E. ewingii* [Anderson V.E et al., 1992].

Анализ случаев МЭЧ в США позволил определить основные клинико-лабораторные особенности этой инфекции. Жалобы и симптомы этой системной инфекции не носят специфического характера и не позволяют диагностировать эту инфекцию чисто клинически. Лихорадка выявлена у 97 % больных, головные боли — в 81 % случаев, мышечные — в 68 %, анорексия — в 66 %, тошнота — в 48 %, рвота — в 37 %, сыпь (макуло-папулезная или петехиальная) — в 6 % в начале заболевания, в 25 % — в течение первой недели и в 36 % в целом, фарингит и кашель — в 26 %, лимфаденопатия и диаррея — в 25 %.

Наиболее тяжелые осложнения включали дыхательную и почечную недостаточность, гипотензию, коагулопатию, геморрагические проявления, неврологические нарушения. Среди обследованных рентгенографически больных МЭЧ почти у половины выявлены инфильтраты в легких.

Использование клинико-лабораторных тестов позволило выявить лейкопению (60 %), тромбоцитопению (68 %), анемию, повышение печеночных трансаминаз (86 %). Количество белых кровяных телец в типичных случаях уменьшалось с третьего дня заболевания с наибольшим снижением количества лимфоцитов и в меньшей степени — нейтрофилов.

Нарушения центральной нервной системы документированы в виде светобоязни, ступора, галлюцинаций, судорог, коматозного состояния. Отмечали плеоцитоз чаще с преобладанием лимфоцитов и возрастание белка в спинномозговой жидкости. Присутствие *E. chaffeensis* в ликворе доказано с помощью ПЦР и иммуноцитологическими методами. Отмечена периваскулярная инфильтрация

лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, часть из клеток содержали эрлихии, указанная картина отмечена как в головном мозге, так и в мягких мозговых оболочках.

Наиболее частыми клиническими находками у больных с цереброспинальными циркуляторными нарушениями являлись ухудшение умственной деятельности, неустойчивая походка, атаксия, гиперрефлексия, клонус, черепномозговой паралич, спутанное сознание, менингизм. Выявлены и миокардиальные нарушения у больных МЭЧ.

Заболевание по ряду проявлений напоминало лихорадку Скалистых гор (при обеих инфекциях отсутствует первичный аффект на месте присасывания клеща), за исключением сыпи, которая при МЭЧ встречается реже, носит транзиторный характер, появляется позже и редко носит петехиальный характер.

По результатам наблюдений за больными в Пермской области [Григорян Е.В. и др., 2000] клиническая картина МЭЧ характеризовалась полиморфизмом. Опорными признаками для ранней диагностики эрлихиозов являются развитие общеинфекционного синдрома в сочетании с острым безжелтушным гепатитом, поражением центральной нервной системы (легко текущий энцефалит, серозный менингит) и изменениями в периферической крови в виде тромбоцитопении, лейкопении, относительной лимфопении, сдвига лейкоцитарной формулы влево, увеличения СОЭ. Клиническая картина МЭЧ в Приуралье схожа с описываемой картиной инфекции, вызываемой в США *E. chaffeensis*, однако отличается более легким течением с развитием умеренно выраженных резидуальных явлений.

Наиболее изучено распространение МЭЧ в США, где эта инфекция выявлена в большинстве штатов, включая Аляску и Гавайские острова, наибольший уровень отмечен в юго-западных и центрально-южных штатах, особенно в штате Арканзас. *E. chaffeensis* изолирована или идентифицирована в ПЦР от пациентов с МЭЧ, оленей, собак и клещей в США. Серологически верифицированные случаи МЭЧ были выявлены в 47 штатах США, Мексике,

Западной Европе, Израиле и в Африке. Антитела к *Ehrlichia chaffeensis* выявлены у людей в юго-восточной Азии, Африке и в России. Существование и распространение возбудителя МЭЧ, равно как и эпидемиологические особенности, связаны с существованием природных очагов, в поддержании которых наибольшее значение имеют специфические виды клещей-переносчиков и их теплокровных хозяев-прокормителей.

Основным видом клещей-переносчиков в США является *Amblyomma americanum*, меньшее значение имеет *Dermacentor variabilis*. Основными прокормителями взрослых особей (имаго) являются белохвостые олени и собаки. Эти виды теплокровных хозяев в экспериментальных условиях высоко чувствительны к заражению *Ehrlichia chaffeensis*, с эрлихиемией на протяжении нескольких недель. Эрлихии попадают в организм человека со слюной инфицированного клеща. Инкубационный период составляет чаще от 8 до 15 дней. Активизация клещей в теплый период времени определяет сезонность случаев инфекции (апрель-сентябрь с пиком в мае-июне). Отмечают связь случаев с проживанием в сельской местности, наличие в анамнезе контакта с клещами за одну-три недели до заболевания. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляем 4/1, средний возраст — 44–51 лет. Наибольшее число случаев МЭЧ выявляют в зонах распространения основного переносчика — *Amblyomma americanum*.

Единичные случаи МЭЧ выявлены серологически в странах Европы (Португалия, Испания, Бельгия); наличие выраженных перекрестных серологических реакций между различными моноцитарными эрлихиями и отсутствие подтверждения случаев молекулярно-генетическими методами или изоляцией возбудителя не позволяет окончательно оценить их достоверность. Вместе с тем вызываемый *E. canis* моноцитарный эрлихиоз диагностирован у собак в различных странах Европы.

Не до конца понятно значение в патологии человека выявленного в очагах гранулоцитарного анаплазмоза и недавно описанного под названием “Schotti variant” нового вида микроорга-

низмов семейства *Anaplasmataceae*, наиболее генетически близкого с *E. (Cowdria)ruminantium* [Schouls L.M. et al., 1999]. Этот вариант (вид) анаплазм “Candidatus *Neoehrlichia mekurensis*” выявлен в ряде стран Европы в клещах *I. ricinus* и преобладает над *A. Phagocytophilum*.

В 1999 г. впервые серологически подтверждено заболевание МЭЧ в России у четырех больных в г. Перми после присасывания клещей [Ravyn M.D. et al., 1999]. В клещах *Ixodes persulcatus*, собранных с растительности на территории Пермской области, генотипирован новый этиологический агент МЭЧ — микроорганизм из рода *Ehrlichia* — *Ehrlichia muris*. Этот вид эрлийи впервые выявлен от южноазиатских полевых в Японии и не был известен как патоген человека [Kawahara M. et al., 1993]. Клиническая картина МЭЧ в России охарактеризована преимущественно по результатам наблюдений за больными в Пермской области [Григорян Е.В. и др., 2000].

E. muris выявлена в таежных клещах на северо-западе России. Установлено также широкое распространение *E. muris* на ряде территорий азиатской части России в зоне распространения основного переносчика этого вида моноцитарных эрлийи — таежного клеща *Ixodes persulcatus*. ДНК *E. muris* была выявлена у 3,1 % исследованных клещей *I. persulcatus*. *E. muris* была выявлена в клещах этого вида, собранных на территории Тюменской, Омской и Новосибирской областей и Алтайского края [Шпынов С. Н. и др., 2002, 2004]. «Мышиный» патоген *E. muris* выявлен также в иксодовых клещах *Haemaphysalis flava*, *I. ricinus*, *I. granulatus*.

Можно считать достаточно вероятным распространение *E. muris* в пределах всего ареала этого клеща, в т. ч. в России в пределах всего лесного пояса — от западных до восточных границ [Рудаков Н.В., 2016].

Анаплазмы кандидата в новый вид “Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*” первоначально обнаружены в клещах *Ixodes ovatus* и в грызунах в Японии и образуют отдельный филогенетический кластер в семействе *Anaplasmataceae* [Kawahara M. et al., 2004].

К этому кластеру относятся анаплазмы, ранее выявленные в клещах *I. persulcatus*, *I. ricinus* и крысах *Rattus norvegicus* как *Ehrlichia*-like “Schotti variant” и *Ehrlichia* sp. “*Rattus strain*” [Schouls L. et al., 1999; Pan H. et al., 2009]. В России ‘*Schotti variant*’ эрлихий выявлен впервые в клещах *I. persulcatus* на территории Омской области [Шпынов С.Н. и др., 2004]. Патогенность этой анаплазмы для человека окончательно не установлена.

Особенности гранулоцитарного анаплазмоза человека. Хотя *Anaplasma phagocytophilum* была известна как патоген животных еще с 1932 г., вызываемый этим микроорганизмом гранулоцитарный анаплазмоз человека не был известен по 1990 г. ГАЧ был впервые выявлен в 1991 г. в штате Миннесота Д. Бэккеном (Bakken J.S.) как клинический синдром потенциально летального заболевания с лихорадкой у пациента с цитоплазматическими включениями в нейтрофилах. Амплификация в ПЦР и последующее секвенирование гена 16S rRNA выявили наиболее тесные связи инфекционного агента с *E. phagocytophilum* (патоген овец, крупного рогатого скота и оленей), *E. equi* (патоген лошадей), тесные связи с патогеном собачьих (canids) *E. platys*; связи с *E. chaffeensis* оказались слабее, и в наименьшей степени отмечено родство с *N. sennetsu*. Выявление еще 12 аналогичных случаев заболеваний с наличием морул в нейтрофилах и подтвержденных в ПЦР со специфическими праймерами свидетельствовало о существовании отдельного анаплазмоза человека с преимущественным поражением гранулоцитов, аналогичного гранулоцитарным анаплазмозам животных [Walker D.H., Dumler J.S., 1996].

В США инфекция распространена преимущественно на северо-востоке, Среднем Западе, в Калифорнии. В Европе ГАЧ выявлена преимущественно на северо-западе и в Восточной Европе, одновременно с распространением соответствующих инфекций у жвачных животных, собак и лошадей.

Первые случаи ГАЧ в Европе выявлены в Словении [Petrovec M. et al., 1999]. Случаи ГАЧ в Европе относительно редки, хотя специфические антитела в Европейских странах у людей распро-

странены достаточно широко. Основным вектором возбудителя ГАЧ считают клещей группы *Ixodes ricinus* — *I. persulcatus*.

От 75 до 85 % больных ГАЧ имеют в анамнезе нападение или присасывание иксодовых клещей за 7–11 дней до заболевания. Средний возраст больных больше, чем при других клещевых инфекциях, и составляет от 44 до 60 лет. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет три к одному. Наибольшему риску подвергаются жители сельских районов, а также люди, содержащие собак. Большинство случаев в США и в Европе выявляют в летние месяцы с пиком в июне-июле, что соответствует активности имаго клещей.

В процессе метаморфоза иксодид анаплазмы передаются от стадии к стадии через линьки (трансстадиально), но не трансвариально. Специфическими переносчиками *E. phagocytophilum* являются представители *Ixodes persulcatus* комплекса *I. scapularis* (восток Северной Америки), *I. pacificus* (западная часть Северной Америки), *I. ricinus* (Европа) и *I. persulcatus* (Восточная Европа, Азия).

Наблюдается диспропорция между относительно высокой инфицированностью переносчиков и небольшим числом описанных случаев ГАЧ, что может быть связано с гетерогенностью генетических и биологических свойств анаплазм. В клещах *Ixodes scapularis* выявлены генетические варианты *Anaplasma phagocytophilum*, вызывающие и не вызывающие заболевания человека, отличающиеся по патогенности для мышей [Massung R.F. et al., 2002].

Клиническая картина ГАЧ менее специфична, чем МЭЧ. Обычные проявления ГАЧ — лихорадка неясной этиологии, у больных также отмечают головные и мышечные боли, недомогание — комплекс, который напоминает синдром острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Другие проявления наблюдаются менее чем у половины больных: тошнота, рвота, боли в брюшной области, анорексия, диарея, боли в суставах, кашель. Сыпь выявляют не более чем у 10 % больных ГАЧ. Лабораторными методами чаще выявляют тромбоцитопению (92 %), повышение

уровня аспартаминотрансферазы (91 %) и сывороточного креатинина (70 %), достаточно часто анемию, лейко- и лимфопению.

Тяжесть и формы клинического проявления в различных частях нозоареала существенно отличаются. В Словении клиническая картина ГАЧ значительно мягче, чем в США) и в Швеции, где нередко наблюдают такие тяжелые проявления, как септический синдром, синдром токсического шока, синдром острого нарушения дыхания, миокардит, неврологические нарушения, такие как демиелинизирующие полиневриты. Менингиты и менингоэнцефалиты встречаются значительно реже, чем при МЭЧ [Злобин В.И. и др., 2015; Рудаков Н.В., 2017].

У больных ГАЧ лихорадка и другие клинические проявления быстро проходят при лечении тетрациклинами, в нелеченных случаях длительность заболевания может составлять до двух месяцев. Для ГАЧ не характерны рецидивы и персистентная инфекция. Более тяжелое клиническое течение связано с пожилым возрастом, диабетом, коллагенозами, иммуносупрессивной терапией, несвоевременной диагностикой или отсутствием лечения. Летальные исходы составляют от 0,5 до 1,0 %, большинство смертельных исходов является результатом оппортунистических инфекций и инвазий, включающих диссеминированный кандидоз, легочной аспергиллез, некротизирующий герпетический фарингит, криптококкоз.

Поскольку ГАЧ — потенциально серьезная, даже летальная инфекция, ранняя диагностика и лечение имеют жизненные показания. Эмпирическая антибиотикотерапия до лабораторного подтверждения возможна, если нет возможностей экспресс-диагностики. Больные из эндемичных по ГАЧ территорий с проявлениями неясной лихорадки, недомогания, наползания или присасывания клещей, с тромбоцитопенией и (или) лейкопенией, повышенным уровнем сывороточных аланин- и аспараттрансаминаз должны быть заподозрены на эту инфекцию. Тонкие мазки периферической крови должны быть исследованы на наличие внутри нейтрофилов скоплений небольших бактерий (морулы), выявление которых позволяет осуществить раннюю индикацию ГАЧ

максимально у 62 % больных из Северной Америки на первой неделе заболевания. У больных из Европы частота позитивных результатов при обследовании аналогичных больных оказалась ниже. ПЦР позволяет выявлять *E. phagocytophilum* в крови в острую фазу до применения антибиотиков максимально у 67 % больных. Можно также использовать выделение на культуре клеток HL-60, однако, такими возможностями обладают немногие лаборатории, а получение результатов может затягиваться на несколько недель.

Анаплазмы геногруппы ГАЧ были первоначально выявлены в клещах *Ixodes persulcatus* в Балтийском регионе России и граничащих с Российским Дальним Востоком северо-восточных районах Китая, в дальнейшем на Дальнем Востоке России — в Приморском и Хабаровском краях, Пермской области, различных территориях Сибири. Случаи ГАЧ у людей были выявлены ретроспективно в Алтайском крае в 1999 г. [Рудаков Н.В. и др., 2001] и в Хабаровском крае [Медяников О.Ю. и др., 2001]. Можно считать достаточно вероятным распространение возбудителя ГАЧ в России в пределах всего ареала клещей *Ixodes persulcatus* с возможными эпидемическими проявлениями очагов этой инфекции [Злобин В.И. и др., 2015]. Несомненно необходимость дифференциации случаев ГАЧ от других распространенных клещевых инфекций — прежде всего с клещевым энцефалитом, иксодовыми клещевыми боррелиозами и риккетсиозами.

На большинстве эндемичных территорий у больных после присасывания иксодовых клещей чаще выявляют антитела к возбудителю ГАЧ, антитела к МЭЧ выявляются реже. Официальная регистрация ГАЧ и МЭЧ в России введена с 2013 года.

Патогенез. У представителей семейства выявлены поверхностные белки, выполняющие функции адгезинов. Они взаимодействуют с лектинсодержащими CD15 — ассоциированными (для возбудителя ГАЧ) рецепторами клеток хозяина. Доказано наличие факторов, препятствующих фагосомо-лизосомальному слиянию и обеспечивающих возможность внутрифагосомного цикла развития. *Anaplasma phagocytophilum* обладает механизмом

задержки спонтанного апоптоза нейтрофилов, что способствует их размножению в них.

Патогенез ГАЧ и МЭЧ в начальной стадии обусловлен процессом внедрения возбудителя через кожу и реализуется с участием клеща-переносчика. Первичный аффект на месте внедрения при этих инфекциях и пятнистой лихорадке Скалистых гор, в отличие от других риккетсиозов группы КПЛ, отсутствует. Возбудитель распространяется лимфогенно и далее гематогенно по всему организму. Заражение чувствительных клеток-мишеней происходит в три стадии:

- проникновение в клетку (инициация фагоцитоза);
- размножение в ограниченных мембраной цитоплазматических вакуолях (фагосомах);
- выход из клетки.

Инфекционный процесс изучен преимущественно при моноцитарном эрлихиозе человека и сопровождается поражением макрофагов селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга и других органов. Нередко возникают очаговые некрозы и полиорганные периваскулярные лимфоцито-гистиоцитарные инфильтраты преимущественно микроциркуляторного русла. В селезенке, печени, лимфатических узлах, костном мозге развивается мегакариоцитоз и гемофагоцитоз с формированием миелоидной гипоплазии. При тяжелых формах поражений и нарушениях проницаемости сосудов развивается геморрагический синдром с кровоизлияниями внутренних органов, желудочно-кишечными кровотечениями, геморрагическими высыпаниями на кожных покровах. Морфологические изменения в сосудистой системе, костном мозге и внутренних органах сопровождаются лейкопенией и тромбоцитопенией, повышением уровня печеночных трансаминаз [Рудаков Н.В., 2017].

Патогенез и патологическая анатомия ГАЧ менее изучены. Нейтрофилы приобретают инфекционный агент в месте присасывания клеща или после диссеминации в костный мозг или другие ткани. Инфицированные нейтрофилы активируются для секреции

хемокинов, которые мобилизуют клетки иммунного воспаления, такие как лимфоциты и макрофаги. Эти клетки в дальнейшем продуцируют такие провоспалительные цитокины, как гамма-интерфероны и усиливают воспалительный компонент реакции. Гамма-интерфероны необходимы для элиминации возбудителя и тесно ассоциированы с гистопатологическими проявлениями. Часто выявляют небольшие агрегаты лимфоцитов и макрофагов, включающие апоптотические и гемофагоцитические клетки и другие проявления активации мононуклеарных фагоцитов. Лабораторные нарушения характеризуются тромбоцитопенией, лейкопенией, повышением уровней в крови печеночных аминотрансфераз.

Лабораторная диагностика. Могут быть исследованы тонкие мазки периферической крови на наличие скоплений небольших бактерий (морулы) внутри нейтрофилов. Выявление морул позволило осуществить раннюю индикацию ГАЧ максимально у 62 % больных из Северной Америки на первой неделе заболевания. У больных из Европы частота позитивных результатов при обследовании аналогичных больных оказалась ниже. ПЦР позволяет выявлять *E. phagocytophilum* в крови в острую фазу до применения антибиотиков максимально у 67 % больных. Можно также использовать выделение на культуре клеток HL-60, однако такими возможностями обладают немногие лаборатории, а получение результатов в этом случае может затягиваться на несколько недель.

Серологическая диагностика в настоящее время — наиболее распространенный подход для подтверждения диагноза ГАЧ и МЭЧ. Методы включают реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг, основанный на рекомбинантных белках (ИФА/иммуноблоттинг). В целом эти методы высоко чувствительны и достаточно специфичны. Уже на первом этапе изучения было установлено отсутствие у анаплазм и эрлихий общих антигенных детерминант с риккетсиями сыпнотифозной и клещевой групп, коксииеллами Бернета и боррелиями Бургдорфера, что имеет существенное

практическое значение в условиях наличия сочетанных природных очагов и общих переносчиков. Сероконверсия — лучший метод подтверждения на первой (25 % больных) и второй (75 %) неделях заболевания [Рудаков Н.В., 2017].

Однако определенные проблемы могут быть при диагностике больных с другими эрлихиозами (прежде всего дифференциация ГАЧ/МЭЧ), у больных с аутоиммунными заболеваниями, больных с активной инфекцией вирусом Эпштейн-Барр. У представителей семейства *Anaplasmataceae* имеются общие антигенные детерминанты, обуславливающие наибольшую перекрестную реактивность внутри видов (геногрупп), что позволило в свое время диагностировать МЭЧ с использованием антигена *E. canis*.

Часть сывороток крови больных пятнистой лихорадкой Скалистых гор (ПЛСГ) перекрестно реагировали в РНИФ с антигеном, полученным из инфицированной штаммом ГАЧ культуры клеток HL-60 [Ravyn M.D. et al., 1998]. С учетом значительного клинического сходства ПЛСГ и ГАЧ перекрестная реактивность в РНИФ может создавать определенные проблемы в верификации диагнозов этих инфекций, часто имеющих сопряженные очаги.

Для лабораторной диагностики ГАЧ и МЭЧ в России используют тест-системы ИФА. Для исследования используют парные сыворотки, взятые в динамике инфекционного процесса. Для выявления ДНК возбудителя в иксодовых клещах и пробах крови от больных используют двухраундную ПЦР или ПЦР с последующим секвенированием амплифицированных фрагментов ДНК.

Профилактика. Профилактика ГАЧ и МЭЧ включает традиционные противоклещевые мероприятия в очагах, специфической профилактики не разработано. При выявлении инфицированности анаплазмами снятых с людей переносчиков может осуществляться превентивная терапия анаплазмозов.

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ЭНДЕМИЧНЫХ ТЕРРИТОРИЙ ПО СТЕПЕНИ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ КАК ОСНОВА ВЫБОРА СТРАТЕГИИ И ТАКТИКИ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВЫХ ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Проблема профилактики заболеваний природно-очаговыми инфекциями (ПОИ) на протяжении многих десятилетий не теряет своей актуальности для здравоохранения и сферы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, приобретая все большее значение по мере того, как многие тяжелые атропонозные инфекции становятся вакциноуправляемыми. Из общего числа ПОИ, регистрируемых в России, около 60 %, а в азиатской части РФ более 90 % случаев заболеваний приходится на три клещевых трансмиссивных инфекции (КТИ): клещевой энцефалит (КЭ), иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и клещевые риккетсиозы (КР) [Носков А.К. и др., 2017]. К последним, в частности, относят сибирский клещевой тиф (СКТ) и другие риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ). Доля других регистрируемых КТИ (крымская геморрагическая лихорадка — КГЛ, гранулоцитарный анаплазмоз человека — ГАЧ, моноцитарный эрлихиоз человека — МЭЧ и пр.) среди ПОИ в РФ не превышает 2 % [Носков А.К. и др., 2017].

Широкое распространение сочетанных природных очагов КТИ увеличивает риск заражения людей сразу несколькими патогенами (вирусом КЭ, боррелиями, риккетсиями, анаплазмами и эрлихиями), в том числе в результате присасывания единственного переносчика, и вызывает необходимость одновременной комплексной диагностики и профилактики этой группы инфекций.

Профилактическая деятельность может быть реализована с использованием трех стратегий: популяционной (массовой),

высокого риска и индивидуальной¹. Оптимальные результаты могут быть достигнуты при их сочетании [Сквирская Г.П. и др., 2009]. Тактика профилактики определяет конкретные действия (формы и методы), которые предпринимают, чтобы реализовать выбранную стратегию.

Одной из основных проблем планирования в здравоохранении является определение приоритетов при размещении ограниченных финансовых средств, особенно при обосновании программ организационных мероприятий по профилактике и лечению инфекционных заболеваний. Выбор стратегии профилактики в условиях имеющихся ресурсов должен быть сделан с учетом не только противоэпидемической эффективности (effectiveness), но и экономической результативности² (efficiency) мероприятий [Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., 2018б]. Ранее на примере вакцинопрофилактики против КЭ было показано, что противоэпидемическая и экономическая эффективность популяционной стратегии максимальны в природных очагах высокой степени эпидемической опасности. Чем выше риск заражения вирусом КЭ на данной территории, тем больше случаев заболевания удастся предупредить благодаря наращиванию объемов вакцинации, и тем более оправданы затраты на организацию и проведение этого мероприятия. Поэтому в условиях дефицита ресурсов наиболее целесообразно расходование государственных средств на реализацию стратегии вакцинации групп высокого риска заболевания КЭ [Пеньевская Н.А., 2013].

Природные очаги КТИ распределены по территории России крайне неравномерно и различаются между собой по видовому и количественному составу возбудителей и переносчиков, интенсивности и тенденциям эпидемического процесса. Это требует риск-ориентированного подхода к лабораторной диагностике и профилактике всего комплекса КТИ, что отражено в СП 3.1.3310–15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами». Вместе с тем не конкретизированы критерии для ранжирования

¹ Стратегия — обобщенный план, набор целей.

² Результативность зависит от соотношения затрат на проведение профилактических мероприятий и величины предотвращенного экономического ущерба.

территорий по уровням заболеваемости (рisku заболевания³, степени эпидемической опасности) КТИ, хотя мнение о том, что эпидемиологическое районирование должно быть основой дифференцированного подхода к определению оптимальных объемов и направлений профилактических мероприятий в отношении природно-очаговых инфекций, не вызывает возражений.

Основные принципы дифференциации территорий по риску инфицирования населения возбудителями КТИ были разработаны в результате исследований, выполненных в Омском НИИ природно-очаговых инфекций преимущественно в отношении отдельных нозологических форм — КЭ и КР [Чудинов П.И. и Пригородов В.И., 1972; Пригородов В.И. и др., 1973; Бусыгин Ф.Ф. и Пригородов В.И., 1985; Рудаков Н.В., 1994; Ястребов В.К. и др., 1996]. Наиболее объективно риск заражения вирусом КЭ может быть определен на основании целого ряда экологических, эпизоотологических и эпидемиологических данных, таких как видовой состав и динамика численности переносчиков, тип растительности, фауна и численность прокормителей клещей, среднесезонная активность клещей и среднемноголетняя продолжительность их активности, показатели заболеваемости, в том числе показатели повторяемости инфицирования, интенсивность контактов населения с клещами, иммунологическая структура местного населения к вирусу клещевого энцефалита, картографирование мест заражения населения [Ястребов В.К., Хазова Т.Г., 2012]. Однако в настоящее время следует признать практически не реальной возможность получения в масштабах всей страны объективных данных об эколого-эпизоотологическом состоянии природных очагов [Короберг Э.И., 2016], об иммунологической структуре населения ко всем КТИ, о частоте контактов населения с клещами (включая не учтенные документально). Основным источником информации об активности природных очагов КТИ остаются данные о регистрируемой заболеваемости и обращаемости по поводу присасывания клещей. Поэтому в большинстве исследований последних лет сравнительную

³ Уровень заболеваемости служит количественным выражением непосредственного риска заболевания человека [Флэтчер Р. и др., 1998].

оценку эпидемической опасности различных территорий проводят по этим показателям и, прежде всего, по относительной инцидентности, которая характеризует риск заболевания, а не риск заражения, так как не у каждого инфицированного возбудителями КТИ развивается манифестная клиническая форма болезни.

Выбор стратегии и тактики одновременной профилактики всего комплекса КТИ требует предварительной интегральной оценки риска заболеваемости населения этими инфекциями на конкретных территориях.

На примере регионов Западной Сибири проведена дифференциация природно-очаговых территорий по интегральному уровню заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями для определения стратегии и тактики их комплексной профилактики [Рудаков Н.В. и др., 2019].

Материалом для ретроспективного эпидемиологического анализа послужили данные формы № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» о заболеваемости КЭ, ИКБ и СКТ на территории восьми субъектов Западной Сибири (Тюменская, Курганская, Томская, Омская, Новосибирская, Кемеровская области, Алтайский край и Республика Алтай) за период 2002–2018 гг. в разрезе муниципальных районов. В работе использованы сведения, поступавшие в референс-центры по мониторингу за боррелиозами, риккетсиозами Омского НИИ природно-очаговых инфекций и референс-центра по мониторингу за клещевым энцефалитом Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока.

Для определения категорий уровней (риска) заболеваемости в анализ были включены районы, в которых за указанный период зарегистрировано не менее 10 случаев хотя бы одной из изучаемых КТИ. Ранжирование осуществляли с помощью трех оценочных шкал, включающих среднеголетние показатели заболеваемости КЭ (187 районов из 8 субъектов РФ), ИКБ (171 район из 8 субъектов РФ), СКТ (301 район из всех 17 эндемичных по СКТ субъектов РФ), расположенные в порядке возрастания. В качестве инструмента

градации шкалы использовали количество элементов выборки между доверительными границами медианы (Me), определяемыми по ГОСТ Р ИСО 16269-7-2004 [Колпаков С.Л., Яковлев А.А., 2015].

Средним уровнем заболеваемости считали интервал значений между нижней и верхней доверительными границами Me (95 % ДИ), низким уровнем — значения меньше нижней границы Me . Значения, превышающие верхнюю доверительную границу Me , образовали три градации уровней заболеваемости: выше среднего, высокий и очень высокий.

Интегральную оценку риска заболеваемости населения КТИ в отдельных муниципальных районах проводили по сумме баллов, соответствующих уровням заболеваемости по каждой из анализируемых инфекций: низкий уровень — 1 балл, средний — 2 балла, выше среднего — 3 балла, высокий — 4 балла, очень высокий — 5 баллов. По интегральному риску территории были разделены на пять квантильных групп.

Расчеты осуществляли с применением пакета прикладных программ MS Excel 2016 (Microsoft Office Professional Plus 2016). Картографирование проведено с помощью программного обеспечения QGIS v2.18.12.

Результаты определения показателей заболеваемости, соответствующих пяти категориям риска для субъектов Западной Сибири за период 2002–2018 гг., представлены в *таблице 2.1*. Низкий уровень заболеваемости КЭ для данных территорий характеризуют среднемноголетние показатели, ниже или равные 4,3 на 100 тысяч населения, средний уровень — от 4,4 до 6,3 ‰, выше среднего — от 6,4 до 10,1 ‰, высокий — от 10,2 до 17,1 ‰, очень высокий — равный или более 17,2 ‰.

Низкий уровень заболеваемости ИКБ характеризуют среднемноголетние показатели, ниже или равные 2,7 на 100 тысяч населения, средний уровень — от 2,8 до 5,2 ‰, выше среднего — от 5,3 до 9,2 ‰, высокий — от 9,3 до 17,2 ‰, очень высокий — равные или более 17,3 ‰.

Низкому уровню заболеваемости СКТ соответствуют среднемноголетние показатели, ниже или равные 5,7 на 100 тысяч насе-

ления, средний уровень — от 5,8 до 9,7 ‰, выше среднего — от 9,8 до 16,3 ‰, высокий — от 16,4 до 30,3 ‰, очень высокий — равные или более 30,5 ‰.

Таблица 2.1

**Критерии дифференциации территорий по уровню заболеваемости КТИ
в субъектах Западной Сибири за период 2002–2018 гг.**

Категория уровня (риска) заболеваемости	Среднемноголетние показатели заболеваемости за 2002–2018 гг. на 100 тыс. населения			Интегральная оценка, баллы
	КЭ	ИКБ	СКТ	
Очень высокий	$\geq 17,2$	$\geq 17,3$	$\geq 30,5$	10–14
Высокий	10,2–17,1	9,3–17,2	16,4–30,4	8–9
Выше среднего	6,4–10,1	5,3–9,2	9,8–16,3	6–7
Средний	4,4–6,3	2,8–5,2	5,8–9,7	4–5
Низкий	$\leq 4,3$	$\leq 2,7$	$\leq 5,7$	≤ 3

На основании полученных критериев на территории Западной Сибири проведено эпидемиологическое районирование субъектов РФ по КЭ, ИКБ и СКТ в разрезе муниципальных районов. Преобладание административных районов с очень высоким и высоким уровнем заболеваемости КЭ характерно для Томской области (13/16–81,5 %), Республики Алтай (7/10–70,0 %) и Тюменской области (11/22–50 %). В Кемеровской и Курганской областях около трети всех муниципальных образований находятся в зонах очень высокого и высокого риска по КЭ (7/18–38,9 % и 8/24–33,3 % соответственно). В Омской и Новосибирской областях, а также в Алтайском крае доля административных районов с очень высоким и высоким уровнем заболеваемости КЭ значительно ниже (3/32–9,4 %; 2/30–6,7 % и 2/60–3,3 % соответственно) (рис. 2.1).

По удельному весу районов с высоким и очень высоким уровнем заболеваемости ИКБ, как и по КЭ, лидируют Томская область (12/16–75,0 %) и Республика Алтай (6/10–60,0 %). На третьем месте — Кемеровская область (10/18–55,6 %), на четвертом — Курганская область (7/24–29,2 %), на пятом — Тюменская область (4/22–18,2 %), на шестом — Новосибирская область (4/30–13,3 %). В Омской области и Алтайском крае отмечено только по одному административному району с высоким уровнем заболеваемости ИКБ (Тарский и Табунский соответственно) (рис. 2.2).

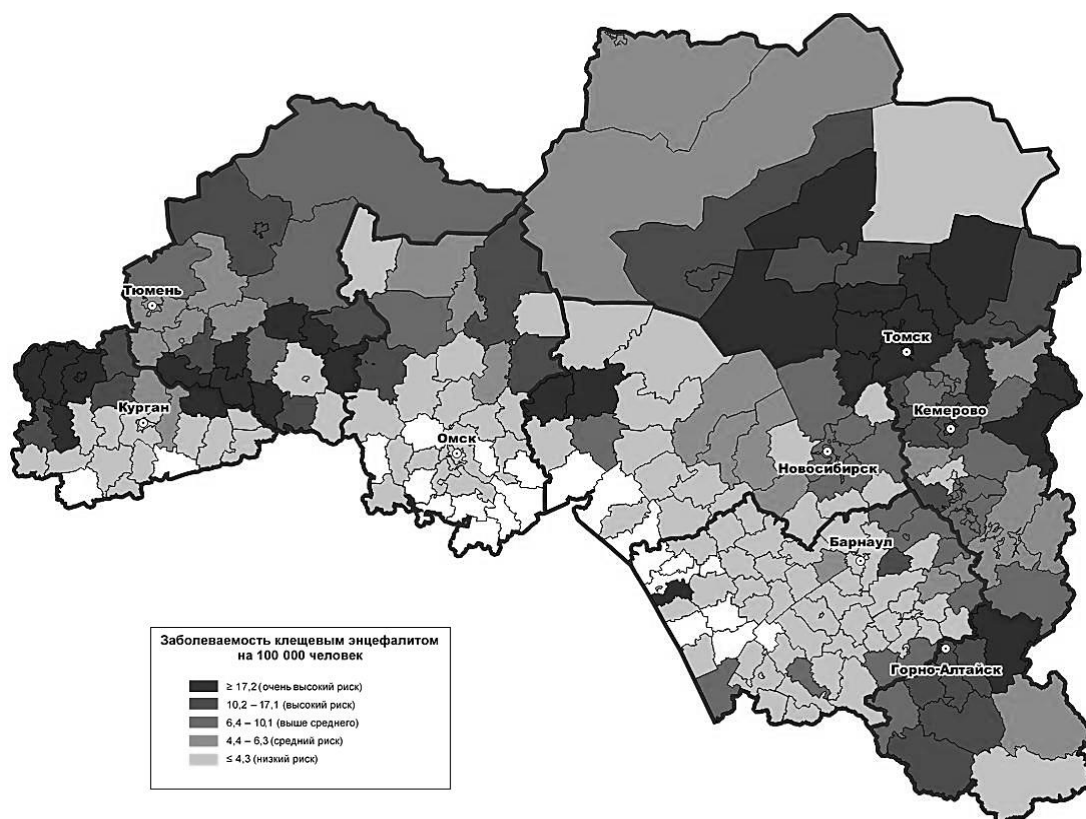


Рис. 2.1. Районирование территорий Западной Сибири по уровню заболеваемости клещевым энцефалитом в 2002–2018 гг.

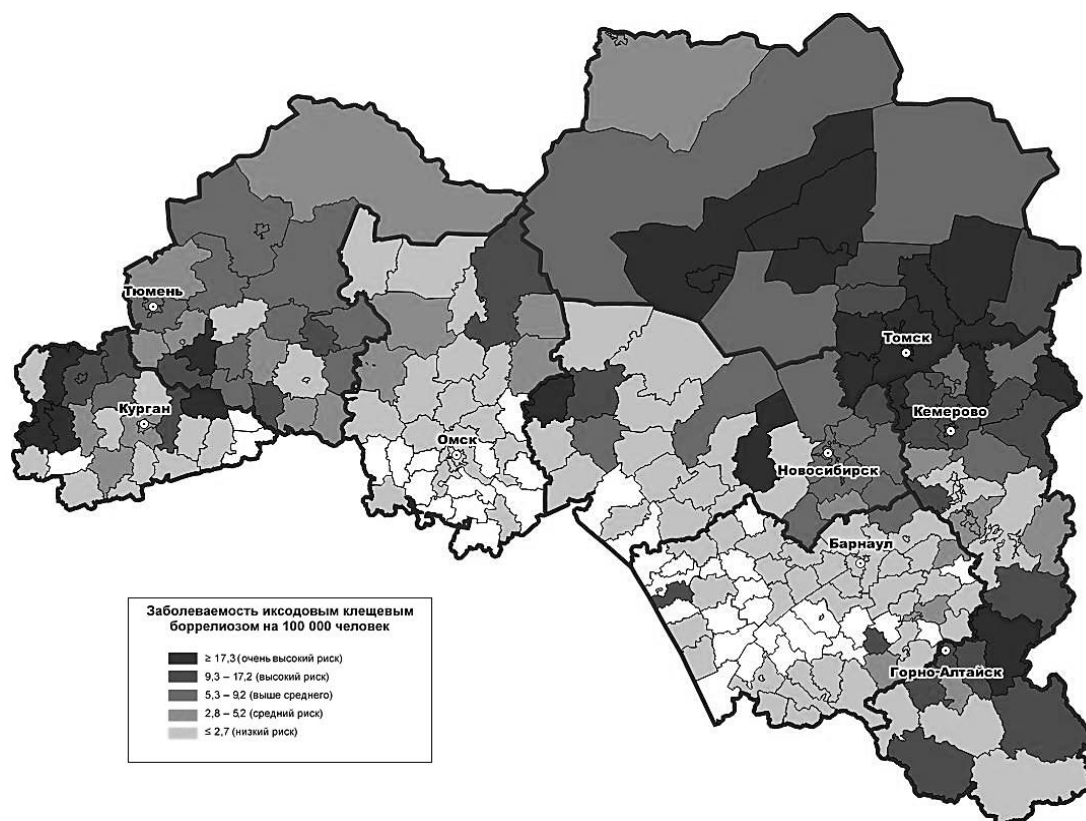


Рис. 2.2. Районирование территорий Западной Сибири по уровню заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами в 2002–2018 гг.

Высокий и очень высокий уровень заболеваемости СКТ имеет место в 90 % (9/10) районов Республики Алтай, в 75 % (45/60) районов Алтайского края и в 20 % (6/30) районов Новосибирской области, тогда как в остальных районах этих и других субъектов заболеваемость СКТ находится преимущественно на низком уровне.

В Томской области СКТ не регистрируется ни в одном районе, в Омской области — только в одном из 32 районов, в Тюменской области — в 4 из 22 районов, в Кемеровской области — в 5 из 18 районов. В Курганской области в 9 из 24 районов заболеваемость СКТ соответствует низкому, в 5 — среднему (3 района) или выше среднего (2 района) уровням (рис. 2.3).

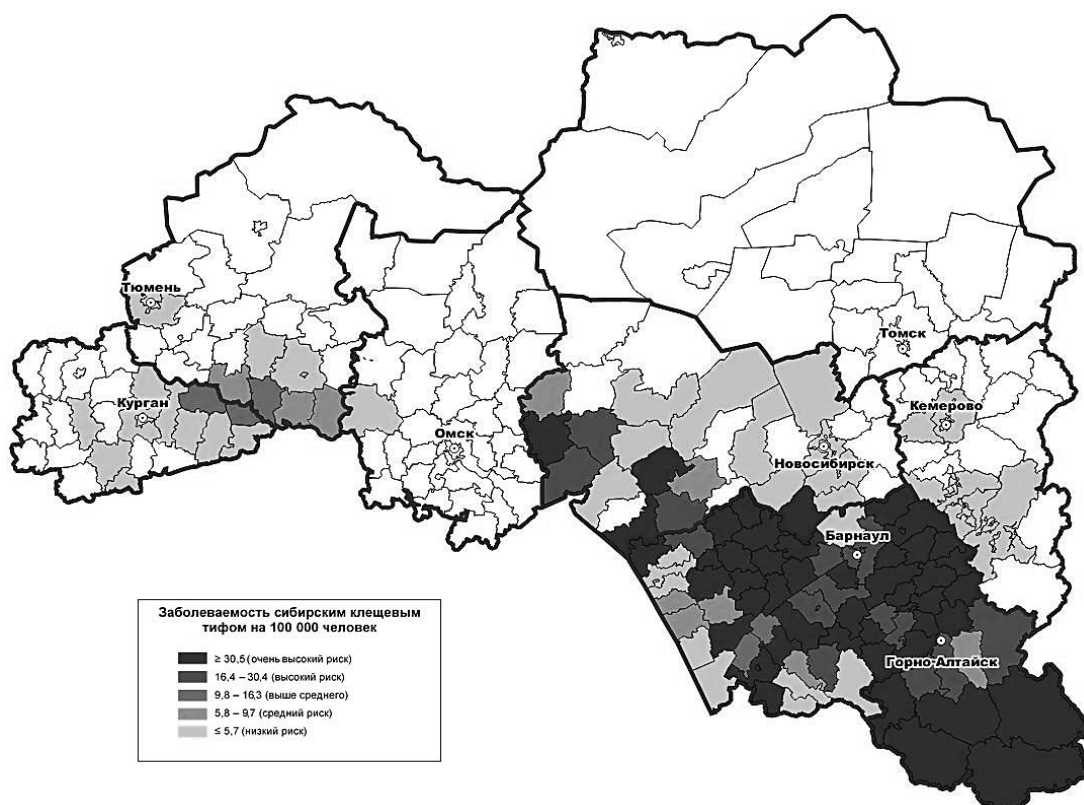


Рис. 2.3. Районирование территорий Западной Сибири по уровню заболеваемости сибирским клещевым тифом в 2002–2018 гг.

Интегральная оценка уровня заболеваемости КТИ (КЭ, ИКБ и СКТ) представлена на рисунке 2.4. Максимальный уровень эпидемической опасности по всем трем инфекциям по интегральной оценке (от 10 до 14 баллов) характерен для восьми районов Республики Алтай (Майминский, Онгудайский, Турочакский, Улаганский, Усть-Коксинский, Шебалинский, Чемальский,

Чойский), пяти районов Алтайского края (Залесовский, Косихинский, Солонешенский, Табунский, Тогульский), двух районов Новосибирской области (Усть-Таркский, Чановский), двух районов Тюменской области (Армизонский, Бердюжский) и Мокроусовского района Курганской области.

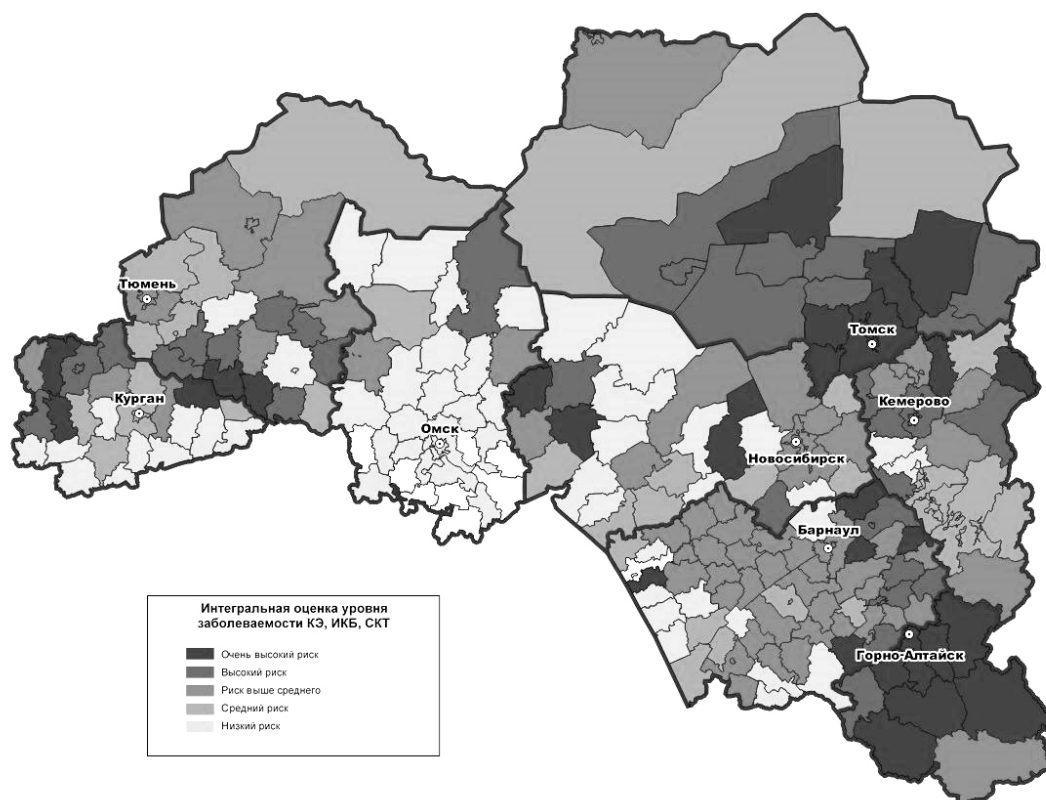


Рис. 2.4. Районирование территорий Западной Сибири по интегральному уровню заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями в 2002–2018 гг. [по Рудакову Н.В. и др., 2019]

По десяти административным районам на фоне отсутствия регистрируемой заболеваемости СКТ зафиксирован максимальный уровень эпидемической опасности суммарно по КЭ и ИКБ (10 баллов): Далматовский и Шумихинский районы Курганской области; Ижморский и Тяжинский районы Кемеровской области; Асиновский, Кожевниковский, Колпашевский, Первомайский, Томский и Шегарский районы Томской области.

Высокий уровень эпидопасности по трем инфекциям (интегральная оценка: 8–9 баллов) характерен для Казанского района Тюменской области, Сузунского и Чулымского района Новоси-

бирской области, Гурьевского и Топкинского района Кемеровской области, Усть-Канского района Республики Алтай и пяти районов Алтайского края (Алтайский, Бийский, Заринский, Солтонский, Целинный).

В шести субъектах при высоком интегральном риске (8–9 баллов) по двум инфекциям (КЭ и ИКБ) двадцать один район отличается отсутствием регистрируемой заболеваемости СКТ: Курганская область (Шадринский, Шатровский, Щучанский районы), Тюменская область (Абатский, Аромашевский, Заводоуковский, Сорокинский, Омутинский, Упоровский районы), Омская область (Тарский район), Томская область (Бакчарский, Зырянский, Кривошеинский, Молчановский, Парабельский, Тегульдетский, Чаинский районы), Новосибирская область (Венгеровский район), Кемеровская область (Кемеровский, Тисульский, Юргинский районы).

Интересно отметить, что при интегральном уровне заболеваемости двумя инфекциями (КЭ и ИКБ) выше среднего (6–7 баллов), среднем (4–5 баллов) и низком (3 и менее баллов), регистрируемая заболеваемость клещевыми риккетсиозами отсутствует.

Заболеваемость СКТ в отсутствие заболеваемости КЭ и ИКБ имеет место в шести районах Алтайского края (в том числе очень высокий уровень — в Бурлинском, Волчихинском и Суетском районах) и двух районах Новосибирской области (в том числе очень высокий уровень в Карасукском районе).

Низкий уровень заболеваемости ИКБ без случаев КЭ и клещевых риккетсиозов отмечен в двух районах Курганской области (Половинский и Целинный) и двух районах Омской области (Нововаршавский и Любинский). Единичные случаи КЭ на фоне отсутствия заболеваемости ИКБ и СКТ периодически регистрируются в четырех районах Омской области (Марьяновский, Москаленский, Нижнеомский, Таврический) и Альменевском районе Курганской области.

Учитывая общность переносчиков вируса КЭ и боррелий, а также феномен сочетанности природных очагов КТИ, логично предположить, что отдельные случаи заболевания или КЭ, или

ИКБ у жителей районов, в которых другие клещевые инфекции не регистрируются, обусловлены посещением иных территорий.

В зависимости от уровня (риска) заболеваемости КТИ необходимо делать выбор стратегии и тактики профилактических мероприятий на конкретной территории (табл. 2.2). Для районов очень высокого и высокого риска необходим акцент на популяционную стратегию защиты, включая массовую вакцинацию детского и взрослого населения (не менее 95 %) и широкомасштабные мероприятия по снижению численности клещей, в том числе санитарно-экологическое преобразование окружающей среды, дератизационные мероприятия, акарицидные обработки природных и антропоургических очагов, согласно действующим нормативным документам. Особое внимание следует уделять защите вновь прибывающих контингентов.

Для остальных территорий наиболее целесообразна стратегия высокого риска, включающая вакцинацию детского контингента (не менее 95 %), а также лиц, систематически посещающих очаговые территории с более высоким уровнем заболеваемости КТИ в период эпидемического сезона по профессиональным и бытовым причинам; локальные противоклещевые обработки путей коммуникаций в таежных ландшафтах, мест размещения летних оздоровительных учреждений и массового отдыха населения, участков массового заражения; санитарную расчистку и благоустройство территорий населенных пунктов, парков, скверов, сельскохозяйственных объектов, мест массового отдыха и пребывания населения; ликвидацию самопроизвольных свалок мусора и т. д.

Индивидуальная стратегия профилактики, включающая экстренную профилактику заболевания у человека, подвергшегося присасыванию клеща, и применение средств и способов индивидуальной защиты от нападения переносчиков (защитная одежда, применение инсекто-акарицидных средств, само- и взаимоосмотры), должна быть реализована на всех очаговых территориях, независимо от степени их эпидемической опасности.

Экстренная иммуноглобулинопрофилактика (ИГ-профилактика) КЭ должна быть назначена не вакцинированным против КЭ

Таблица 2.2

Стратегия и тактика комплексной профилактики клещевых трансмиссивных инфекций на территориях разной степени риска

Тактика (формы и методы) профилактики	Уровень (риск) заболеваемости	Стратегия профилактики	
		Популяционная	Индивидуальная
Вакцинация детского и взрослого населения (против КЭ)	Очень высокий и высокий	+	
	Выше среднего		+
	Средний		+
	Низкий		+
Экстренная иммуноглобулинопрофилактика среди не вакцинированных против КЭ (детям – сразу при обращении, взрослым — при обнаружении вируса КЭ в присосавшемся клеще, при невозможности исследования клеща — при обращении)	Очень высокий и высокий		+
	Выше среднего		+
	Средний		+
	Низкий		+
Антибиотикопрофилактика бактериальных КТИ (при обнаружении возбудителя в присосавшемся клеще)	Очень высокий и высокий		+
	Выше среднего		+
	Средний		+
	Низкий		+
Противоклещевые мероприятия, включая санитарно-экологическое преобразование окружающей среды; дератизацию; обработки акарицидными средствами природных и антропоургических очагов согласно действующим нормативным документам	Очень высокий и высокий	+	
	Выше среднего		+
	Средний		+
	Низкий		+
Индивидуальная защита от нападения клещей (защитная одежда, применение инсекто-акарицидных средств, само- и взаимоосмотры)	Очень высокий и высокий		+
	Выше среднего		+
	Средний		+
	Низкий		+
Гигиеническое воспитание населения по вопросам профилактики КТИ	Очень высокий и высокий	+	
	Выше среднего	+	
	Средний	+	
	Низкий	+	

лицам в случае присасывания клеща на любой эндемичной территории.

Учитывая ограниченные ресурсы специфического ИГ, целесообразно предварительно определять индивидуальный риск заражения вирусом КЭ по результатам экспресс-индикации антигена или РНК вируса в снятом после присасывания переносчике. Однако, поскольку эффективность серопротекции КЭ обратно пропорциональна времени, прошедшему с момента присасывания клеща, детям следует вводить противоклещевой ИГ сразу при обращении за медицинской помощью, не дожидаясь результатов исследования переносчика.

Экстренная постэкспозиционная⁴ антибиотикопрофилактика бактериальных КТИ может быть назначена после установления индивидуального риска заражения по результатам экспресс-исследования присосавшегося клеща.

Гигиеническое воспитание населения по вопросам профилактики КТИ, обучение средствам и методам индивидуальной защиты от присасывания клещей должно быть организовано на очаговых территориях любой степени эпидемической опасности в объемах, прямо пропорциональных уровню (рisku) заболеваемости.

Таким образом, дифференциация территорий по уровням заболеваемости КТИ позволяет конкретизировать стратегию, тактику и объемы профилактических мероприятий. Вместе с тем эпидемиологическое районирование необходимо периодически корректировать, поскольку лоймопотенциал⁵ очаговых территорий, частота контактов населения с ними и другие факторы, определяющие эпидемические проявления природных очагов, не постоянны и могут значительно варьировать по годам. Последнее обстоятельство требует использования многолетних данных (не

⁴ После присасывания клеща.

⁵ Лоймопотенциал (эпидемический потенциал) - интенсивность передачи инфекции в данном очаге в данный момент, определяющая долю лиц в населении, в организм которых проникает (или мог бы проникнуть – в случае попадания людских контингентов в природный очаг) возбудитель в форме и дозе, достаточной для эффективного заражения восприимчивого человека [Мошковский Ш.Д., 1961].

менее 15–20 лет) о заболеваемости населения инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами, для расчета среднемноголетних показателей и оценки динамики развития эпидемического процесса. Кроме того, следует учитывать, что в последние годы в связи с дефицитом сертифицированных средств лабораторной диагностики СКТ, ГАЧ и МЭЧ регистрируемая заболеваемость этими инфекциями не соответствует действительному уровню. Проблемой остается верификация КТИ, вызванных риккетсиями, отличающимися от возбудителя СКТ [Рудаков Н.В. и др., 2015, 2018].

Применение ГИС-технологий позволяет не только наглядно иллюстрировать распространенность и активность природных очагов КТИ, но и выявлять территории, требующие особого внимания в плане изучения их потенциальной эпидемической опасности — это районы с отсутствием или низким уровнем заболеваемости в окружении территорий с более высокими показателями относительной инцидентности.

Учитывая отсутствие средств иммунопрофилактики бактериальных КТИ и ограниченные возможности расширения объемов их неспецифической профилактики, необходима разработка и совершенствование средств и методов определения индивидуального риска заражения и заболевания при присасывании переносчика с целью проведения этиотропной профилактики (превентивной терапии).

Необходимо дальнейшее совершенствование методов и схем лабораторной диагностики и превентивной терапии КТИ с учетом микст-инфицирования переносчиков. Суммарная инфицированность снятых переносчиков бактериальными патогенами (боррелиями, риккетсиями, эрлихиями, анаплазмами и возбудителем туляремии) в отдельных районах Западной Сибири может достигать в среднем 61,0 % (от 44,5 до 71,5 % в отдельные годы) [Березкина Г.В. и др., 2016]. Поэтому крайне важной задачей на современном этапе представляется расширение сети лабораторий, осуществляющих экспресс-исследование снятых переносчиков на комплекс клещевых патогенов, характерных для данной местности,

с экстренной антибиотикопрфилактикой (при выявлении ДНК бактериальных патогенов).

Нельзя считать решенным вопрос о выборе наиболее эффективных антибактериальных средств и схем их применения для предупреждения развития заболевания после нападения инфицированных переносчиков. Требуется изучения эффективности и целесообразности превентивного назначения антибактериальных средств всем пациентам с присасыванием клещей рода *Ixodes* на территориях высокого риска заболевания ИКБ при невозможности исследовать переносчика.

С учетом общих патогенетических механизмов инфекционных процессов, вызываемых различными видами риккетсий, оправдано применение доксициклина для профилактики клещевого риккетсиоза при обнаружении ДНК возбудителя в присосавшемся клеще и для эмпирической терапии лихорадящих больных с неясной клинической картиной после присасывания иксодовых клещей при отсутствии лабораторной верификации этиологии заболевания.

Следует признать очевидным тот факт, что даже на территориях очень высокого уровня заболеваемости трудно только за счет бюджетных средств реализовать в полной мере требуемый объем профилактических мероприятий. Необходимо привлечение других источников финансирования, таких как средства предприятий всех форм собственности, а также средств добровольного медицинского страхования и личные средства граждан. В этой связи достижение максимальной информированности населения с целью формирования мотивации и потребительского спроса на проведение индивидуальной этиотропной и неспецифической профилактики становится одной из важных задач эпидемиологического контроля клещевых трансмиссивных инфекций.

Глава 3

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОНЯТИЙ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ

Профилактика — комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннее выявление, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания [ФЗ № 323-ФЗ¹].

Профилактические меры, осуществляемые через систему здравоохранения, называют *медицинской профилактикой*, которая может быть реализована с использованием различных стратегий: популяционной, высокого риска или индивидуальной².

Существуют различные подходы к группировке профилактических мероприятий в отношении инфекционных заболеваний. Для антропонозов наиболее распространено деление на группы по направленности на звенья (факторы) эпидемического процесса (источник инфекции, механизм передачи, восприимчивый организм). В отношении клещевых трансмиссивных инфекций широко применимо деление на мероприятия, предупреждающие заболевание в случае заражения путем воздействия на третье звено эпидемического процесса (*специфическая профилактика*), и мероприятия, препятствующие заражению людей (*неспецифическая*

¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (редакция, действующая на 11.08.2020 г.). URL : <http://docs.cntd.ru/document/902312609>.

² Руководство по медицинской профилактике / под ред. Р.Г. Оганова, Р.А. Хальфина. М. : Гэотар-Медиа, 2007. 464 с.; Медицинская профилактика. Современные технологии : руководство / под ред. А. И. Вялкова [и др.]. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 232 с.

профилактика), направленные на первое и второе звенья эпидемиологического процесса.

Традиционно, под специфической профилактикой инфекций понимают *иммунопрофилактику* — предупреждение заболевания путем создания искусственного иммунитета к возбудителю с помощью вакцинации (*активная иммунизация*) или с помощью препаратов, содержащих антитела к данному возбудителю (*пассивная иммунизация*). В настоящее время среди всех КТИ средства иммунопрофилактики разработаны только в отношении КЭ. Учитывая данное обстоятельство, а также тот факт, что сегодня с целью снижения риска развития манифестной формы заболевания при состоявшемся заражении вирусом КЭ используют не только вакцины и ИГ против КЭ, но и другие иммуномодулирующие препараты (интерферон — ИФН и индукторы ИФН — ИИФН), а при заражении боррелиями или риккетсиями — антибиотики, понятие «средства специфической профилактики КТИ» может быть расширено за счет препаратов, не относящихся к средствам иммунопрофилактики, но подавляющих жизнедеятельность возбудителя в восприимчивом организме человека.

Такие препараты называют *этиотропными* в рамках представления о возбудителе как об основной причине болезни. Вместе с тем с общепризнанных позиций, «причиной болезни следует считать событие, условие, свойство или комбинацию этих факторов, играющих важную роль в возникновении той или иной патологии» [Покровский В.И., Брико Н.И., 2005]. Не вызывает сомнения тот факт, что причиной клинически выраженного инфекционного процесса являются не только свойства возбудителя, но и преморбидная несостоятельность иммунной защиты макроорганизма. Поэтому, на наш взгляд, *независимо от механизма действия, средствами этиотропной (специфической) профилактики следует считать лекарственные препараты, снижающие риск развития манифестного заболевания у инфицированных людей.*

Специфическая (этиотропная) профилактика может быть *доэкспозиционной* (ЛП применяют до контакта с патогенным микро-

организмом) и *постэкспозиционной* (ЛП применяют после инфицирования), которая, по сути, является превентивной терапией.

Система управления инфекционной заболеваемостью населения (эпидемиологический контроль) включает оценку эффективности противоэпидемических мероприятий как неотъемлемую часть аналитической подсистемы эпидемиологического надзора, а также расчет затрат и выгод от профилактики как элемент организационно-исполнительской подсистемы [Далматов В.В., Стаценко В.Л., 2008].

Мнения различных авторов относительно существующей системы специфической (этиотропной) профилактики КЭ и других КТИ разноречивы, что, на наш взгляд, во многом обусловлено недостаточной проработкой методологических вопросов ее оценки применительно к трансмиссивным зоонозам, в том числе, неоднозначной трактовкой применяемых терминов. Современные рекомендации по контролю за эффективностью и безопасностью этиотропной профилактики разработаны преимущественно на моделях иммунопрофилактики антропонозов [Медуницын Н. В., Покровский В.И., 2005; Брико Н.И., Куралесина В.К., 2007; МУ 3.3.1878-04 ФЦГЭ Минздрава РФ]. Однако задачи, решаемые специфической профилактикой инфекций, отличающихся источниками и механизмами передачи возбудителя, имеют определенные различия. В частности, при зоонозных инфекциях (включая природно-очаговые) и сапронозах специфическая профилактика имеет целью исключительно индивидуальную защиту. При антропонозах, особенно с воздушно-капельным механизмом передачи, специфическая профилактика должна обеспечить как индивидуальную защиту, так и формирование высокого уровня популяционного иммунитета [Зуева Л.П., Яфаев Р.Х., 2006]. Поэтому, на наш взгляд, оценка эффективности специфической профилактики трансмиссивных зоонозов должна иметь определенные методологические отличия.

Объективная оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций требует углубленного анализа целого ряда составляющих. Однако прежде чем говорить о методологии этого процес-

са, необходимо четкое определение смысловых значений терминов, используемых для характеристики профилактических мероприятий, в том числе, мероприятий с применением лекарственных средств. Поэтому представляется важным конкретизировать определения и иерархический порядок основных понятий в категории «*Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций*», от которых зависят методологические особенности организации и проведения эпидемиологических исследований.

Прежде всего, следует обратить внимание, что под словосочетанием *эффективность профилактики инфекций* (например, *вакцинопрофилактики*) скрывается два понятия: 1) *оценка эффективности препаратов*, применяемых для профилактики; 2) *оценка эффективности* применения этих препаратов как *противоэпидемического мероприятия*. Это разграничение понятий, было предложено более полувека назад Б.С. Бессмертным и Л.Б. Хейфецем (1963). Под *эффективностью препарата* (вакцины или другого ЛП) авторы понимали степень его профилактической активности (действенности), его способность защищать человека от заболевания; под *эффективностью мероприятия* с применением этих препаратов (вакцинации, экстренной профилактики) — тот противоэпидемический эффект в смысле влияния на заболеваемость, который обеспечивает это мероприятие. К сожалению, эта дифференциация понятий в дальнейшем не нашла адекватного отражения в методологии оценки эффективности этиотропной профилактики инфекций.

В начале 80-х годов прошлого века В.Д. Беляков, А.А. Дегтярев, Ю.Г. Иванников (1981) сформулировали комплексный подход к оценке эффективности профилактики инфекций с применением специальных препаратов. Как для противоэпидемических средств, так и для мероприятий¹ авторы указывали на три аспекта эффективности: эпидемиологический, социальный и

¹ Противоэпидемические мероприятия — это совокупность обоснованных на данном этапе развития науки действий, направленных на профилактику инфекционных болезней и борьбу с ними. Противоэпидемические средства — препараты, необходимые для проведения таких мероприятий [Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г., 1981].

экономический. Под *эпидемиологической эффективностью* понимали снижение заболеваемости, происходящее за счет использования противоэпидемических средств и мероприятий. При этом различали *потенциальную* (максимально достижимую в идеальных условиях) и *фактическую* (реально достигнутую в практике) эпидемиологическую эффективность. *Социальную эффективность* связывали с предотвращением убыли населения за счет уменьшения смертности и инвалидности, с предотвращенными временными потерями трудоспособности населения, а также с предотвращенным моральным (психологическим) ущербом, которые могли нанести инфекционные болезни в случае их распространения среди населения¹. *Экономической эффективностью* противоэпидемических средств и мероприятий считали выраженный в денежных единицах положительный вклад от их практического использования и проведения, отмечая при этом, что расчет экономической и социальной эффективности противоэпидемических средств и мероприятий производится в тех случаях, когда приходится обосновывать целесообразность капиталовложений на их внедрение [Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г., 1981; Беляков В.Д., Яфаев Р.Х., 1989].

Несмотря на отсутствие строгого разграничения между понятиями оценки эффективности противоэпидемических средств и мероприятий, авторы предлагали для их характеристики *различные критерии качества*. В частности, эпидемиологическими критериями качества препаратов названы:

- для антител и других иммуномодуляторов — защитная способность и безвредность;
- для вакцин — иммунологическая и эпидемиологическая эффективность, реактогенность, безвредность, стандартность и специфические требования к отдельным препаратам;

¹ Сегодня характеристика социальных аспектов — необходимая составляющая оценки экономической эффективности иммунопрофилактики и экономического бремени природно-очаговых инфекций [МУ 3.3.1878-04 ФЦГЭ Минздрава РФ; Колясникова Н.М. и др., 2013; Платонов А.Е. и др., 2015].

– для антибиотиков — спектр активности, преодоление выработки антибиотикорезистентности у микроорганизмов.

К основным критериям оценки *качества противоэпидемических мероприятий* отнесены [Беляков В.Д., Яфаев Р.Х., 1989]:

– для вакцинации — доля привитых среди населения и иммунологические реакции у привитых;

– для иммунокоррекции — доля лиц, подвергнутых иммунокоррекции, от числа нуждающихся в ней;

– для экстренной профилактики — сроки проведения от момента риска заражения и доля лиц, подвергнутых экстренной профилактике от числа нуждающихся в ней.

Количественными характеристиками потенциальной эффективности как препарата, так и мероприятия авторы считали показатель защищенности¹ и индекс эффективности², подчеркивая при этом, что для исключения «ложных умозаключений» оценка потенциальной эффективности противоэпидемических средств и мероприятий должна быть проведена в контролируемых эпидемиологических экспериментах при равноценности сравниваемых групп [Беляков В. Д., Яфаев Р.Х., 1989]. Об этом четко сказано и в современных отечественных руководствах по эпидемиологии [Брико Н.И., Куралесина В.К., 2007; Шкарин В.В., Благодирова А.С., 2015].

Однако сегодня указанные показатели в рутинной эпидемиологической практике рассчитывают ретроспективно, используя данные официальной статистической отчетности, которые не содержат сведений, позволяющих обеспечить сопоставимость сравниваемых групп по риску заражения, риску заболевания и пр. Это приводит к возникновению систематических ошибок, следствием которых становятся ошибочные представления о защитных

¹ Показатель защищенности — коэффициент эффективности препарата (КОЭФ, по Бессмертному и Хейфецу, 1963) обозначает, *на сколько процентов* заболеваемость среди привитых ниже заболеваемости непривитых. Более предпочтительный показатель, чем ИЭФ.

² Индекс эффективности (ИЭФ) обозначает *во сколько раз* заболеваемость привитых ниже заболеваемости непривитых. Значения ИЭФ могут быть переведены в КОЭФ и обратно: $КОЭФ = 100 \% (ИЭФ - 1) / ИЭФ$; $ИЭФ = 100 / (100 - КОЭФ)$.

возможностях препаратов и эффективности их массового применения с целью влияния на проявления эпидемического процесса¹.

Источников систематических ошибок несколько: различия в индивидуальном риске заражения или заболевания привитых и не привитых; различия в популяционном риске заражения; наличие иммунной прослойки в «контрольной» группе не привитых. В связи с последним обстоятельством систематическая ошибка отбора может быть тем выше, а показатель защищенности (КО-ЭФ) тем ниже, чем выше эпидемическая опасность территорий. Тогда как именно на этих территориях, благодаря наращиванию объемов вакцинации, удастся предупредить наибольшее число случаев заболеваний [Пеньевская Н.А. и др., 2018а].

Современный уровень развития доказательной медицины, позволяет внести уточнения в терминологию такой категории, как *оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций*.

В зарубежной литературе для характеристики эффективности лечебного или профилактического вмешательства используют три разных понятия, определения которых процитированы ниже по Эпидемиологическому словарю Дж. М. Ласта (2009):

«Эффективность (effectiveness) — в эпидемиологии, согласно стандартному определению А. Л. Кокрейна (1909–1988), эффективность есть мера того, насколько вмешательство, процедура, метод лечения или услуга, будучи применены в обычных условиях, достигают того, для чего это делалось в отношении определенной группы людей; показатель того, насколько то или иное медицинское вмешательство выполняет свою задачу. Необходимо отличать от понятий действенность и результативность.

Действенность (efficacy) — в клинической эпидемиологии показывает, насколько то или иное вмешательство, процедура, метод лечения или услуга дают положительный результат, будучи применены в идеальных условиях; полезность того или иного вмешательства, процедуры, метода лечения или услуги для индивидуума или населения. В идеале действенность определяется на основании результатов рандомизированных контролируемых испытаний.

¹ «...процесс взаимодействия возбудителя-паразита и организма человека на популяционном уровне, проявляющийся при определенных социальных и природных условиях единичными и/или множественными заболеваниями, а также бессимптомными формами инфекций» [Беляков В.Д., Яфаев Р.Х., 1989].

Результативность (efficiency) — эффект, конечный результат, оцениваемый с учетом затрат денег, ресурсов, времени. Степень, в которой минимизированы ресурсы, вложенные в то или иное вмешательство, процедуру, метод лечения или услугу, действенность и эффективность которых известны. Мера экономии или стоимости ресурсов, с помощью которых была выполнена процедура с известными действенностью и эффективностью. Процесс наилучшего использования скудных ресурсов».

По нашему мнению, термину *Effectiveness (эффективность)* в наибольшей степени соответствует понятие «Эпидемиологическая *эффективность мероприятия с применением ЛП*» в плане влияния на проявления эпидемического процесса во времени, в пространстве или среди различных групп населения (табл. 3.1). Понятие «фактическая эффективность», на наш взгляд, необходимо рассматривать именно в этом ключе как характеристику противоэпидемического мероприятия.

«Потенциальная эффективность» профилактики по сути является действенностью (*Efficacy*) — защитной способностью — *эффективностью препарата*. Соответственно, «потенциальную» и «фактическую» эффективность профилактики нельзя оценивать одинаковыми критериями и количественными показателями.

Таблица 3.1

**Соответствие отечественной и зарубежной терминологии в оценке
эпидемиологической эффективности применения ЛП
для профилактики инфекций**

Дж.М. Ласт (2009)	Б.С. Бесмертный и Л.Б. Хейфец (1963)	В.Д. Беляков, А.А. Дегтярев, Ю.Г. Иванников (1981); В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев (1989)
<i>Effectiveness</i> (<i>эффективность</i>)	Эпидемиологическая эффективность <i>мероприятия с применением ЛП</i>	Фактическая эффективность
<i>Efficacy</i> (<i>действенность</i>)	Эффективность (защитная способность) <i>препарата</i>	Потенциальная эффективность
<i>Efficiency</i> (<i>результативность</i>)	—	Экономическая и социальная эффективность

Таким образом, существующее разнообразие терминов свидетельствует о многогранности проблемы эффективности профилактики и отражает необходимость системного подхода к ее оценке. По нашему мнению, методологической основой оценки

эффективности этиотропной профилактики инфекций должен быть системный подход, предполагающий наличие нескольких взаимосвязанных элементов и условий эффективности, отличающихся по критериям и количественным характеристикам, а также целям, задачам, организационным и методическим приемам изучения.

Наше представление о системе понятий, раскрывающих содержание и условия эффективности этиотропной профилактики инфекций, отражено на *рисунке 3.1* в виде структурно-логической схемы. Результирующим элементом является *эффективность (целесообразность) выбора стратегии этиотропной (специфической) профилактики* с позиции рационального использования имеющихся ресурсов с целью достижения максимально возможной эпидемиологической эффективности проводимых мероприятий в существующих финансовых условиях¹, поскольку одним из основных направлений развития отечественной системы медицинской помощи является совершенствование экономики здравоохранения от наращивания количества ресурсов в отрасли к их оптимизации и эффективному использованию.

Эффективность (целесообразность) выбора стратегии профилактики определяется как эпидемиологической, так и экономической эффективностью мероприятий. Под *эпидемиологической (противоэпидемической / профилактической) эффективностью мероприятия* следует понимать его положительное влияние на проявления эпидемического процесса. *Экономическая эффективность (результативность)* мероприятия зависит как от эпидемиологической эффективности (поскольку количество предупрежденных случаев заболеваний позволяет рассчитать предотвращенный экономический ущерб), так и от затрат, связанных с проведением профилактики и предполагает минимизацию затрат при максимальной величине предотвращенного ущерба.

Эпидемиологическую эффективность мероприятия по специфической профилактике инфекций определяет ряд условий:

¹ Организация и оценка качества лечебно-профилактической помощи населению. Ред. В.З.Кучеренко. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 560 с.

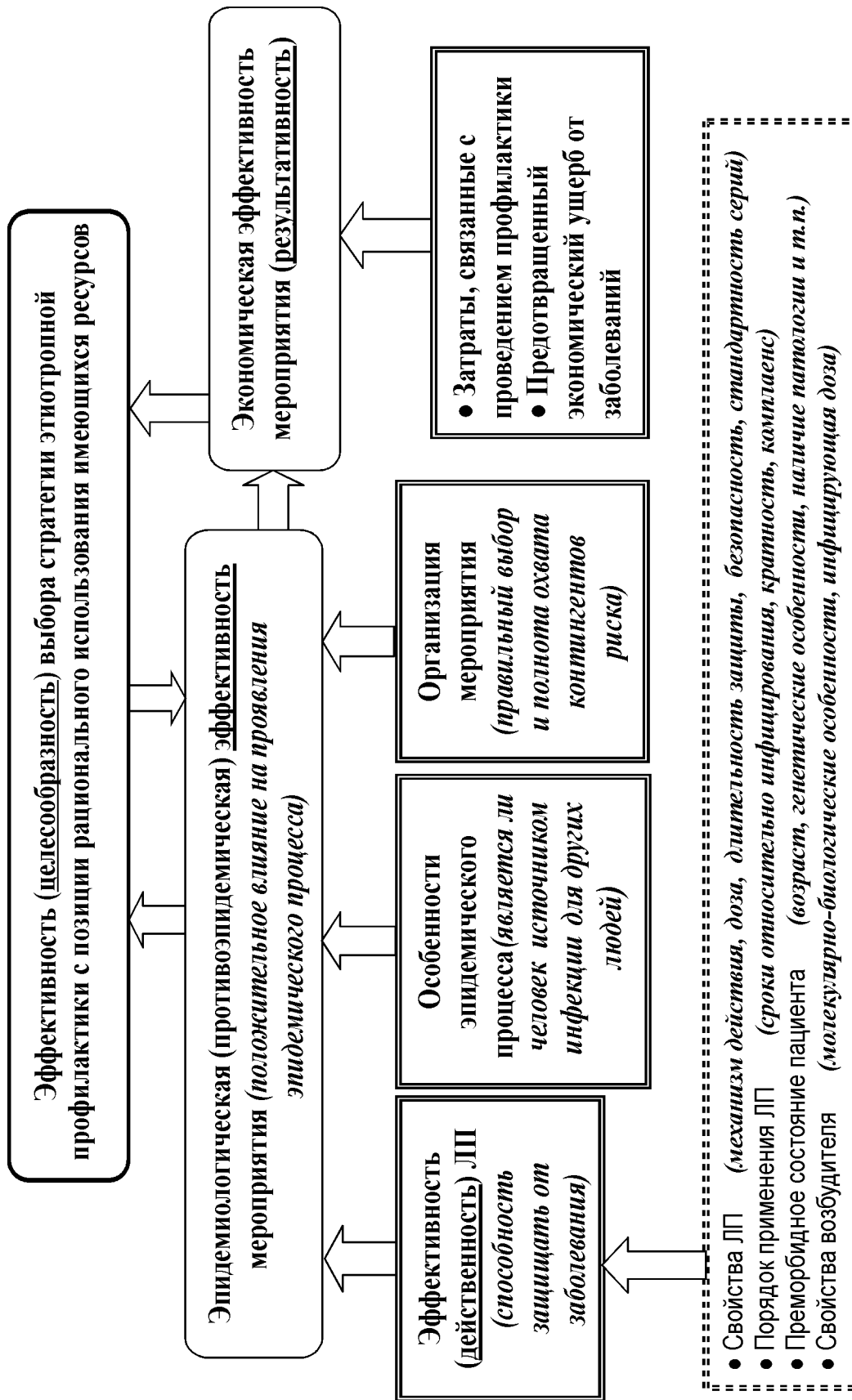


Рис. 3.1. Система понятий и условий эффективности этиотропной (специфической) профилактики инфекций

защитная способность (действенность) применяемого лекарственного препарата, особенности эпидемического процесса, правильная организация (рациональный выбор и полнота охвата контингентов риска), целесообразный выбор стратегии профилактики в существующих финансовых условиях.

Действенность препарата (способность защитить от заболевания при состоявшемся заражении) у разных пациентов может отличаться. Исходя из фундаментальных положений фармакологии о факторах, влияющих на величину эффекта лекарств⁹, и концепции о факторах риска в эпидемиологии [Черкасский Б. Л., 2007], мы полагаем, что условиями, определяющими уровень защитной способности препаратов, являются:

1) свойства ЛП (механизм действия, доза, длительность защиты, безопасность, стандартность серий);

2) порядок применения ЛП (сроки введения относительно момента инфицирования, кратность введения, комплаенс¹⁰);

3) преморбидное¹¹ состояние пациента (детский или пожилой возраст, генетические особенности, наличие патологии и т. п.);

4) свойства патогенного микроорганизма (вирулентность, молекулярно-генетические особенности, инфицирующая доза).

Кроме защитной способности препарата, важнейшим условием противоэпидемической эффективности мероприятия являются особенности эпидемического процесса, в частности ведущая роль того или иного механизма передачи и источника инфекции. Эти особенности различных инфекций определяют степень возможного влияния этиотропной профилактики (особенно, иммунопрофилактики) на уровень заболеваемости. Иными словами, характер воздействия иммунопрофилактики на эпидемический процесс будет различным в зависимости от того, оказывает ли влияние

⁹ Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М. : Практика, 2006. 1648 с.

¹⁰ Соблюдение регламента применения ЛП и рекомендаций врача (дозировок, схемы применения препарата, режима и т. п.).

¹¹ Предшествующее и способствующее развитию болезни состояние, когда защитные и приспособительные силы организма перенапряжены или ослаблены.

иммунная прослойка на вероятность заражения и, следовательно, на заболеваемость неиммунных членов человеческого коллектива.

В частности, для *антропонозов* характерно, что источником инфекции может быть только человек, причем главную роль играет больной или переболевший (носитель — реконвалесцент). Эффективность прививок в этом случае проявляется не только вследствие снижения заболеваемости среди привитых, но и за счет ослабления интенсивности циркуляции возбудителя в коллективе в результате уменьшения количества источников инфекции. Наличие достаточной иммунной прослойки уменьшает вероятность заболевания не только иммунных лиц, но также лиц, не подвергшихся вакцинации, и лиц, оказавшихся рефрактерными. Поэтому *эффективность вакцинации против этих инфекций в некоторых случаях может оказаться больше коэффициента эффективности вакцины* [Хейфец Л.Б., 1968], то есть популяционный иммунитет может в какой-то степени нейтрализовать недостаточную эффективность препарата на индивидуальном уровне [Зуева Л.П., Яфаев Р.Х., 2006].

Для *зоонозов и сапронозов* характерно то, что заболевший (или переболевший) человек практически не является источником инфекции для здоровых людей. Например, в случае КЭ человек является биологическим тупиком для возбудителя. В связи с этим создание иммунной прослойки несколько не уменьшает вероятности заболевания лиц, оставшихся не привитыми. Вероятность заболевания не привитых, как в иммунном, так и в не иммунном коллективе связана только с возможностью их заражения от инфицированных животных (например, туляремия), или вследствие присасывания переносчика, или вследствие попадания в организм возбудителя, всегда имеющегося во внешней среде (например, столбняк). Эффективность иммунизации как профилактического мероприятия против этих инфекций пропорциональна:

- коэффициенту эффективности (защитной способности — действенности) препарата
- количественному охвату иммунизацией угрожаемого контингента.

Коэффициент защищенности, рассчитываемый на основании ретроспективных данных о количестве заболевших (например, КЭ) среди привитого и не привитого населения природных очагов, будет *всегда ниже истинной защитной способности (действенности)* вакцины или иммуноглобулина, определяемой в специально организованных условиях, когда сравниваемые группы равнозначны по социальным и физиологическим параметрам, а в группе не привитых полностью отсутствует иммунная прослойка к данной инфекции. Эти показатели могут быть равны только при условии 100 % охвата иммунизацией угрожаемого контингента, что трудно выполнимо. Поэтому одним из важнейших условий эпидемиологической (противоэпидемической / профилактической) эффективности мероприятий с применением ЛП являются рациональный выбор и полнота охвата контингентов риска в существующих финансовых условиях.

В соответствии с дифференциацией понятий *оценка эффективности (действенности) ЛП* и *оценка эффективности мероприятия с применением ЛП* принципиально важно различать две возможные *цели* эпидемиологических наблюдений по оценке эффективности этиотропной профилактики инфекций:

– оценка эффективности (действенности) препарата, то есть его способности защитить конкретного индивидуума (*снизить индивидуальный риск заболевания*);

– оценка противоэпидемической эффективности мероприятия с применением данного препарата, то есть оценка влияния профилактики на проявления эпидемического процесса (*снижение популяционного риска заболевания*).

В зависимости от цели исследования его задачи, организационные и методические приемы, объекты и объемы наблюдений, критерии качества, а также критерии и количественные показатели эффективности должны быть различны (табл. 3.2).

Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время важнейшей задачей организаторов здравоохранения в области специфической профилактики ИПК является рациональное распределение имеющихся ресурсов с целью достижения максимально возможной

эпидемиологической эффективности проводимых мероприятий в существующих финансовых условиях. Вместе с тем, выбор стратегии профилактики, способствующей наиболее целесообразному использованию ресурсов, требует научного обоснования, возможного только при условии применения адекватных методологических подходов, обеспечивающих высокий уровень доказательности выводов об эпидемиологической эффективности тех или иных мероприятий.

Концептуальной основой оценки эффективности этиотропной профилактики инфекций должен быть системный подход, предполагающий наличие нескольких взаимосвязанных элементов и условий эффективности, отличающихся по критериям и количественным характеристикам, а также целям, задачам, организационным и методическим приемам изучения. Методологической основой оценки эффективности медицинских профилактических вмешательств на современном этапе развития медицинской науки являются принципы доказательной медицины¹². Доказательная медицина (ДМ) — сознательное, четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений, как в клинической практике, так и в системе организации и управления здравоохранением¹³. В области общественного здоровья использование принципов доказательной медицины способствует более рациональному расходованию ресурсов и формированию более эффективной системы здравоохранения [Покровский В.И., Брико Н.И., 2008].

Несмотря на то, что идея доказательности в медицине далеко не нова и имеет многовековую историю, термин «*доказательная медицина*» получил широкое распространение только в 90-х гг. XX в. в связи с начавшимся лавинообразным ростом числа научных медицинских публикаций, обусловленным многократным увеличением финансирования исследований в фармацевтической

¹² Evidence-based medicine — медицина, основанная на доказательствах.

¹³ Организация и оценка качества лечебно-профилактической помощи населению / под ред. В.З. Кучеренко. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008.

Таблица 3.2

Методологические особенности эпидемиологических наблюдений по оценке эффективности профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в зависимости от цели исследования

Особенности	Цель исследования	
	Оценка эффективности препарата	Оценка противоэпидемической эффективности мероприятия
Задачи исследования	<p>Определить:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) степень действенности (протективной активности) препарата и факторы на нее влияющие 2) безопасность (безвредность) препарата 3) оптимальный режим (регламент) введения препарата 	<p>Определить:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) влияние мероприятия на проявления эпидемического процесса во времени, в пространстве и среди различных групп населения 2) недостатки планирования и организации мероприятия, 3) направления дальнейшего совершенствования этиотропной профилактики
Критерии эффективности	Статистически значимое различие в заболеваемости опытной (с вмешательством) и контрольной (без вмешательства) групп	Доказательство роли мероприятия в снижении заболеваемости или предотвращении её циклического подъема
Критерии качества	Иммунологическая эффективность (для вакцин), защитная способность, желательные реакции на препарат, compliance, специфические требования к отдельным препаратам	Для вакцинации: полнота охвата прививками, привитость, своевременность вакцинации Для экстренной профилактики: сроки проведения относительно момента инфицирования, доля лиц, получивших экстренную профилактику от числа нуждающихся в ней
Методические приемы	Контролируемое планируемое (в идеале — рандомизированное) эпидемиологическое испытание (проспективное исследование)	Ретроспективный анализ заболеваемости, объемов и качества профилактических мероприятий, природных и других факторов, которые могли оказать влияние на проявления эпидемического процесса

Особенности	Цель исследования	
	Оценка эффективности препарата	Оценка противоэпидемической эффективности мероприятия
Объекты исследования	Препараты, люди, подвергшиеся действию фактора риска и получившие или не получившие профилактическое введение препарата	Данные статистической отчетности, результаты вирусологических, бактериологических, серологических, а также зоолого-паразитологических и др. исследований
Количественные показатели	Снижение абсолютного и относительного риска, коэффициент эффективности (защитенности); индекс эффективности; число пациентов, подвергаемых профилактике или превентивному лечению, на один предотвращенный случай заболевания	Число предупрежденных случаев заболеваний
Организационные приемы	Специально организованное научное исследование, обеспечивающее полную сопоставимость сравниваемых групп по интенсивности действия фактора риска, физиологическим и др. параметрам	Исследования должны быть одним из элементов работы эпидемиологов и паразитологов в рамках аналитической подсистемы эпидемиологического надзора
Объем наблюдений	Численность сравниваемых групп определяется по формулам на основании предполагаемой частоты измеряемого признака в контрольной группе и предполагаемого индекса эффективности препарата	Многолетние данные (включающие несколько периодов циклических подъемов и спадов заболеваемости), характеризующие популяционный риск заражения и заболевания конкретных контингентов на конкретной территории, объемы и качество организации профилактических мероприятий

индустрии. Одновременно медицина стала областью применения высоких технологий и, следовательно, дорогостоящего оборудования и препаратов. Даже в наиболее экономически развитых странах встали вопросы выбора оптимальных медицинских вмешательств с высоким соотношением их эффективности (для пациентов) и стоимости (для системы здравоохранения) [Власов В.В., 2001; Гринхальд Т., 2004; Реброва О.Ю., 2006].

Ответом на эти вопросы стала разработка критериев доказательности результатов изучения многочисленных методов лечения, профилактики и диагностики. Сегодня концепция доказательной медицины стала основой рационального выбора медицинских технологий, который осуществляется с использованием двух фундаментальных принципов. Во-первых, для принятия клинического решения недостаточно только доказательной информации. Делая выбор между существующими вмешательствами, врач всегда должен учитывать целый ряд факторов: соотношение пользы и риска, удобство того или иного метода для больного, затраты на обследование и лечение, а также предпочтения и жизненные ценности больного. Во-вторых, при принятии клинического решения следует помнить о том, что достоверность (доказательность) данных, полученных в исследованиях с разной структурой, может существенно различаться.

Иерархия уровней доказательности научных исследований в зависимости от их структуры [по Гринхальд Т., 2004]:

1. Систематические обзоры и мета-анализы.
2. Рандомизированные контролируемые испытания¹⁴ (РКИ) с определенными результатами (доверительные интервалы не выходят за рамки клинически значимого эффекта).
3. РКИ с неопределенными результатами (доверительные интервалы выходят за рамки клинически значимого эффекта).
4. Когортные исследования¹⁵.

¹⁴ Рандомизированное контролируемое испытание, РКИ — тип научного медицинского эксперимента, при котором его участники случайным образом делятся на группы, в одной из которых проводится исследуемое вмешательство, а в другой (контрольной) применяются стандартные методики или плацебо.

5. Исследования случай-контроль.

6. Поперечные исследования

7. Сообщения о случаях.

Несмотря на то, что РКИ считают самым доказательным (после систематического обзора и мета-анализа) типом исследования, существуют ситуации, когда проведение РКИ нецелесообразно или необоснованно. По мнению Гринхальд Т. (2004), проведение РКИ нецелесообразно при этической неприемлемости просить согласия пациента участвовать в исследовании; при слишком большом числе пациентов, необходимых для демонстрации выраженной разницы между группами. Проведение РКИ необоснованно:

– при изучении прогноза заболевания (заражения — *прим. авт.*). Для этой цели лучше подходит продольное (когортное) исследование при адекватном наборе исходной группы пациентов;

– при изучении достоверности диагностического или скринингового теста, для чего лучше подходит поперечное исследование с обследованием пациентов с подозрением на соответствующее заболевание;

– при изучении качества медицинского исхода без четких критериев его успешности.

Отказ от нерандомизированных исследований не всегда отражает консервативность мышления и может свидетельствовать о клинической наивности [Гринхальд Т., 2004].

Основными постулатами ДМ являются следующие: каждое решение врача должно основываться на научных данных; вес каждого факта тем больше, чем строже методика научного исследования, в ходе которого он получен [Реброва О.Ю., 2006].

В концепции ДМ теоретические представления о патогенезе, также как и мнения авторитетных специалистов, традиции, личный опыт, соображения приоритетности не считаются убедительными научными основаниями для использования того или иного медицинского вмешательства. Доказательная медицина

¹⁵ Когортой называю группу людей, выделенную по некоторому признаку в начальный момент исследования.

исходит из представления о том, что клинические прогнозы об эффективности ЛП, построенные на основе знаний (как правило, неполных) об этиологии и патогенезе болезни, следует рассматривать только как гипотезы, которые должны выдержать проверку в клинических испытаниях, поскольку учесть все влияния генетических, социальных, экологических факторов на исход того или иного заболевания практически невозможно [Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998].

С позиций ДМ результаты исследований могут быть признаны научно-обоснованными и доказательными при условии правильной организации исследования и корректного статистического анализа данных. Правильная организация (структура, дизайн) исследований предполагает минимизацию систематических ошибок, возникающих при формировании несбалансированных групп наблюдений. Корректный статистический анализ данных предполагает минимизацию случайных ошибок.

Систематическая ошибка — неслучайное однонаправленное отклонение результатов от истинных значений. Виды систематических ошибок: ошибка вследствие отбора (при создании выборки); ошибка вследствие измерений; ошибка вследствие воздействия неучтенных (вмешивающихся) факторов; предвзятость при публикации положительных результатов исследований и отклонении отрицательных и т. п. [Власов В.В., 2001]. Причины систематических ошибок — дефекты в организации исследований. Возможность устранения систематических ошибок — правильная организация исследования.

Случайные ошибки — случайные разнонаправленные отклонения результатов от истинных значений. Причины случайных ошибок — несовершенство измерений, биологические различия между индивидуумами, вариабельность биологических параметров у одного и того же индивидуума в зависимости от времени и внешних условий [Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998]. Случайные ошибки возникают на любом этапе исследования. В отличие от систематических ошибок случайные ошибки нельзя

устранить, но можно свести к минимуму. Для этого необходимы правильное планирование исследования (определение необходимых объемов выборок), а также использование статистических методов для оценки вероятности возникновения случайной ошибки.

Важно помнить, что *систематические ошибки нельзя исправить статистическим анализом*, который при дефектах организации исследования придает «научообразность» неверным выводам. Никакая статистическая обработка данных не может устранить неизвестную систематическую ошибку [Бащинский С.Е., 2004, 2005].

Таким образом, первичной проблемой является правильная организация исследования, а вторичной — корректный анализ данных. Для получения научно-обоснованных, доказательных выводов необходимо отсутствие ошибок на обоих этапах работы. Однако даже при выборе наиболее доказательного типа исследования бывает очень трудно минимизировать систематические ошибки, возникающие вследствие не учета или не знания вмешивающихся факторов.

Вмешивающиеся факторы (ВФ) — факторы (условия), которые могут оказывать влияние на результат исследования помимо основных изучаемых факторов [Власов В.В., 2001, 2005]. Главное условие достоверности результатов оценки профилактического или лечебного вмешательства (как в РКИ, так и в когортных исследованиях) — сопоставимость опытной и контрольной групп по всем факторам, влияющим на клинический исход [Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998].

Далее будут проанализированы с позиций доказательной медицины существующие проблемы теории и практики оценки эффективности этиотропной (специфической) профилактики клещевых трансмиссивных инфекций, и предложены пути их решения на основе концепции о существовании нескольких взаимосвязанных элементов и условий эффективности, отличающихся по критериям и количественным характеристикам и, соответственно, по целям, задачам, организационным и методическим приемам изучения.

Глава 4

**ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО
ЭНЦЕФАЛИТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Активная иммунизация является наиболее эффективным и надежным способом профилактики клещевого энцефалита [Kunz C., 2003; Heinz F.X. et al., 2007, 2013; Kaiser R. et al., 2008; Lindquist L., Varalahti O., 2008; WHO, 2011; Bogovic P., Strle F., 2017]. В России на сегодняшний день разрешено к применению для профилактики КЭ несколько отечественных и зарубежных вакцин: «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая» (КЭ-Москва) и «Клещ-Э-Вак» производства ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Россия), «ЭнцеВир[®]» и «ЭнцеВир[®] Нео детский» производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (Россия), «ФСМЕ-Иммун[®]» и «ФСМЕ-Иммун[®] Джуниор» производства Бакстер АГ (Австрия), «Энцепур[®]» и «Энцепур[®] детский» производства ГСК Вакцинс ГмбХ (Германия). В Китае создана вакцина для профилактики КЭ «SenTaiBao» (Changchun, Китай) [Bogovic P., Strle F., 2017; Steffen R., 2019], которая в России не зарегистрирована.

Отечественные вакцины против КЭ производят на основе штаммов дальневосточного подтипа (Софьин и 205), а зарубежные — на основе штаммов европейского подтипа: Neudoerfl (Nd) и Karlsruhe (K-23). Сравнительные исследования показали, что все вакцины, используемые в РФ, по профилю иммуногенности, безопасности и схемам вакцинации взаимозаменяемы [Воробьева М.С. и др., 2013; Козлова Т.Ю. и др., 2018; Hombach J. et al., 2018; Ruzek D. et al., 2019].

Современные схемы вакцинации против КЭ включают первичный (базовый) курс из трех прививок (по одной дозе вакцины однократно) с определенными интервалами и последующие введения бустерных доз (ревакцинации). Иммунизации первыми двумя дозами предпочтительно проводить в зимние месяцы для достижения защиты перед активностью клещей; однако вакцинация может быть начата в любое время. Человеку, не получившему очередную дозу вакцины через рекомендованный интервал, не нужно начинать вакцинацию заново с самого начала, а следует продолжать введение недостающих доз. Более длительные интервалы между дозами обычно не снижают концентрацию антител после завершения вакцинации КЭ, но защита в период до отсроченной дозы менее надежна [Schöndorf I. et al., 2006].

Для всех вакцин разработаны две схемы первичной иммунизации: стандартная (плановая) и ускоренная. Последнюю используют в летние месяцы для сокращения временного интервала между первым и вторым применением. Обе схемы демонстрируют одинаково высокий уровень сероконверсии и титров антител у взрослых и детей после третьей дозы вакцины [Heinz F.X. et al., 2007; Wittermann C. et al., 2009a и 2009б; Pöllabauer E.M. et al., 2010; Loew-Baselli A. et al., 2011]. Однако после второй дозы показатели иммуногенности ускоренной схемы ниже, чем стандартной, и титры антител снижаются быстрее [Schoendorf I. et al., 2007; Amicizia D. et al., 2013; Ruzek D. et al., 2019].

Согласно стандартной схеме российских вакцин КЭ-Москва и Клещ-Э-Вак первые две дозы вводят с интервалом в 1–7 месяцев, третью дозу — через 12 месяцев с последующими бустерами (ревакцинациями) каждые 3 года. Во время ускоренной схемы для Клещ-Э-Вак две дозы вводят с интервалом 14 дней, третью дозу — через 12 месяцев, последующие ревакцинации — каждые 3 года. Обычная схема вакцинации ЭнцеВир состоит из двух доз, вводимых с интервалом 5–7 месяцев, третьей дозы — через 12 месяцев и следующих бустеров (ревакцинаций) — каждые 3 года. В случае ускоренной схемы, вторая доза вводится через 1–2 месяца после

первой дозы, третья — через 12 месяцев, ревакцинации — каждые 3 года.

Стандартная схема европейских вакцин рекомендует введение первых двух доз с интервалом 1–3 месяца и третьей дозы — через 5–12 месяцев (FSME-IMMUN[®]) или через 9–12 месяцев (Енсериг[®]). В соответствии с ускоренной схемой FSME-IMMUN[®] первые две дозы назначают с интервалом 14 дней, третью дозу — через 5–12 месяцев, а Енсериг[®] — первые две дозы — через 7, третью дозу — через 14 дней после второй, четвертую дозу (1-я ревакцинация) — через 12–18 месяцев. Последующие ревакцинации для FSME-IMMUN[®] — через 3 года, для Енсериг[®] — через 5 лет — для детей и взрослых до 49 лет, через 3 года — для взрослых старше 49 лет¹.

4.1. Действенность (протективная активность) вакцин против КЭ

Определение протективной активности вакцин в рандомизированных клинических испытаниях среди лиц, инфицированных вирусом КЭ, никогда не проводили. В связи с неэтичностью организации подобных исследований, активность вакцин принято оценивать по иммуногенным свойствам, которые позволяют предполагать, каков может быть этот показатель. Точность такого предположения зависит от знания уровня и функциональности антител как коррелятов возможной защиты у людей [Брико Н.И. и др., 2014]. Однозначного мнения относительно защитного уровня антител против КЭ сегодня нет, и результаты изучения иммуногенности вакцин не всегда напрямую сопоставимы из-за использования разных серологических реакций и разных систем анализа. Например, коммерчески доступные тест-системы ИФА могут давать значительно отличающиеся результаты из-за штамма,

¹Доступно по: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3311.htm. Ссылка активна на 28.11.2019.

используемого для производства антигена [Jilkova E. et al., 2009]. Несмотря на убежденность в том, что нейтрализующие тесты дают самые надежные результаты и являются лучшим маркером защиты от заболевания КЭ, формальных коррелятов защиты против ВКЭ не установлено [Vene S. et al., 2007; Stiasny K. et al., 2009; Nombach J. et al., 2018; Ruzek D. et al., 2019].

Медуницын Н.В. и Миронов А.Н. (2012) оценивали при вакцинации против КЭ титр антигемагглютининов 1:20 как защитный, титр 1:80 и более — как максимальный. Не вызывает сомнения тот факт, что исход заражения зависит не только от состояния гуморального и клеточного иммунитета пострадавшего, но и от инфицирующей дозы и молекулярно-биологических свойств вируса [Пеньевская Н.А., 2008; Леонова Г.Н., 2011, 2017; Коренберг Э.И. и др., 2013; Погодина В.В. и др., 2015б; Щербинина М.С. и др., 2018]. В Санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.1.3.2352–08 (2008) защитным назван титр IgG в ИФА 1:100. Однако сегодня этот уровень предложено считать нижним порогом иммунологической памяти, а титр 1:400 (соответствует титру 1:20 в реакции нейтрализации — РН) — нижним порогом защитного действия антител, при котором необходима ревакцинация [Леонова Г.Н., 2011; Погодина В.В. и др., 2015б; Щербинина М.С. и др., 2018]. По данным ВОЗ защитный уровень в РН соответствует титру $\geq 1:10$. Некоторые авторы считают, что даже при титре 1:200 в ИФА ревакцинация не обязательна. Введение одной ревакцинирующей дозы лицам с титрами 1:100–1:200 через 5–10 лет после первичного курса вакцинации вызывало сероконверсию IgG в пределах 1:1600–1:3200 [Топычканова Н. Г. и др., 2015].

Результаты исследований, проведенных в ходе выполнения региональной программы «Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита» в Свердловской области, где применяли несколько зарегистрированных в РФ вакцин против КЭ: производства ФГУП ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН (КЭ-Москва), «ФСМЕ-Иммун» (Австрия), «Энцевир» (НПО «Микроген» МЗ РФ) и «Энцепур» (Германия) [Романенко В.В. и др., 2008; Есюнина М.С., 2015],

позволяют считать, что полный курс вакцинации против КЭ современными препаратами защищает от заболевания 95–98 % лиц, подвергшихся нападению клещей (*коэффициент эффективности — действительности* вакцины равен 95–98 %). Средний уровень сероконверсий после введения третьей дозы вакцины составлял $97,1 \pm 0,8$ %, при этом у половины обследованных титры антител в ИФА были равны или превышали 1:1600 [Романенко В.В. и др., 2008].

Уже после первичного курса прививок и даже после только одной прививки современными вакцинами, у определенной части лиц отмечают наличие высокого уровня антител. Через 14 дней после первого введения современных вакцин у 50–56 % привитых, а через 14 дней после второго введения — у 94–100 % привитых формируются специфические IgG. При этом развитие защитных ранних антител класса IgM отмечают еще чаще и с достаточно высокими титрами в ИФА (1:1200–1:1500) — у 60–81 % однократно привитых. Через две недели после второй прививки специфические IgM выявляли в титре 1:3500 у 86–97 % обследованных. Таким образом, уже после первичной вакцинации у большинства привитых активно формируется иммунный ответ не только за счет выработки специфических IgG, но и благодаря специфическим IgM, которые образуются параллельно и в те же сроки, что и IgG, и обеспечивают раннюю защиту от вируса КЭ [Воробьева М.С. и др., 2009]. Титр специфических антител класса G уже после первой прививки в ряде случаев может достигать 1:400 и выше. После второго введения современных вакцин у 20–25 % лиц с сероконверсией титры IgG равны или превышают 1:400 [Романенко В.В. и др., 2008; Билалова Г.П., 2009; Шутова Н.А. и др., 2009; Анкудинова А.В., 2015]. Согласно наблюдениям М.Ф. Ворovich с соавт. (2017), после второй инъекции вакцин «Клещ-Э-вак» и «Энцеви́р» уровень серопротекции по данным ИФА достигал 90–100 %, средний геометрический титр — не менее 1:500. Интересен факт обнаружения вируснейтрализующих антител у 90 % исходно серонегативных обследуемых на 14-й день после первого

введения вакцины. При этом только в половине случаев удавалось обнаружить АТ к вирусу КЭ не только в реакции нейтрализации (РН), но и методом ИФА [Терехина Л.Л. и др., 2013].

Длительность поствакцинального иммунитета может значительно превышать временной интервал, рекомендуемый для ревакцинации (3 года или 5 лет в зависимости от производителя вакцины). Неоднократно продемонстрировано длительное сохранение специфических антител к вирусу КЭ в течение 5–10, 15, 19 и 36 лет при отсутствии ревакцинаций [Леонова Г.Н., 2011; Paulke-Korinek M. et al., 2013; Schosser R. et al., 2014; Погодина В.В. и др., 2014; Топычканова Н.Г. и др., 2015; Есюнина М.С., 2015; Щучинова Л.Д. и др., 2016; Щербинина М.С. и др., 2018]. Причем IgG в титре от 1:400 и выше в ИФА обнаруживаются на протяжении 6–9 лет почти у трети лиц, получивших первичный курс и 1–2 ревакцинации, и у 65,7 % лиц, получивших 3–7 ревакцинаций [Погодина В.В. и др., 2014]. Согласно реакции нейтрализации, показатель серопротекции через 8 лет ($n = 178$) и 10 лет ($n = 183$) после введения последней бустерной дозы у лиц, получивших основную вакцинацию и ревакцинацию, составил соответственно 86,8 и 77,3 % [Paulke-Korinek M. et al., 2013]. По данным М.С. Щербининой с соавт. (2018), специфические к вирусу КЭ IgG в титре 1:400 и выше обнаруживаются у 34 % лиц, получивших три прививки и пропустивших одну ревакцинацию, и у 28 % лиц, пропустивших две-три ревакцинации. Только у 17–18 % пропустивших 1–3 ревакцинации не обнаруживали антител класса G к вирусу КЭ.

С другой стороны, даже отсутствие циркулирующих антител в поздние сроки после вакцинации не всегда означает отсутствие защиты, которая может реализоваться за счет клеток иммунной памяти [Брико Н.И. и др., 2014]. В отношении вакцинированных против КЭ показано, что при нулевом титре антител через 5 лет после полного курса вакцинации, однократная ревакцинация дает сероконверсию до 1:800 в ИФА [Топычканова Н. Г. и др., 2015]. Кроме того, важно помнить, что метод ИФА, обычно применяемый

для определения антител к вирусу КЭ, не всегда точно характеризует уровень гуморальной противовирусной защиты. Например, среди вакцинированного населения Приморского края в 2005 г. доля иммунных к вирусу КЭ по данным ИФА составляла 84 %, а по данным РН — 93,5 % [Леонова Г.Н. и др., 2006]. Среди невакцинированных взрослых жителей Свердловской области ($n = 127$) у 56,7 % обнаруживали нейтрализующие АТ к вирусу КЭ, и только у 30,6 % — антитела, выявляемые в ИФА. Согласно РН, после первой и второй вакцинирующих прививок доля защищенных всегда больше, чем по результатам ИФА [Терёхина Л.Л. и др., 2013; Чернохаева Л.Л. и др., 2018].

Многочисленные клинические исследования и постмаркетинговые наблюдения свидетельствуют о высокой иммуногенности всех применяемых в России современных отечественных и зарубежных вакцин, как у взрослых, так и у детей [Ruzek D. et al., 2019; Domnich A. et al., 2014].

Несколько исследований показали, что выработка АТ в ответ на вакцинацию, как правило, ниже у пожилых людей, чем у молодых людей, и скорость снижения антител выше у лиц старше 60 лет [Paulke-Korinek M. et al., 2013; Hainz U. et al., 2005; Weinberger V. et al., 2010]. Ограниченные данные об иммуногенности вакцин против КЭ у пациентов с иммуносупрессией свидетельствуют о необходимости дополнительных доз вакцины для получения удовлетворительного антителообразования [Hertzell K.V. et al., 2016].

Исследования, проводимые до настоящего времени, описали аналогичные показатели снижения уровня антител во всех возрастных группах. Тем не менее, снижение антител больше у лиц старше 60 лет, поскольку они достигают более низких титров антител после повторных прививок, особенно если первичная вакцинация происходит после 60 лет [Hainz U. et al., 2005; Weinberger V. et al., 2010; Galgani I. et al., 2017; Konior R. et al., 2017]. Нерегулярные графики вакцинации могут привести к временной неадекватной защите, но ее можно быстро восстановить путем введения

однократной «догоняющей» дозы любой вакцины, независимо от возраста, числа предыдущих прививок или интервала с момента последней вакцинации [Askling H.H. et al., 2012; Schosser R. et al., 2014; Aerssens A. et al., 2016].

4.2. Охват населения вакцинацией против КЭ

Учитывая, что частота возникновения случаев КЭ варьирует в пределах и между отдельными эндемичными районами, стратегии вакцинации должны включать оценки риска для конкретных территорий и групп населения. Согласно рекомендациям ВОЗ, в высоко эндемичных по КЭ регионах (≥ 5 случаев на 100 тыс. населения в год) вакцинацией должно быть охвачено всё население, включая детей, в то время как в регионах с умеренной или низкой заболеваемостью КЭ (< 5 случаев на 100 тыс. населения в год) — только группы повышенного риска (часто контактирующие с природными очагами по профессиональным и другим причинам). Путешествующие из неэндемичных в эндемичные районы должны быть вакцинированы, если ожидается активная деятельность на природе [Wiedermann U., 2010; WHO, 2011; Haditsch M., Kunze U., 2013; Zavadska D. et al., 2013].

Центрально-европейская группа по повышению осведомленности о вакцинации (Central European Vaccination Awareness Group — CEVAG) настоятельно рекомендует ввести всеобщую вакцинацию против КЭ для лиц старше 1 года во всех странах с высоким риском развития КЭ. Люди, переболевшие КЭ, не нуждаются в вакцинации в связи с длительным сохранением иммунологической защиты от этого заболевания [Zavadska D. et al., 2013].

Показатели охвата вакцинацией в большинстве европейских стран, эндемичных по КЭ, относительно низки и практически не влияют на заболеваемость. Единственной страной, кроме Австрии, в которой уровень вакцинации превышает 50 %, является Латвия, где доля детей среди вакцинированных в высокоэндемичных

районах составляет 77 %, и активная иммунизация против КЭ является частью национальной схемы вакцинации с 2007 г., благодаря чему в высокоэндемичных районах отмечено снижение заболеваемости детей на 12,5 %. К 2010 г. уровень вакцинации для всего населения Латвии составлял 41 % [Zavadska D. et al., 2013]. Аландские острова в Финляндии также имеют высокий уровень охвата вакцинацией (71 %). В других эндемичных европейских странах уровень вакцинации составляет от 0 до 33 %: Чехия — 23, Германия — 13–27, Эстония — 10, Венгрия — 5–15 %, Литва — неопределенно низкий, Польша — 0,34, Словакия — 0,25 у взрослых и 0,4 % у детей, Словения — 12,4 %, Швеция — 11 % и Швейцария — 25–33 % [Zavadska D. et al., 2013; Kunze U., 2015]. В большинстве европейских стран доступны вакцины ФСМЕ-Иммун и Энцепур, за исключением Болгарии, где ни одна из них не зарегистрирована. В Румынии доступна только немецкая вакцина. Помимо Австрии, Латвии и Чехии, вакцинация против КЭ не является частью национальной программы вакцинации в европейских странах², но настоятельно рекомендована CEVAG в районах высокого риска и для групп высокого риска, таких как работники лесного хозяйства, фермеры и военнослужащие [Zavadska D. et al., 2013].

В России, согласно СП 3.1.3.2352–08 (в ред. Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.12.2013 г. № 69), на административных территориях, эндемичных (энзоотичных) по КЭ, должна быть проведена вакцинация против КЭ с охватом не менее 95 % детского населения. Вакцинацией против КЭ должно быть охвачено не менее 95 % взрослого населения, проживающего на данной территории, по виду деятельности или роду занятий связанных с пребыванием в природных стациях, в том числе лица, занятые в сельскохозяйственных, гидромелиоративных, строительных, по выемке и перемещению грунта, лесозаготовительных, промысловых, геологических, изыскательских, экспедиционных, дератизационных,

² <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>

дезинсекционных работах; расчистке и благоустройству леса, зонах отдыха и оздоровления населения.

Профилактические прививки должны быть проведены населению, выезжающему в эндемичные по КЭ территории; всем лицам, относящимся к профессиональным группам риска, которые работают или направляются на сезонные работы в эндемичные районы по КЭ, и выполняющим следующие виды работ: сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные, дезинсекционные, по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, лицам, работающим с живыми культурами возбудителя клещевого вирусного энцефалита, и другим лицам, выполняющим работы, связанные с угрозой заражения КЭ.

Привитым против КЭ считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и 1 (или более) ревакцинацию.

Охват населения вакцинацией против КЭ в России вырос с 1,7 млн человек в 2002 г. до 3,2 млн человек в 2018 г. (почти в 2 раза). Однако на протяжении последних семи лет планируемые ежегодные объемы иммунизации не превышают 3,3 млн человек в год, что примерно в 4 раза ниже необходимого уровня. Иммунизация против КЭ осуществляется за счет региональных бюджетов, обуславливая зависимость этих объемов от выделенных финансовых средств. Наибольший охват вакцинацией достигнут в Свердловской области (80 %), Республике Алтай (более 40 %), Курганской, Челябинской, Кемеровской и др. областях (более 30 %) [Погодина В.В. и др., 2015а].

4.3. Вакцинопрофилактика КЭ у детей

В ЕС существуют широкие различия в отношении рекомендаций по вакцинации детей даже в странах, высоко эндемичных по КЭ, поскольку среди зарубежных ученых нет единого мнения

о том, следует ли рекомендовать вакцинацию детей против КЭ или нет, и, если следует, в каком возрасте следует начинать первичную иммунизацию [Lindquist L., 2014]. Это связано с утвердившимся мнением о том, что у детей чаще встречается бессимптомная инфекция, течение болезни обычно протекает легче, а исходы заболевания более благоприятны, чем у взрослых [Nombach J. et al., 2018]. Тем не менее, имеются отдельные сообщения о тяжелых, даже смертельных случаях у очень маленьких детей [Вотяков В.И. и др., 2002; Ternovoi V.A. et al. 2003; Poponnikova T.V., 2006; WHO, 2011]. Рядом исследователей установлено, что от 35 до 58 % госпитализированных пациентов в возрасте до 15 лет имеют длительные когнитивные или психоневрологические последствия, включая сенсорные нарушения, атаксию, дисфазию, паралич спинного нерва, потерю слуха, трудности с концентрацией внимания, ухудшение памяти и эмоциональную нестабильность [Günther G. et al., 1997; Mickiene A. et al., 2002; Lindquist L., 2014].

Многие зарубежные исследователи делают вывод о необходимости широкой вакцинации детского населения. Тем не менее, из 14 эндемичных по КЭ стран Европы³ только в Австрии, Чехии и Латвии вакцинация детей против КЭ включена в национальный календарь профилактических прививок⁴.

Систематический обзор публикаций и анализ данных из Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC), выполненный Steffen R. (2019), позволил автору заключить, что, несмотря на менее тяжелое клиническое течение КЭ и меньшее количество неврологических осложнений у детей по сравнению со взрослыми, высокий риск долгосрочных когнитивных последствий дает основание рекомендовать в высоко эндемичных регионах⁵ вакцинацию детей против КЭ в возрасте от 1 до 3 лет [Steffen R., 2019].

³ https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-tickborne-encephalitis_0.pdf Accessed: 22.11.19.

⁴ <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>. Accessed: 22.11.2019 г.

⁵ Заболеваемость КЭ ≥ 5 на 100 тыс. населения (рекомендации ВОЗ).

4.4. Возможные причины развития заболевания КЭ у вакцинированных (неудачи вакцинации)

Защитная эффективность современных вакцин, к сожалению, менее 100 %. Заболевания КЭ среди вакцинированных регистрируют ежегодно. Например, в 2000–2006 гг. в Свердловской области показатель заболеваемости КЭ среди вакцинированных составлял 2,5–6,2 на 100 тыс. привитых, а после 2007 г. — около 0,5 на 100 тыс. привитых; в Омской области в 1999–2009 гг. — в среднем 6,1 на 100 тыс. привитых [Пеньевская Н.А., 2010 г., 2018а].

В 2002–2008 гг. в Австрии было зарегистрировано 25 случаев КЭ после вакцинации, в 2000–2008 гг. в Швеции — 27, а за последние 15 лет в Словении — 39, что составляет 1,7 % от всех лабораторно подтвержденных случаев. Из этих 91 человек, заболевших КЭ, 54 получили полную вакцинацию и 37 получили только 1–2 дозы или прививались не регулярно. Около 70 % этих пациентов старше 50 лет [Ruzek D., 2019].

В 2017 г. по данным ECDC из 1418 подтвержденных случаев КЭ, по которым имелась информация о состоянии иммунизации, в 24 случаях (1,6 %) у пациентов в анамнезе была предшествующая вакцинация против КЭ. Из них 16 человек сообщили о получении не менее трех доз вакцины, но последняя введенная доза была в среднем за 6,5 лет до заболевания (медиана: 4,5 года)⁶.

Даже при высоком уровне вакцинального иммунитета у привитых могут развиваться тяжелые формы КЭ с хроническим течением [Субботин А.В. и др., 2014] и даже с летальным исходом. В Курганской области зафиксирован летальный исход КЭ у пациента, привитого 6 раз вакцинами российского производства. Титр IgG составлял 1:1600, а из мозга погибшего человека изолирован штамм 118-Курган-2010 сибирского подтипа [Афониная О.С. и др., 2017]. В Челябинской области летальный исход на 9-й день

⁶ https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-tick-borne-encephalitis_0.pdf Accessed: 22.11.19.

болезни наступил у пациента, привитого 8 раз: 4 дозы вакцины ЭнцеВир, 1 доза вакцины КЭ-Москва, 2 дозы вакцины Энцепур, последняя ревакцинация ФСМЕ-Иммун. Сероконверсия IgG от 1:1600 до 12800. В нейронах мозга выявлен антиген вируса КЭ [Погодина В.В. и др., 2015в].

Причины неэффективности любого лекарственного средства и, в том числе вакцинных препаратов, могут быть обусловлены факторами, относящимся не только к свойствам самого препарата, но и к особенностям этиологического агента или восприимчивого организма [Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., 2018б].

В ходе наших исследований 1986–1989 гг. по определению количества вируса в клещах, снятых с людей после присасывания, установлено, что защитная эффективность противовирусных антител была наименьшей при высокой заражающей дозе вируса ($\geq 31g$ КИД₅₀ в снятом после присасывания клеще⁷) [Пеньевская Н.А., 2008].

Вопрос о влиянии генотипических различий вакцинных и заражающих штаммов КЭ на уровень защиты от заболевания давно привлекает внимание исследователей. В нескольких работах было показано, что вакцины на основе европейских штаммов обеспечивают одинаково выраженную перекрестную защиту против европейского, дальневосточного и сибирского подтипов вируса КЭ [Leonova G.N., Pavlenko E.V., 2009; Orlinger K.K. et al., 2011; Fritz R. et al., 2012; Domnich A. et al., 2014]. В сыворотках крови людей после иммунизации вакциной «ФСМЕ-Иммун[®]» из штамма европейского подтипа (Neudoerfl) выявляли сопоставимые титры нейтрализующих антител против вирусов КЭ трех основных подтипов. Кроме того, обнаружена, хотя и менее выраженная, нейтрализующая активность против родственного вируса омской геморрагической лихорадки [Orlinger K.K. et al., 2011]. В клинических исследованиях и экспериментах на мышах установлено, что вакцины из европейских штаммов вируса КЭ обеспечивают высокую перекрестную защиту против нескольких вирусов комплекса КЭ:

⁷ КИД — культуральная инфицирующая доза.

ОГЛ, киасанурской лесной болезни и Alkhumra [Chidumayo N.N. et al., McAuley A.J. et al., 2017; Ruzek D., 2019].

Тем не менее, в ряде работ имеются указания на различия защитного действия поствакцинальных антител в отношении вирусов КЭ гетерологичного подтипа. В частности, отмечена более низкая протективная активность вакцины Энцепур (штамм К23) против вирусов дальневосточного и сибирского генотипов ВКЭ [Morozova O.V. et al., 2014; Афонина О.С., и др., 2017] и даже против штамма Neudoerfl европейского подтипа [Beck Y. et al., 2016]. На основании результатов мутационного анализа и трехмерного компьютерного моделирования авторы делают вывод, что различия в способности двух европейских вакцин индуцировать нейтрализующие антитела к гетерологичному штамму обусловлены мутациями в шарнирной области DI-DII белка Е вакцинного штамма К23, используемого для производства Encerur Children. Такая мутация отсутствует в штамме Neudoerfl, используемом для производства FSME-Immun Junior, и в любом другом известном природном штамме вируса КЭ [Beck Y. et al., 2016].

Группой российских исследователей (Chernokhaeva et al., 2018) в эксперименте на мышах и *in vitro* проведена оценка защитного действия всех сертифицированных в РФ вакцин в отношении большого числа филогенетически различных штаммов вируса КЭ, выделенных в разные годы на разных территориях. Показано, что все вакцины индуцируют нейтрализующие АТ против всех штаммов вируса КЭ, использованных в исследовании, после двойной иммунизации у мышей. Однако уровень защитного действия вакцин против некоторых штаммов ВКЭ различается, что, по мнению авторов, зависит не столько от генетических подтипов, сколько от индивидуальных свойств вакцинного и заражающего штаммов вируса. Нейтрализующая активность иммуноглобулинов, индуцированных инактивированной вакциной, по-видимому, зависит не только от наличия АТ к определенным эпитопам белка Е заражающего вируса, но и, менее непосредственно, от внутренних свойств структуры белка Е. В определенных случаях уникальные

точечные замены переменных аминокислотных остатков в структуре белка E⁸ могут влиять на защитную эффективность вакцин [Chernokhaeva L.L. et al., 2018].

Кроме того, высокий риск развития заболевания КЭ, несмотря на вакцинопрофилактику, может быть связан с наследственными (генетическими) особенностями пациентов. В частности, предрасположенность к заболеванию КЭ отмечена у лиц, имеющих мутацию в гене хемокинового рецептора CCR5 (CCR5Δ32) и гене рецептора TLR-3, который участвует в активации продукции интерферонов I типа [Kindberg E. et al., 2008; 2011].

Установлено, что однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП, SNP — single nucleotide polymorphism) в регуляторном гене 2-5-олигоаденилатсинтетаз (OAS2) ассоциированы с образованием противовирусных антител IgG и уровнем интерлейкина-4 после вакцинации против КЭ [Юдин Н.С. и др., 2018a]. Продемонстрирована ассоциация ОНП, локализованных в генах ABCB9 и COL22A1, с развитием тяжелых форм КЭ в популяции русских [Бархаш А.В. и др., 2019a]. Подтверждена связь ОНП rs10006630, расположенного на хромосоме 4 между генами FABP2 и LINC01061, с предрасположенностью к заболеванию КЭ [Бархаш А.В. и др., 2019б].

С каждым годом растет число исследований, в которых сообщается о влиянии ОНП в генах главного комплекса гистосовместимости, а также в генах цитокинов и их рецепторов на иммунный ответ или его отсутствие в результате вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов: гепатита В, краснухи, гриппа, оспы, сибирской язвы, эпидемического паротита, кори [Poland G.A. et al., 2018]. Доказано значительное влияние генетически обусловленных особенностей клеточного и гуморального иммунитета пациента на выработку и длительность присутствия

⁸ Уникальные точечные замены появляются в разных областях, причем некоторые из них направляют свои боковые цепи внутрь молекулы белка E. Хотя открытые боковые цепи могут легко влиять на распознавание определенных эпитопов, эффект скрытых боковых цепей менее очевиден. Они могут быть важны для динамических свойств эпитопов [Chernokhaeva, 2018].

антител после вакцинации, что дало толчок к развитию нового научного направления в разработке вакцин — вакциномики. Вакциномика основана на изучении влияния генетической и негенетической регуляции на гетерогенность вызванных вакциной иммунных реакций, как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. Последние достижения в развитии сетевой теории иммунитета и вакциномики дают надежду, что в перспективе в вакцинологии будет реализована концепция персонализированной медицины [Poland G.A. et al., 2018].

4.5. Проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита

Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита (КЭ) составляет один из наиболее трудоемких и ответственных разделов работы противоэпидемической службы в регионах, на территории которых существуют природные очаги данной инфекции. Совершенно естественно, что перед организаторами здравоохранения постоянно возникает вопрос о правильной оценке *эффективности мероприятия*, поглощающего значительные материальные средства, время, отвлекающего большое число квалифицированных кадров. Вместе с тем, в методологии оценки эффективности вакцинации как массового противоэпидемического мероприятия существуют не решенные и дискуссионные вопросы [Брико Н.И. и др., 2014].

Согласно современным представлениям, «под эпидемиологической эффективностью противоэпидемических мероприятий понимают количественную характеристику предотвращенных инфекционных заболеваний населения и связанных с заболеваемостью явлений» [Брико Н.И., Покровский В.И., 2015]. В качестве количественной характеристики эпидемиологической эффективности мероприятий, проводимых средствами иммунопрофилактики,

применяют те же показатели, что и для оценки защитной способности препаратов, используемых для их осуществления: коэффициент эффективности (КОЭФ)⁹ и индекс эффективности (ИЭФ)¹⁰, рассчитываемые на основании данных о различии заболеваемости в группах лиц, получивших и не получивших введение препарата (например, вакцины или иммуноглобулина). Данные методологический подход сегодня является общепринятым.

Вместе с тем, при анализе публикаций, посвященных вопросам профилактики трансмиссивных природно-очаговых инфекций [Романенко В.В. и др., 2008; Есюнина М.С., 2015; Лучинина С.В., 2016; Ефимова А.Р., 2017], обращает на себя внимание тот факт, что указанные показатели эпидемиологической эффективности вакцинации против КЭ в разных регионах или в одном регионе, но в разное время, не только заметно различаются между собой, но порой значительно ниже аналогичных показателей иммунологической эффективности применяемых вакцин. Это обстоятельство может приводить к ошибочным представлениям о возможностях препаратов и о целесообразности их массового использования, иными словами, может стать причиной сомнений в качестве вакцин и качестве вакцинации против КЭ как противоэпидемического мероприятия.

Базовые положения доказательной медицины позволяют предположить, что значительная вариабельность результирующего показателя, рассчитываемого по одним и тем же формулам, но на основании данных, полученных в разных регионах или в разное время, обусловлена влиянием неких факторов, не учитываемых при организации эпидемиологических наблюдений. Ниже проанализированы методологические причины неоднородности результатов оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики

⁹ КОЭФ обозначает на сколько процентов заболеваемость среди привитых ниже заболеваемости непривитых. КОЭФ – наиболее предпочтительный показатель, чем ИЭФ.

¹⁰ ИЭФ обозначает во сколько раз заболеваемость привитых ниже заболеваемости непривитых. Значения ИЭФ могут быть переведены в КОЭФ и обратно: $КОЭФ = 100 \% (ИЭФ - 1) / ИЭФ$; $ИЭФ = 100 / (100 - КОЭФ)$.

КЭ с использованием таких показателей, как КОЭФ и ИЭФ, и их расхождения с аналогичными показателями иммунологической эффективности вакцин.

При изучении эффективности лечебных или профилактических вмешательств наиболее доказательными являются результаты, полученные в ходе заранее спланированных (*проспективных*) наблюдений, в которых обеспечена максимальная сопоставимость опытной (с вмешательством) и контрольной (без вмешательства) групп по всем параметрам (физиологическим, социально-экономическим, наличию сопутствующей патологии и т. д.) с единственным отличием в воздействии изучаемого фактора [Флетчер Р. и др., 1998]. Эти требования справедливы и в отношении организации полевых испытаний эпидемиологической эффективности вакцин [Горбунов М.А., 2000]. Очевидно, что применительно к оценке противоинфекционных средств, особое значение следует уделять равнозначности сравниваемых групп по степени риска заражения и риска заболевания. Последний зависит от инфицирующей дозы, степени вирулентности возбудителя, наличия грунд-иммунитета и преморбидного состояния организма инфицированных. Вместе с тем, эффективность вакцинопрофилактики КЭ как противоэпидемического мероприятия оценивают *ретроспективно*, используя данные официальной отчетности о заболеваемости, количестве привитых и непривитых против КЭ среди населения и в общей структуре заболевших КЭ на изучаемой территории за определенный период времени.

К сожалению, существующие формы статистической отчетности не содержат информации, позволяющей выделить необходимую для расчета КОЭФ или ИЭФ «контрольную» группу не привитых против КЭ лиц, которые при этом не обладали бы иммунитетом к данной инфекции, полученным в результате латентной или отдаленной активной иммунизации, и подвергались бы риску заражения в той же степени, что и группа лиц, привитых против КЭ. Иными словами, при ретроспективных расчетах КОЭФ или ИЭФ по данным официальной статистической отчетности

весьма вероятно возникновение систематической ошибки отбора, а, следовательно, ошибочных выводов в результате невозможности сформировать «опытную» и «контрольную» группы, сопоставимые между собой не только по полу и возрасту, но и по уровню иммунной прослойки и риску заражения.

В качестве примера влияния систематической ошибки отбора на величину КОЭФ приведем результаты оценки эпидемиологической эффективности вакцинации против КЭ в Свердловской области, в сопоставлении с объемами вакцинации на этой территории в тот же период времени (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Заболеваемость КЭ среди привитых и непривитых контингентов населения Свердловской области за период 2000–2012 гг. в сравнении с объемами вакцинации*

Годы	Охват ** населения вакцинацией, %	Привитость***, %	Заболеваемость КЭ на 100 тыс. привитых***	Заболеваемость КЭ на 100 тыс. непривитых	Коэффициент эпидемиологической эффективности, %
2000	55	46	5,9 ± 1,1	13,2 ± 1,5	55,2
2001	56	48	6,2 ± 1,1	12,1 ± 1,4	48,7
2002	58	50	4,2 ± 0,9	14,3 ± 1,6	70,7
2003	63	56	2,5 ± 0,6	14,0 ± 1,6	82,0
2004	66	58	2,2 ± 0,6	12,6 ± 1,6	82,6
2005	68	68	3,1 ± 0,6	25,2 ± 2,7	87,6
2006	72	69	1,6 ± 0,5	13,8 ± 2,0	88,7
2007	Н.д.****	70	0,9 ± 0,4	15,6 ± 2,2	94,2
2008	Н.д.	71	0,3 ± 0,2	12,4 ± 2,0	97,3
2009	78	74	0,5 ± 0,3	18,6 ± 2,6	97,2
2010	Н.д.	76	0,5 ± 0,3	13,1 ± 2,3	96,2
2011	Н.д.	78	0,5 ± 0,3	26,0 ± 3,4	98,0
2012	Н.д.	80	0,4 ± 0,2	16,3 ± 2,8	97,6

Примечания:

* По Романенко В. В. с соавт. (2008), Волковой Л. И. (2009), Есюниной М.С. (2015).

** Включены не только лица, привитые по полной схеме и имеющие ревакцинацию, но и лица, имеющие только 2 вакцинирующие прививки.

*** Включены вакцинированные лица, имеющие 1 и более ревакцинирующие прививки.

**** Нет данных.

Согласно приведенным данным показатель эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики на протяжении двенадцати лет неуклонно растет от 48,7–55,2 в 2000–2001 гг. до 98,0 %

в 2011 г. параллельно с увеличением охвата населения вакцинацией, ростом показателя привитости (с 46 до 80 %) и снижением заболеваемости в группе привитых (с $5,9 \pm 1,1$ до $0,4 \pm 0,2$ на 100 тыс. привитых). В публикации 2005 г. авторы объясняли последний факт изменением структуры применяемых вакцин в сторону увеличения доли более качественных препаратов [Романенко В.В., 2005].

Вместе с тем аналогичная закономерность сохранилась и в последующие годы на фоне применения сопоставимых и взаимозаменяемых по иммуногенности и безопасности вакцин III поколения. По нашему мнению, причиной различий в показателях КОЭФ может быть систематическая ошибка отбора, возникшая в связи с тем, что доля угрожаемого контингента (лиц, подверженных высокому риску заражения) в группе привитых тем больше, чем ниже показатель охвата вакцинацией всего населения.

По мере роста массовости активной иммунизации группа привитых увеличивается за счет людей с низким риском заражения, поэтому заболеваемость привитых снижается. Поскольку заболеваемость среди непривитых при этом из года в год остается относительно постоянной (варьирует в пределах ошибки доли), показатель КОЭФ увеличивается.

Еще один пример ошибочной методологии использования показателя КОЭФ для ретроспективной оценки эффективности вакцинации населения против КЭ по данным официальной статистической отчетности приведен в *таблице 4.2*. В данном примере систематическая ошибка отбора приводит к тому, что показатели КОЭФ в разных ландшафтно-географических зонах имеют разные значения. При этом в зоне южной лесостепи (ЮЛС — зона наименьшего риска заражения) заболеваемость среди вакцинированных оказалась выше, чем среди не вакцинированных, и поэтому показатель имеет знак «минус».

Если придерживаться мнения, что КОЭФ характеризует эффективность вакцинации как противоэпидемического мероприятия, то можно прийти к выводу, что оно (это мероприятие) в зоне южной тайги (ЮТ — зона наивысшей эпидемической опасности,

что видно по заболеваемости среди непривитых) менее целесообразно, чем на территории меньшей эпидемической опасности, например, в зоне северной лесостепи (СЛС). Подобный вывод противоречит формальной логике.

Таблица 4.2

Пример ошибочной методологии использования показателя «коэффициент эпидемиологической эффективности» для ретроспективной оценки эффективности вакцинации населения против КЭ

Ландшафтно-географическая зона**	Среднегодовые показатели за период 1999–2009 гг.*					КОЭФ, %
	Численность населения	Привитость, %	Заболеваемость КЭ на 100 тыс. населения			
			привитые	непривитые	всего	
ЮТ	111920	41,4	6,9	24,8	17,5	72,2
ОБЛ	87576	33,4	5,3	15,0	11,7	64,7
СЛС	121192	25,3	1,5	9,3	7,3	83,9
ЮЛС	94274	7,4	2,6	1,7	1,7	-52,3
г. Омск	1144187	3,2	0,5	0,7	0,7	29,0

Примечания:

* По Н.А. Пеньевской (2010).

** ЮТ — южная тайга, ОБЛ — осиново-березовые леса, СЛС — северная лесостепь, ЮЛС — южная лесостепь.

Источников систематических ошибок несколько и, прежде всего, несопоставимость сравниваемых групп по риску заражения и наличию иммунной прослойки. В связи с невозможностью вакцинировать 95 % населения, в первую очередь, прививают угрожаемые контингенты, то есть лиц с высоким риском заражения и, соответственно, заболевания КЭ. Поэтому в «опытной» группе (привитые) оказываются люди, многократно подвергающиеся нападению переносчиков в природном очаге, а в «контрольной» (непривитые) — люди, которые контактируют с природным очагом лишь изредка (за весь эпидемический сезон может быть ни разу не снимали с себя клещей). В этом случае, даже при высокой иммуногенности вакцины, заболеваемость среди вакцинированных может оказаться не только не ниже, но даже выше, чем среди непривитых, как в нашем примере для зоны ЮЛС: 2,6 и 1,7 на 100 тыс. населения среди вакцинированных и не вакцинированных соответственно. Кроме того, прежде, чем считать КОЭФ по

ретроспективным данным, следует обратить внимание на долю вакцинированных среди всего населения. При вакцинации только угрожаемых контингентов, этот показатель, как правило, низок (в нашем примере — около 7 % в зоне ЮЛС). Таким образом, кроме того, что не учитывается различие в риске заражения, нарушается еще одно правило доказательности: численность сравниваемых групп абсолютно не сопоставима, так как количество лиц в «опытной» группе во много раз меньше, чем в «контроле».

Отсутствие учета различий в риске заражения привитых и непривитых является причиной низкого КОЭФ вакцинации (29 %) против КЭ жителей г. Омска (*табл. 4.2*). Причина в том, что заражение вирусом КЭ жителей Омска происходит за пределами города, а сравниваемые группы сформированы из всего населения, большая часть которого не посещает эндемичные районы области.

Таким образом, при проведении ретроспективных исследований (как и проспективных) отсутствие учета различий риска заражения в группах привитых и непривитых, а также их несопоставимость по численности, может приводить либо к заниженной оценке эффективности препарата, либо к абсурдному выводу о том, что данный вид профилактики бесполезен и даже вреден. К ошибочному выводу можно прийти, если попытаться установить связь между показателями привитости и заболеваемости на разных территориях без учета различий в степени их эпидемической опасности (популяционном риске заражения). В нашем примере (*табл. 4.2*) в зоне ЮТ привитость населения в 5,6 раза выше, чем в зоне ЮЛС (41,4 и 7,4 % соответственно), но, несмотря на это, заболеваемость КЭ выше в 10 раз (17,5 и 1,7 на 100 тыс. населения соответственно). Это не означает, что вакцинация не противодействует заболеванию КЭ, поскольку риск заражения вирусом КЭ жителей ЮТ значительно выше, чем жителей южной лесостепи, в связи с более частым контактом с клещами и более высокими показателями вирусофорности переносчиков [Пеньевская Н.А., 2010]. Чтобы судить о влиянии объемов профилактических мероприятий на заболеваемость, необходимо, чтобы сравниваемые территории, как и группы испытуемых при определении

эффективности препаратов, были максимально сопоставимы по риску заражения людей. При оценке эффективности мероприятий речь идет о *популяционном* риске, а при оценке препаратов — об *индивидуальном* риске заболевания, но принципы доказательности должны быть одни и те же.

Систематическая ошибка отбора может возникать не только в связи с отсутствием учета различий в риске заражения между сравниваемыми группами, но и в результате отсутствия учета уровней *иммунной прослойки* в сравниваемых группах привитых и непривитых.

При ретроспективном формировании «опытной» группы привитых по данным официальной отчетности в нее не попадают вакцинированные, но не прошедшие ревакцинацию в положенные сроки, поскольку согласно пункту 6.3.4. Санитарных правил «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» 3.1.3.2352–08, «привитым против КЭ считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и одну (или более) ревакцинацию», а согласно пункту 6.13 «...при нарушении курса вакцинации (отсутствии документально подтвержденного полноценного курса) необходимо проводить серологическое исследование крови на напряженность постпрививочного иммунитета; при обнаружении в сыворотке крови обследуемого антител (АТ) к вирусу КЭ (IgG) в защитном титре (1:100 и более)¹¹ следует продолжить курс вакцинации; при отсутствии защитного титра антител у ранее привитого или отсутствии возможности проведения данных исследований — проводится вакцинация по первичному курсу» [СП 3.1.3.2352-08].

К сожалению, в рутинной практике чаще всего нет возможности исследовать постпрививочный иммунитет при нарушениях схем вакцинации.

¹¹ По мнению Леоновой Г.Н. (2011), результаты экспериментального изучения протективных свойств сывороток привитых против КЭ людей в РН *in vitro* и *in vivo* позволяют считать нижним порогом защитного уровня титр специфических IgG в ИФА 1:400, а титр 1:100 — нижним порогом иммунологической памяти, что подтверждают более поздние исследования [Леонова Г.Н. и др., 2017].

Показатель привитости против КЭ всегда меньше показателя охвата населения вакцинацией, например, в Свердловской области (табл. 4.1) — на 4–12 % (в среднем на 7 % в год) [Романенко В.В. и др., 2008], в Приморском крае — на 7–10 % [Веригина Е.В., 2016], в Челябинской области — на 10–20 % [Лучинина С.В. и др., 2016]. Это означает, что численность группы непривитого населения может быть завышена на четыре, десять и более процентов, а заболеваемость в этой группе окажется заниженной, поскольку у определенной части лиц, получивших только первичный курс прививок без ревакцинации и даже только одну прививку современными вакцинами, отмечают наличие защитного уровня антител (см. п. 4.1.). Титр специфических антител класса G уже после первой прививки в ряде случаев может достигать 1:400 и выше [Романенко В.В. и др., 2008; Билалова Г.П., 2009; Ворович М.Ф. и др., 2017]. Интересен факт обнаружения вируснейтрализующих антител у 90 % исходно серонегативных обследуемых на 14-й день после первого введения вакцины. При этом только в половине случаев удавалось обнаружить АТ к вирусу КЭ не только в реакции нейтрализации (РН), но и методом ИФА [Терёхина Л.Л. и др., 2013]. Кроме того, длительность поствакцинального иммунитета может значительно превышать временной интервал, рекомендуемый для ревакцинации [Loew-Baselli A. et al., 2011; Леонова Г.Н., 2011; Paulke-Korinek M. et al., 2013; Schosser R. et al., 2014; Погодина В.В. и др., 2014; Есюнина М.С., 2015; Топычканова Н.Г. и др., 2015; Щучинова Л.Д. и др., 2016; Щербинина М.С. и др., 2018].

Таким образом, при ретроспективном разделении населения на две сравниваемые группы по принципу «привитости», показатель защищенности (КОЭФ) будет всегда ниже показателя иммунологической эффективности вакцины, поскольку численность «опытной» (иммунизированной) группы оказывается заниженной, а, следовательно, заболеваемость в ней — завышенной. При этом заболеваемость в «контрольной» группе непривитых (якобы не иммунных) будет меньше за счет лиц, имеющих иммунитет к вирусу КЭ в результате отдаленных вакцинаций и (или) латентной иммунизации. Уровень последней в ходе ретроспективного анализа

учесть невозможно, так как изучение иммунной прослойки не является обязательным в системе эпидемиологического надзора за КЭ. Вместе с тем, чем больше ежегодный охват вакцинацией, тем большее число людей в связи с неизбежными нарушениями в схемах ревакцинации в последующие годы необоснованно попадает в число «неиммунных» (непривитых). Кроме того, чем выше эпидемическая опасность территории, тем чаще население контактирует с клещами и, соответственно, тем выше уровень проэпидемичивания (латентной иммунизации). Иными словами, иммунная прослойка среди населения высокоэндемичных по КЭ территорий, как правило, выше, чем показатель привитости. Например, в Омской области в период 1999–2009 гг. среднемноголетний показатель привитости среди взрослых составлял: в зоне ЮТ — 37,7 %, в зоне ОБЛ — 29,9 %, в зоне СЛС — 22 %, а уровень иммунной прослойки: 50,0; 48,1 и 27,9 % соответственно. Среди детей доля иммунных к вирусу КЭ лиц во всех зонах была меньше, чем показатель привитости [Пеньевская Н.А., 2010].

В Челябинской области к 2013 г. привитость составила 11,7 %, а уровень иммунной прослойки — 23,9 %. При этом в структуре популяционного иммунитета к вирусу КЭ только 35,9 % приходилось на долю привитых, что, по мнению авторов, свидетельствует о превалировании естественной активной иммунизации [Лучинина С.В. и др., 2016].

В Костромской области уровень иммунной прослойки среди непривитых и неболевших лиц в 2011–2014 гг. составлял 11,8–14,7 %. Доля вакцинированных в популяции иммунных равнялась 3,3 % [Погодина В.В. и др., 2015б].

В Республике Алтай в 2012 г. было вакцинировано 15,7 % населения, в 2013 г. — 11,8 %, 2014 г. — 11,7 %, а иммунная прослойка среди доноров, которых дополнительно против КЭ не вакцинируют, составила 61,4 % в 2012 г., и 63,2 % в 2013–2014 гг. [Щучинова Л.Д. и др., 2016].

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что в природных очагах КЭ при условии частичного охвата населения вакцинацией, иммунная прослойка формируется не только и

не столько за счет вакцинации, сколько благодаря латентной иммунизации в результате контактов с переносчиками. Число таких контактов прямо пропорционально степени эпидемической опасности территории, возрасту жителей и длительности их проживания в природном очаге. Это означает, что без учета факта проэпидемичивания при ретроспективном формировании «контрольной» группы непривитых в нее попадут люди, иммунные к вирусу КЭ, тем самым, рассчитываемый показатель КОЭФ окажется заниженным. Причем тем ниже, чем выше уровень латентной иммунизации на данной территории.

Таким образом, при ретроспективном формировании групп привитых и непривитых по данным официальной статистической отчетности весьма высока вероятность возникновения систематической ошибки отбора из-за невозможности учесть степень риска заражения, наличие грунд-иммунитета, преморбидное состояние заболевших и не заболевших, а также другие факторы, которые могли повлиять на вероятность заболевания в сравниваемых контингентах. Это ставит под сомнение не только ретроспективно рассчитываемые величины показателя «коэффициент эффективности», но и саму правомерность его использования для характеристики эпидемиологической эффективности вакцинации как противоэпидемического мероприятия.

Различие в заболеваемости вакцинированных и невакцинированных является критерием эффективности вакцины и основой для определения ее защитного эффекта (действенности), который принято выражать в процентах. КОЭФ — это снижение относительного риска заболевания конкретного человека, благодаря защитному действию препарата. Иными словами, *КОЭФ характеризует снижение индивидуального риска заболевания*. Это относительный показатель, который при условии стандартности всех серий препарата, соблюдении правил его применения и равноценности сравниваемых групп по всем признакам кроме факта вакцинации должен быть примерно одинаковым и не зависеть от степени эпидемиологической опасности территорий, так как в зонах высокой эпидемической опасности заболеваемость привитых будет больше, но

и заболеваемость среди непривитых тоже будет больше. В зонах меньшей эпидемической опасности — заболеваемость будет меньше в обеих группах, а КОЭФ — такой же, как на других территориях. Поэтому *КОЭФ не может характеризовать сравнительную результативность (в натуральных и денежных единицах) вакцинации на разных территориях.*

В том случае, когда целью исследования является изучение (оценка) *снижения популяционного риска заболевания*, то есть оценка эффективности противоэпидемического мероприятия, критерием эффективности должно быть положительное влияние на уровень заболеваемости КЭ на конкретной территории (например, усиление циклического спада заболеваемости, предотвращение её подъема и пр.). При этом требуется доказать, что именно этот вид профилактики, а не другие факторы (другие виды профилактики, природные или социальные факторы) обеспечил положительное влияние на уровень заболеваемости. В этой связи доказательство противоэпидемической эффективности вакцинации против КЭ на основе сопоставления заболеваемости до и после введения иммунизации представляет значительные трудности, так как заболеваемость этой тяжелой нейроинфекцией подвержена цикличности и зависит от многих биотических и не биотических факторов. Различные авторы отмечают, что периоды таких колебаний заболеваемости КЭ могут составлять 3–5, 8–10, 14–17, 20–25, 30 лет [Наумов Р.Л. и др., 1989, 1990, 1999; Коренберг Э.И., 2008; Коротков Ю.С. и др., 2008а; Злобин В.И. и др., 2015]. Поэтому при проведении профилактических мероприятий на волне циклического спада или подъема заболеваемости существует опасность как недооценки, так и переоценки значимости изучаемого метода профилактики.

В качестве заключения отметим, что неоднородность результатов оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики КЭ на разных эндемичных территориях с использованием в качестве количественной характеристики КОЭФ, рассчитанного по данным официальной статистической отчетности, обусловлена возникновением систематических ошибок отбора из-за невозможности

ретроспективного формирования сравниваемых групп привитых и непривитых, сопоставимых по риску заражения и заболевания.

Показатель, получивший название «коэффициент эпидемиологической эффективности вакцинации», может служить только для оценки эффективности (действенности) препарата, например, вакцины, но не подходит для оценки вакцинации, как противоэпидемического мероприятия. Определение «эпидемиологическая эффективность» не означает оценки влияния на проявления эпидемического процесса, а указывает только на то, что действенность препарата оценивают в условиях реальной эпидемической обстановки.

В случае низкого охвата населения иммунопрофилактикой, сравнение *интенсивных показателей* заболеваемости, рассчитанных ретроспективно по данным статистической отчетности, среди тех, кто ее получил, и тех, кто ее не получил, может привести к искаженному представлению о действенности препарата и целесообразности его применения. Негативным настроениям относительно вакцинопрофилактики способствует еще один, ошибочный с точки зрения методологии, способ оценки её эффективности по удельному весу вакцинированных среди общего числа заболевших без учета того, что этот *экстенсивный показатель* не может характеризовать эффективность препарата, а лишь отражает широту охвата населения этим видом профилактики. Если представить, что когда-нибудь 100 % населения будет вакцинировано против КЭ, то в структуре больных абсолютно все будут вакцинированными.

4.6. Количественная оценка эффективности вакцинопрофилактики КЭ как противоэпидемического мероприятия

По нашему мнению, количественные показатели и единицы измерения эффективности (защитной способности — действительности) вакцины и эффективности вакцинации как мероприятия должны быть разными. Защитная способность препарата должна

быть выражена коэффициентом, показывающим какая часть (доля) инфицированных людей, подверженных риску заболевания, осталась здоровой, благодаря его применению (КОЭФ). Эффективность вакцинации или экстренной профилактики как мероприятия, в конечном итоге, может быть охарактеризована абсолютными показателями, то есть — количеством людей, защищенных от заболевания. Количество предупрежденных случаев заболеваний можно рассчитать, зная действенность (КОЭФ) препарата и число заболевших среди вакцинированных.

Известно, что для зоонозов и сапронозов, при которых заболевший (или переболевший) человек не является источником инфекции для других людей, эффективность иммунизации как профилактического мероприятия прямо пропорциональна *действенности (защитной способности)* вакцины и количественному охвату иммунизацией угрожаемого контингента [Хейфец Л.Б., 1968]. В случае близкого к 100 % охвата населения вакцинацией, уровень снижения заболеваемости будет равен коэффициенту эффективности вакцины. То есть, например, если заболеваемость снизилась на 95 %, по сравнению с ожидаемой (рассчитанной на основании многолетних наблюдений), то КОЭФ вакцины равен 95 %.

Результаты уникального опыта массовой вакцинации населения против КЭ в Австрии и в Свердловской области позволяют с высокой степенью вероятности определить КОЭФ современных вакцин в реальных эпидемиологических условиях. По данным Хайнц Ф. с соавт. (2008), в Австрии коэффициент эффективности вакцин «ФСМЕ-Иммун Инжект» (90 % всего объема применяемых вакцин) и «Энцеппур» (10 % объема применяемых вакцин) составил 98 % без статистически значимых различий между возрастными группами для регулярно вакцинируемых (58 % населения) и 95 % для вакцинированных с нарушениями схем и сроков ревакцинации (30 % населения) [Хайнц Ф. и др., 2008]. КОЭФ, рассчитанный по результатам сопоставления данных о заболеваемости КЭ среди привитых и непривитых в Свердловской области в период, когда иммунопрофилактикой с использованием всех

четырёх зарегистрированных в России вакцин было охвачено более 80 % населения, составил 98 % [Есюнина М.С., 2015].

Таким образом, чтобы определить количество предупрежденных случаев КЭ на той или иной территории и тем самым количественно охарактеризовать эпидемиологическую эффективность вакцинации против КЭ как противоэпидемического мероприятия, можно с полным правом принять КОЭФ современных вакцин, равным 95–98 %.

Если коэффициент эффективности (защитной способности) вакцины составляет 95 %, то значит из общего числа вакцинированных, которые заболели бы при отсутствии вакцинации, только у 5 % разовьется манифестная форма клещевого энцефалита. Удельный вес заболевших КЭ среди вакцинированных равен разности между 100 % и КОЭФ вакцины, то есть 5 % при КОЭФ, равном 95 %, и 2 % при КОЭФ, равном 98 %. Зная абсолютное число вакцинированных, заболевших КЭ, можно рассчитать, сколько случаев КЭ было предупреждено благодаря вакцинации. Для этого количество больных КЭ из числа вакцинированных нужно разделить на (100-КОЭФ) и умножить на КОЭФ. Пример оценки эпидемиологической эффективности вакцинации против КЭ по числу предупрежденных случаев КЭ на территориях разной степени эпидемической опасности приведён в *таблице 4.3*.

Таблица 4.3

Пример оценки эффективности вакцинации против КЭ по числу предупрежденных случаев КЭ в ландшафтно-географических зонах Омской области разной степени эпидемической опасности

Ландшафтно-географическая зона	Степень эпидемической опасности	Среднегодовалые показатели за 1999–2009 гг.		Среднее число предупрежденных случаев КЭ в год при разных значениях КОЭФ вакцины	
		Привитость, %	Число случаев КЭ среди привитых, абс.	95 %	98 %
ЮТ	Очень высокая	41,4	3,2	60,6	156,1
ОБЛ	Высокая	33,4	1,6	29,3	75,6
СЛС	Умеренная	25,3	0,5	8,6	22,2
ЮЛС	Низкая	7,4	0,1	1,7	4,4

Расчеты показывают, что в наиболее эпидемически опасной ландшафтно-географической зоне Омской области вакцинация и своевременная ревакцинация населения против КЭ в 1999–2009 гг. позволила предупредить от 60 (если КОЭФ = 95 %) до 156 (если КОЭФ = 98 %) заболеваний в год, то есть от 660 до 1716 случаев КЭ за 11 лет. В зонах с меньшей эпидемической опасностью массовая вакцинация обеспечила значительно меньшее число предупрежденных случаев КЭ: в зоне ОБЛ — минимум 29, максимум 76; в зоне СЛС — минимум 8, максимум 22 случаев КЭ за один год. Зная затраты на лечение одного больного КЭ, затраты на проведение профилактики, экономический ущерб от каждого случая и количество предупрежденных случаев заболеваний, можно оценить экономическую результативность проведенного мероприятия.

Таким образом, расчет количества случаев заболеваний, предупрежденных иммунопрофилактикой, позволяет проводить сравнительную оценку этого противоэпидемического мероприятия в натуральных и денежных единицах на территориях, различающихся по степени эпидемической опасности. Чем больше эпидемическая опасность территории, тем большее число случаев КЭ удастся предупредить благодаря наращиванию объемов вакцинации и тем более оправданы финансовые затраты на проведение мероприятия.

Высокая защитная способность современных вакцин не вызывает сомнений. При условии охвата населения вакцинацией, близкого к 100 %, уровень снижения заболеваемости равен коэффициенту эффективности вакцины. Однако «поголовная» вакцинация всего населения эндемичных по КЭ территорий (около половины в России) невозможна по множеству причин. Поэтому в существующей финансовой обстановке важнейшими условиями эпидемиологической эффективности мероприятий с применением средств иммунопрофилактики являются *рациональный выбор и полнота охвата контингентов наибольшего риска*. Именно на эти критерии качества вакцинопрофилактики должно быть направлено внимание исследователей и специалистов эпидемиологического надзора.

ИММУНОГЛОБУЛИНОПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В России потенциальные возможности вакцинопрофилактики КЭ недостаточно используются на практике. Ежегодно против КЭ в стране вакцинируется около 2,5–3 млн человек. В 2018 г. в РФ вакцинированы и ревакцинированы против КЭ 3,2 млн человек. Планируемые объемы иммунизации против КЭ, как правило, не превышают 3 млн человек в год, что примерно в 4 раза ниже необходимого уровня¹. Доля населения, защищенного от этой инфекции, постепенно увеличивается, однако ни в одном субъекте РФ не достигнут рекомендуемый 95-процентный охват иммунизацией декретированных групп и детей².

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 важнейшим звеном в системе профилактических мероприятий является экстренная специфическая профилактика [Шаповал А.Н., 1980]. Основным ее средством продолжает оставаться препарат специфического иммуноглобулина против клещевого энцефалита. Вместе с тем, несмотря на почти 70-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.

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году».

² Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году».

5.1. Современное состояние вопроса о пассивной иммунизации при инфекционных заболеваниях

Применение препаратов специфических антител (пассивная иммунизация) для предупреждения инфекционных заболеваний имеет более чем столетнюю историю и признано эффективным методом предотвращения таких вирусных инфекций как корь, краснуха, гепатит А, гепатит В, ветряная оспа, цитомегаловирусная инфекция, бешенство, коровья оспа, инфекция респираторным синцитиальным вирусом [Анджапаридзе О.Г., 1968; Patel R. et al., 1996; Wilde H. et al., 1996; Rodriguez W.J. et al., 1997; Ogilvie M.M., 1998; Keller M.A., Stiehm E.R., 2000; Мовсесянц А.А. и др., 2015; Marasco W.A., Sui J., 2007; Slifka M.K., Amanna I.J., 2018]. Хотя в лечении заболеваний бактериальной природы препараты антител в значительной степени вытеснены антибиотиками, пассивная иммунизация остается необходимым компонентом лечения дифтерии, столбняка и ботулизма [Keller M.A., Stiehm E.R., 2000]. В США лицензированы и производятся гипериммунные ИГ для лечения ингаляционной сибирской язвы и ботулизма [Slifka M.K., Amanna I.J., 2018].

В последние десятилетия интерес к использованию препаратов АТ для лечения и профилактики инфекционных болезней постоянно растет в связи с широким распространением лекарственно-устойчивых микроорганизмов, появлением новых и возвращением старых инфекций, крайней ограниченностью числа противовирусных химиопрепаратов, а также относительной неэффективностью антимикробных лекарств у иммунокомпрометированных пациентов [Keller M.A., Stiehm E.R., 2000; Casal J. et al., 2002; Rinaldo C.R., 2005; Anisimov A.P., Amoako K. K., 2006; Marasco W.A., Sui J., 2007; Щербина А.Ю., 2017; Slifka M.K., Amanna I.J., 2018]. Кроме того, пассивная иммунизация была и остается единственным способом обеспечения немедленной защиты против вирусных агентов биотерроризма [Keller M.A.,

Stiehm E.R., 2000; Casadevall A., Pirofski L.A., 2005; Irani V. et al., 2015; Zeitlin L. et al., 2016; Salazar G. et al., 2017].

В экспериментах на животных и/или в клинических исследованиях продемонстрирована эффективность профилактического применения пассивной иммунизации (от уменьшения клинических симптомов до почти полной защиты от заболевания) при инфекциях такими вирусами, как цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра, вирусы гепатита А, В, С, Е, простого герпеса, гриппа, кори, краснухи, паротита, полиомиелита, бешенства, респираторный синцитиальный, ротавирус, ВИЧ, Эбола, КЭ, осповакцины, ветряной оспы, натуральной оспы [Martinez M.J. et al., 2015; Salazar G. et al., 2017; Slifka M.K., Amanna I.J., 2018; Lee N. et al., 2018].

Положительные результаты использования плазмы реконвалесцентов COVID-19 для лечения больных этой инфекцией [Shen Ch. et al., 2020] послужили основанием для включения рекомендаций по пассивной иммунизации в «Справочник по профилактике и лечению COVID-19», разработанный сотрудниками медицинского факультета Университета Чжэцзян (2020). Не случайно уже в ближайшее время после появления первых выздоровевших от COVID-19 в Москве был издан приказ департамента здравоохранения г. Москвы № 325 от 01.04.2020 г. «О внедрении технологии использования свежезамороженной плазмы от доноров-реконвалесцентов COVID-19», а 3 апреля 2020 г. FDA (США) разрешило использование такой плазмы для лечения больных с тяжелым и жизнеугрожающим течением коронавирусной инфекции [www.fda.gov].

Получены обнадеживающие результаты профилактического применения пассивной иммунизации при экспериментальном заражении животных вирусами Чикунгунья, Коксаки, Денге, Эбола, Андес и Син Номбре (хантавирусы), папиломы человека, японского энцефалита, аргентинской геморрагической лихорадки, Ласса, боливийской геморрагической лихорадки, оспы обезьян, лихорадки долины Рифт, острого респираторного синдрома (SARS), иммунодефицита человека (HIV), иммунодефицита обезьян (SIV),

венесуэльского энцефаломиелиита лошадей, Западного Нила, желтой лихорадки, Зика, а также химерным вирусом иммунодефицита обезьяны-человека (SHIV) [Зубавичене Н.М. и др., 2011; Zeitlin L. et al., 2016; Slifka M.K., Amanna I.J., 2018; Li C. et al., 2018].

В течение почти 80 лет спектр препаратов антител для профилактики и лечения вирусных инфекций, включал в себя только сыворотки и плазму реконвалесцентов, сыворотки иммунизированных животных, гетерологичные и гомологичные препараты иммуноглобулинов (ИГ) для внутримышечного введения, получаемые путем этанольного фракционирования плазмы крови. К началу 1980-х гг. за рубежом были лицензированы несколько препаратов противовирусных ИГ для внутривенного использования, что позволило в 10–20 раз увеличить количества вводимого ИГ. Многие из этих препаратов все еще на рынке сегодня и включают: ИГ человека нормальный (IgG) для предотвращения кори, ветряной оспы, краснухи, гепатита А; препараты гипериммунного IgG человека против цитомегаловируса (CMV), респираторного синцитиального вируса (RSV), вируса гепатита В (HBV), вируса гепатита С (HCV), бешенства, вируса вакцины (коровьей оспы), вируса варицелла-зостер (VZV) и вируса лихорадки Западного Нила (WNV) [Hemming V.G., 2001; Casadevall A. et al., 2004; Nigro G. et al., 2005; Marasco W.A., Sui J., 2007; Исрафилов А.Г. и др., 2008; Collarini J. et al., 2009; Both L. et al., 2013; Slifka M.K., Amanna I.J., 2018]. Препараты ИГ для внутривенного введения успешно применяют как средство заместительной терапии для профилактики инфекционных болезней у пациентов с иммунодефицитами, а также при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [Аверченков В.М., 2004; Casadevall A. et al., 2004; Бочкарева С.С. и др., 2010; Лихачев С.А. и др., 2014; Кимирилова О.Г. и др., 2015; Cherin P. et al., 2016; Щербина А.Ю., 2017; Slifka M.K., Amanna I.J., 2018].

Относительно недавно для иммунозаместительной терапии начали использовать препараты ИГ для экстравазального применения, вводимые подкожно [Исрафилов А.Г. и др., 2008; Slifka M.K.,

Amanna I.J., 2018], а также липосомальные и суспензионные формы иммуноглобулина [Зубавичене Н.М. и др., 2011].

В 1986 г. появился новый класс препаратов антител — моноклональные антитела (МАТ), первый представитель которого (Муромонаб-CD3) был предназначен для подавления реакции отторжения трансплантата [Rodgers K.R., Chou R.C., 2016]. В 1998 г. появился первый препарат МАТ с противоинфекционной активностью — Palivizumab для предупреждения инфекции RSV [The Impact-RSV Study Group, 1998]. К 2016 г. одобрены FDA препараты моноклональных АТ Raxibacumab и Obiltoxaximab для лечения сибирской язвы и Bezlotoxumab для лечения инфекции *Clostridium difficile* [Elgundi Z. et al., 2017; Slifka M.K., Amanna I.J., 2018]¹.

На протяжении последних полутора десятилетий интенсивно развиваются технологии получения поликлональных рекомбинантных человеческих специфических ИГ к различным патогенам [Bregenholt S., Haurum J., 2004; Tolstrup A.B. et al., 2006; Both L. et al., 2013; Irani V. et al., 2015]. На этапе доклинических и клинических исследований находятся коммерческие разработки препаратов моноклональных антител (МАТ) к вирусам: бешенства, Западного Нила, коронавируса SARS, варицелла-зостер, ВИЧ, гепатита С (HCV), респираторно-синцитиального (RSV), цитомегаловируса, Эпштейна-Барр, Эбола, Зика [Marasco W.A., Sui J., 2007; Martinez M.J. et al., 2015; Irani V. et al., 2015; Salazar G. et al., 2017; Li C. et al., 2018; Simoes E.A.F. et al., 2018].

В академических лабораториях ведутся работы по созданию МАТ к вирусам: Пуумала, Хантаан, лихорадки Эбола, желтой лихорадки, птичьего гриппа H₅N₁, гриппа H₃N₂, Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-коронавирус), вирусам Нипах и Хендра, кори, парвовирусу В₁₉, вирусу осповакцины, гепатита А, вирусу иммунодефицита типа 1, ротавирусу, ретровирусам, вирусу бешенства, вирусу клещевого энцефалита и др. [Marasco W.A., Sui J., 2007; Levanov L.N. et al., 2010; Baykov I.K. et al., 2014;

¹ Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. *Food and Drug Administration, FDA*) — агентство министерства здравоохранения и социальных служб США.

Zeitlin L. et al., 2016; Zhao Y., 2017; Kolpe A. et al., 2018]. Разработаны препараты ИГ из крови лошадей, в частности, ИГ против вируса натуральной оспы [Мельников С.А. и др., 2009], а также ИГ для профилактики и терапии особо опасных арбовирусных инфекций, таких как лихорадки Марбург, Эбола и др. [Борисевич И.В. и др., 2008; Зубавичене Н.М. и др., 2011].

Крупные вспышки лихорадки Западного Нила, возникшие в конце XX – начале XXI века во многих странах мира, вновь привлекли внимание исследователей к созданию препаратов антител для профилактики и терапии флавивирусных инфекций [Shimoni Z. et al., 2001; Diamond M.S. et al., 2003; Ben-Nathan D. et al., 2003; 2009]. Против большей части из них эффективные и безопасные вакцины отсутствуют [Pierson Th.C., Diamond M.S., 2008]. Даже при их наличии возможности реализации активной иммунизации в объемах, необходимых для существенного снижения заболеваемости этими инфекциями, остаются спорными с экономической точки зрения [Roehrig T. et al., 2001; Agrawal A.G., Petersen L.R., 2003].

Механизм антитело-обусловленной противовирусной защиты до конца не изучен, но есть основания считать, что таких механизмов несколько, и что они различаются при доэкспозиционном и постэкспозиционном применении [Kreil T.R. et al., 1997, 1998; Griffin D. et al., 1997; Pierson Th.C., Diamond M.S., 2008; Pelegrin M. et al., 2015]. Известно, что антитела специфически подавляют проникновение вируса в клетку [Chan D.C., Kim P.S., 1998; Diamond M.S. et al., 2008; Pierson Th.C., Diamond M.S., 2008] и выход вирусного потомства из клетки, могут нейтрализовать вирус самостоятельно [Lefrancois L., Lyles D.S., 1992; Bizebard T. et al., 1995; Dimmock N.J., 1995; Smith T.J. et al., 1996; Saphire E.O. et al., 2001; Pelegrin M. et al., 2015] и при участии комплемента [Schlesinger J.J. et al., 1990; Roost H.P. et al., 1995; Bachmann F. et al., 1997; Griffin D. et al., 1997; Kreil T.R. et al., 1997; Hangartner L., et al., 2006; Pelegrin M. et al., 2015], способствуют активации Т-клеточных механизмов противовирусной защиты [Schlesinger J.J. et al., 1990; Seiler P. et al., 1998; Pelegrin M. et al., 2015]. Установлено, что противовирусные антитела могут стимулировать

эндогенный гуморальный и клеточный иммунный ответ, индуцируя долговременные защитные «вакциноподобные эффекты» [Pelegrin M. et al., 2015].

Предполагают, что антитела в кооперации с интерферонами могут подавлять репродукцию вируса внутри клеток [Kreil Th.R. et al., 1997, 1998 ; Griffin D. et al., 1997]. Способность подавлять внутриклеточную репродукцию свойственна антителам к неструктурным вирусным белкам, которые отсутствуют у зрелого вириона, но экспрессируются на инфицированных клетках и секретируются ими [Schlesinger J.J. et al., 1990; Pryor M.J., Wright P.J., 1993; Crooks A.J. et al., 1994; Koch J. et al., 2003; Dai L. et al., 2016]. Описана высокая защитная способность таких антител [Gibson, C.A. et al., 1988; Schlesinger J.J. et al., 1990; Jacobs S.C. et al., 1992; Kreil Th.R. et al., 1998; Dai L. et al., 2016]. Кроме того, антитела обладают иммуномодулирующим действием, которое реализуется после взаимодействия молекул антител с различными типами Fc-рецепторов на поверхности иммунцитов [Schlesinger J.J. et al., 1990; Ravetch J.V., Kinet J.P., 1991; Fridmann W., 1993; Климович В.Б., 1998; Аверченков В.М., Палагин И.С., 2004; Hangartner L., et al., 2006; Albanesi M., Daëron M., 2012; Both L. et al., 2013; Pelegrin M. et al., 2015; Kamath A.V., 2016]. При этом результатом взаимодействия может быть не только активация факторов противовирусного иммунитета, но обратное действие (иммуносупрессия), что зависит от клеток-мишеней, подтипа рецепторов, дозы и специфичности антител относительно структурных и неструктурных вирусных белков, а также, от изотипа (субкласса) противовирусных IgG [Murphy B.R. et al., 1991; Schumacher C.L. et al., 1992; Rodriguez W.J. et al., 1997; Bachmann M.F. et al., 1997; Kreil T.R. et al., 1998; Аверченков В.М., Палагин И.С., 2004; Hangartner L., et al., 2006; Albanesi M., Daëron M., 2012; Irani V. et al., 2015].

Получены данные о способности экзогенных иммуноглобулинов тормозить активацию системы комплемента и предотвращать комплемент-опосредованное повреждение тканей [Basta M. et al.,

1989; Mollnes T. et al., 1995]. Кроме того, обнаружена способность препаратов ИГ регулировать продукцию и активность цитокинов [Anderson U. et al., 1994; Aukrust P. et al., 1994; Аверченков В.М., Палагин И.С., 2004].

Сегодня препараты антител являются наиболее быстро растущим классом средств терапии [Reichert J.M., 2016; Elgundi Z. et al., 2017; Sécher T. et al., 2018].

5.2. История применение пассивной иммунизации для профилактики клещевого энцефалита в России

Приоритет в области применения пассивной иммунизации для профилактики и лечения флавивирусных инфекций, в частности КЭ, принадлежит отечественным ученым. Еще в 1939 г. Л.А. Зильбер высказал мнение о необходимости немедленного введения сыворотки крови реконвалесцентов или гипериммунной сыворотки животных лицам, укушенным клещами [Зильбер Л.А., 1939]. В этом же году Е.Н. Левкович, М.П. Чумаков, А.Н. Шаповал и И.С. Глазунов с успехом применили сыворотку реконвалесцентов для профилактики заболевания КЭ, а также получили и испытали первые иммунные сыворотки от животных (коз) [Левкович Е.Н., Каган Н.В., 1941; Левкович Е.Н. и др., 1967; Карпов С.П., Федоров Ю.В., 1969]. Экспериментально в опытах на мышах М.П. Чумаков, Е.Н. Левкович и Н.В. Каган в 1940–1941 гг. обосновали принципиальную целесообразность серопротекции КЭ с использованием гипериммунных козьих и лошадиных сывороток [Чумаков, М.П., 1940; Левкович Е.Н. и др., 1967].

В 40-х гг. А.В. Пшеничнов с сотрудниками начали использовать козьи гипериммунные сыворотки для постэкспозиционной профилактики КЭ [Анджапаридзе О.Г., 1968]. За 10 лет на Урале эти препараты были введены 3000 человек, пострадавшим от присасывания клещей. Заболеваемость среди них была в 3,5–4 раза ниже, чем среди тех, кому серопротекция не была проведена.

Однако производство козьих сывороток не получило широкого распространения. С 1946 г. было организовано производство лошадиной иммунной сыворотки первоначально в Институте неврологии (под руководством М.П. Чумакова), а затем в Московском и Томском институтах вакцин и сывороток, в которых препарат стали производить в значительных количествах [Карпов С.П., Федоров Ю.В., 1969].

В последующие годы был накоплен большой экспериментальный и клинический материал по применению гетерологичных препаратов антител для профилактики и терапии КЭ, обобщенный в монографиях О.Г. Анджапаридзе (1968), С.П. Карпова и Ю.В. Федорова (1969). С 1958 г. для серопротекции КЭ в очагах инфекции вместо нативной сыворотки начали использовать специфический гетерологичный гипериммунный гамма-глобулин, а с середины 1960-х гг. — гомологичный препарат, получаемый из плацентарной и абортной крови жительниц эндемичных по КЭ регионов [Субботина Л.С. и др., 1970а, 1970б; Подойникова Е.В., 1971; Субботина Л.С. и др., 1975], а впоследствии (с 1969 г.) — из венозной крови доноров [Песков А.С., Воронкова Г.М., 2007].

До 2000 г. ИГ против КЭ (с титром антигемагглютининов не менее 1:80) с профилактической целью применяли в дозе 0,05 мл/кг (1,0 мл детям до 12 лет, 2,0 мл — с 12 до 16 лет, 3,0 мл — 16 лет и старше) [Воробьева М. С. и др., 2007]. После 2000 г. согласно новой инструкции по применению отечественного ИГ против КЭ рекомендуемая профилактическая доза составила 0,1 мл/кг массы тела. Однако до введения в действие новых Санитарных правил (2008 г.) во многих регионах препарат ИГ с профилактической целью вводили согласно СП 3.1.098–96, то есть в дозе 0,05 мл/кг.

В результате анализа многочисленных экспериментальных и эпидемиологических наблюдений, накопившихся к концу 1970-х гг., был сделан вывод о том, что, несмотря на некоторую противоречивость полученных результатов, серопротекция при рациональном использовании снижает вероятность заболевания КЭ в 3–5 раз [Шаповал А. Н., 1980], и поэтому рекомендации

о введении ИГ людям, подвергшихся присасыванию клещей, были включены в соответствующие нормативные документы.

Несмотря на то, что в экспериментах и ограниченных эпидемиологических наблюдениях препараты, содержащие антитела к вирусу КЭ, демонстрировали отчетливую протективную активность, влияние серопротекции на проявления эпидемического процесса КЭ было мало ощутимо, так как большинству людей отказывали в необходимой помощи в связи с ограниченным выпуском и высокой стоимостью препарата [Сомов Г.П., 1987]. При этом имеющиеся ресурсы ИГ расходовали нерационально, поскольку в природных очагах только небольшая доля переносчиков содержит вирус в количестве, достаточном для индукции манифестного инфекционного процесса в чувствительном организме (животных или человека) [Ковалевский Ю.В. и др., 1988, 1989].

В 1986 г. сотрудниками Омского НИИ природно-очаговых инфекций [Субботина Л.С. с соавт., 1989] была предложена новая тактика экстренной профилактики КЭ, получившая статус изобретения (А.с. 1494721 СССР, МКИ G 01 N 33/53), основанная на дифференцированном подходе к назначению специфического ИГ по результатам иммуноферментной экспресс-индикации вирусного антигена в клеще, снятом после присасывания. Это стало возможным благодаря предварительной работе по оптимизации иммуноферментного анализа (ИФА), проведенной совместно со старшим научным сотрудником лаборатории биологии и индикации арбовирусов Института вирусологии АМН СССР Лавровой Н.А. под руководством заслуженного деятеля науки РФ, профессора Гайдамович С.Я. [Лаврова Н.А., Наволокин О.В., 1986; Субботина Л.С. и др., 1986; Пеньевская Н.А., 1989].

В 1986–1988 гг. новая тактика серопротекции (ИГ-профилактики) КЭ была апробирована в широкомасштабном полевом испытании в условиях крупного промышленного центра с населением более 1 млн человек (г. Пермь)¹. Было показано, что по

¹ Организация и проведение широкомасштабного эпидопыта по апробации новой тактики ИГ-профилактики КЭ в г.Перми в 1986–1988 гг. были реализованы совместно-

эпидемиологической эффективности предложенная тактика серо-профилактики КЭ не уступает традиционной и может ее превосходить, благодаря целенаправленному применению высокоактивного специфического препарата иммуноглобулина [Пеньевская Н.А., 1989]. Выявление из общего числа обратившихся людей, наиболее вероятно инфицированных при присасывании клеща, позволило рационально расходовать имеющиеся ресурсы препарата, что значительно облегчило проблему его дефицита. Результаты эпидемиологического испытания 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 серо-профилактики. Используя пермский опыт, с 1989 г. дифференцированный подход к определению показаний к назначению экстренной профилактики КЭ начали применять в Томске [Жукова Н.Г. и др., 2002], с 1992 г. — в Иркутске [Борисов В. А., 2002; Саламатова Г.А., 1999; И.В. Козлова и др., 2007], в Приморье [Леонова Г.Н., 1997] и других регионах. Позднее рекомендации по экспресс-индикации вируса КЭ с помощью ИФА в снятых с пациентов клещей в целях более рационального использования препарата ИГ против КЭ были включены в Санитарные правила (СП 3.1. 098-96

ми усилиями сотрудников Омского НИИ природно-очаговых инфекций и специалистов практического здравоохранения г. Перми. *Творческий коллектив Омского НИИПИ*: Л.С. Субботина: директор НИИПИ, с.н.с. Л.В. Матюхина, м.н.с. О.В. Наволокин, м.н.с. Н.А. Пеньевская. *Специалисты практического здравоохранения г. Перми*: В.Г. Голдобин — зав. Пермским областным отделом здравоохранения, Е.Н. Беляев — Главный государственный санитарный врач Пермской области, П.М. Лузин — зам. Главного государственного санитарного врача Пермской области, Л.Ф. Корзухина — зав. вирусологической лабораторией Пермской областной СЭС; Л.А. Хлебутина — зав. паразитологическим отделением Пермской городской СЭС; А.Г. Гусманова — зав. паразитологическим отделением Пермской областной СЭС; Г.П. Серебренникова — зав. неврологическим отделением детской больницы № 9.

«Клещевой энцефалит» и СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита»), и этот подход к определению показаний к назначению ИГ-профилактики стали широко применять на эндемичных по КЭ территориях Российской Федерации [Борисова, О.Н., 2000; Злобин В.И., 2005; Девятков М.Ю. и др., 1997; Караваева М.О., 2004; Козлова И.В., 2008; Подоплекина Л.Е. и др., 1999].

5.3. Защитная способность (действенность) препаратов иммуноглобулина против клещевого энцефалита

К концу 1970-х гг. в результате анализа многочисленных экспериментальных и эпидемиологических наблюдений, проведенных отечественными исследователями, было сделано заключение о том, что, несмотря на некоторую противоречивость полученных результатов, профилактическое введение препаратов вирусспецифических антител при рациональном использовании снижает вероятность заболевания КЭ в 3–5 раз, то есть обеспечивают защиту в 67–80 % случаев [Шаповал А. Н., 1980].

В других странах таких широкомасштабных исследований эффективности пассивной иммунизации для профилактики КЭ, какие были осуществлены в России, не проводили. Тем не менее, некоторые зарубежные авторы называли сходные значения защитного действия ИГ против КЭ при профилактическом применении. В частности, Ch. Kunz (1981) указывал величину эффективности ИГ, равную примерно 60 %. Эта величина была рассчитана на основании телефонного опроса 1000 респондентов. Есть сообщение о 75 % эффективности препарата ИГ против КЭ [Tiecks F. et al., 1994]. Эффективность введения препаратов антител для предупреждения КЭ у невакцинированных людей, подвергшихся присасыванию клещей, отмечали и другие зарубежные авторы [Lontai I., Straub I., 1998].

Начиная с 1990-х годов и по настоящее время количество экспериментальных и клинических доказательств протективных свойств препаратов антител против КЭ и других флавивирусных инфекций постоянно увеличивается, несмотря на отдельные высказывания о нецелесообразности серопротекции КЭ.

Нами проведен анализ накопленных в литературе данных и результатов собственного изучения протективной активности препаратов антител к вирусу КЭ, оптимальных доз и сроков их введения [Пеньевская Н.А. и др., 2010б, 2010в]. В ходе анализа исследований, посвященных изучению эффективности препаратов ИГ для профилактики КЭ (60 работ, опубликованных в 1959–2008 гг.), установлено, что все публикации с негативной оценкой применения препаратов антител содержат результаты исследований, дизайн которых с позиций доказательной медицины непригоден для решения вопроса об эффективности медицинских вмешательств.

При изучении профилактической или лечебной эффективности ЛС наиболее доказательными являются рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания. Однако при тяжелых инфекциях они невозможны по этическим причинам. Следующими по уровню доказательности признаны когортные исследования [Флетчер Р. и др., 1998], которым была посвящена меньшая часть отечественных публикаций. Результаты 18 когортных исследований эффективности препаратов ИГ для постэкспозиционной профилактики КЭ, выполненных с параллельным или историческим контролем, были использованы нами для статистического обобщения (мета-анализа). В шести работах изучали гипериммунный гетерологичный ИГ (суммарное число участников — около 90 тыс. человек), в двенадцати — гомологичный ИГ отечественного производства (суммарное число участников — около 400 тыс. человек).

Критерии включения публикаций в мета-анализ:

– наличие абсолютных данных о численности сравниваемых групп и количестве случаев КЭ, подтвержденных клинически и лабораторно;

- указания на источники информации о людях, включенных в опытную и контрольную группы; доза ИГ (0,05 мл/кг);
- сопоставимость опытной и контрольной групп по доле лиц, инфицированных при присасывании клеща.

В связи с тем, что с начала 1990-х гг. в ряде регионов многим укусаным вводили ИГ только после обнаружения антигена вируса КЭ в присосавшемся клеще или в крови пострадавших, из мета-анализа были исключены публикации, в которых содержались официальные данные о заболеваемости КЭ среди получивших ИГП, но при этом отсутствовали точные сведения о том, сколько людей получило ИГ без исследования клеща в ИФА, а сколько — после обнаружения антигена вируса КЭ в переносчике. В этом случае существует высокая вероятность возникновения систематической ошибки («ошибки отбора») из-за различий риска заражения в сравниваемых группах.

По нашему убеждению, в случае применения тактики серо-профилактики, основанной на дифференцированном назначении ИГ только людям, подвергшимся присасыванию инфицированных (по данным ИФА) переносчиков, в группу лиц, охваченных серо-профилактикой, следует включать не только получивших ИГ, но и тех, кому препарат не был введен в связи с отсутствием вирусного антигена в клеще. Вместе с тем следует отметить, что основным условием правомерности такого подхода должно быть фактическое отсутствие заболевших КЭ в группе «ИФА-отрицательных». В мета-анализ не были включены результаты работы, проводимой в Томске в эпидемические сезоны 1989–1995 гг. [Жукова Н.Г. и др., 2002], поскольку заболеваемость КЭ в «ИФА-отрицательной» группе составила 0,22 %, что свидетельствует о недостаточной чувствительности применявшейся тест-системы. В целом проблема чувствительности и специфичности тест-систем, применяющихся для обнаружения антигена ВКЭ в присосавшихся клещах или в крови пострадавших, станет темой для специального обсуждения (см. гл. 7).

К сожалению, в мета-анализ невозможно было включить сообщения о многолетнем опыте организации ИГП КЭ на основе экспресс-индикации вирусного антигена в присосавшихся клещах или в крови пострадавших, проводимой в Центре диагностики и профилактики трансмиссивных инфекций в г. Иркутске [Борисов В.А., 2002; Козлова И.В. и др., 2007], из-за отсутствия в публикациях необходимых данных, позволяющих охарактеризовать эффективность препаратов ИГ с позиций ДМ. В частности, невозможно оценить степень полноты сбора сведений о больных КЭ и о укушенных, обращавшихся и, особенно, не обращавшихся за медицинской помощью, тем более что в качестве группы сравнения рассматривают жителей районов области. Не указаны источники информации о людях, укушенных клещами, и фактах применения или неприменения ИГП.

Очевидно, что в условиях крупных городов достаточно сложно точно подсчитать количество людей, подвергшихся нападению клещей, но не обратившихся в централизованные пункты серо-профилактики, а также тех, кому ИГ, приобретенный за собственные средства, был введен вне этих пунктов. Взрослое население районов области часто не обращается за медицинской помощью после укуса клещом. Не указана абсолютная численность сравниваемых групп, авторы оперируют относительными величинами (например, «1 случай КЭ приходился на 27 присасываний клеща»). Нет сведений о заболеваемости КЭ среди получивших ИГП в отдельные годы, приведены суммарные результаты за 1995–2006 гг. [Козлова И.В. и др., 2007], тогда как дозы ИГ после 2000 г. были увеличены вдвое. Нет данных о заболеваемости КЭ в группе людей, укушенных клещами, в которых в ИФА не был обнаружен вирус; не указано, скольким людям, укушенным антиген-содержащими клещами, не был введен ИГ в связи с поздним обращением, были ли среди получивших ИГП ранее вакцинированные и т. д.

Основой для проведения мета-анализа стали те работы, которые содержали сведения о зарегистрированных случаях КЭ и не

только относительные показатели заболеваемости, но и абсолютные цифры, а также указания на источники информации о людях, включенных в опытную и контрольную группы (официальные данные при проведении ретроспективных наблюдений или активное выявление при организации проспективных исследований). Еще одним критерием включения в мета-анализ была доза ИГ (0,05 мл/кг). Поэтому в анализ вошли работы, выполненные до 2001 г., а также более поздние публикации, если в них указывалось на то, что ИГ вводили согласно СП 3.1.098–96.

Статистическое обобщение результатов проводили для дихотомических данных с помощью пакета прикладных программ Review Manager 5.0.24 (Cochrane Collaboration, 2008), используя метод Mantel-Haenszel и модель случайных эффектов («random effects»). В качестве измеряемых эффектов определяли «Risk Ratio» (относительный риск — ОР) и коэффициент эффективности (КОЭФ), который в терминологии МОД называют «снижение относительного риска» (СОР). ОР равен отношению частоты развития заболеваний КЭ среди людей, получивших ИГП, к аналогичному показателю среди людей, не получивших ИГП. КОЭФ (E) рассчитывали по формуле: $E = (1 - ОР) \times 100 \%$ [Хейфец Л.Б., 1968].

Для проведения мета-анализа профилактической эффективности гипериммунного лошадиного гамма-глобулина против КЭ использовали данные шести публикаций. Из них пять работ выполнены с параллельным контролем, одна — с историческим. В *таблице 5.1* приведены исходные фактические данные для проведения стандартного мета-анализа эффективности гетерологичного препарата ИГ, а также его результаты в виде доверительных интервалов коэффициента эффективности, рассчитанных для уровня значимости 95 %. Иллюстрация результатов мета-анализа представлена на *рисунке 5.1* в виде рекомендованной для этих целей [Флетчер Р. и др., 1998] диаграммы типа «forest plot» («лесовидная» диаграмма), на которой изображены как результаты отдельных исследований, так и обобщенный показатель эффекта.

Относительный риск заболевания КЭ в каждом исследовании и его обобщенная оценка обозначены точками, а 95 % ДИ изображены горизонтальными линиями. Исследования расположены в хронологической последовательности. Относительный риск меньше 1 означает снижение числа заболеваний КЭ в группе ИГП по сравнению с группой контроля. Суммарное число участников исследования: 81 215 человек в опытной группе (получившие лошадиный гипериммунный гамма-глобулин), 7120 человек — в контрольной группе. Обобщенная величина ОР составила 0,19 (ДИ 0,13÷0,27), а КОЭФ — 81 % (ДИ 73÷87 %). Поскольку ни один ДИ не пересекает линию «относительного риска», равного 1, наблюдаемый эффект статистически достоверен при выбранном уровне значимости (95 %). В опытной группе отмечали в среднем 0,74 % заболевших КЭ, в контрольной — 3,81 %.

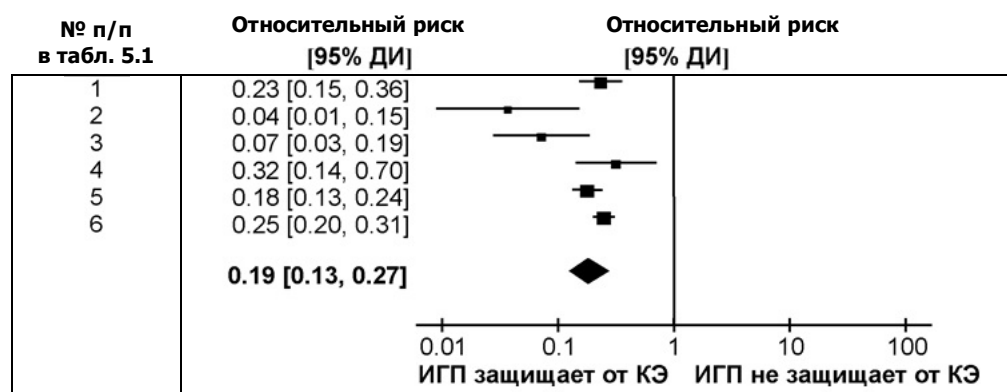


Рис. 5.1. Результаты стандартного мета-анализа эффективности постэкспозиционного введения гипериммунного гетерологичного препарата ИГ против КЭ (объяснения в тексте)

Основой для мета-анализа эффективности гомологичного ИГ стали 12 работ, содержащих данные о заболеваемости КЭ среди людей, получивших постэкспозиционную ИГП (табл. 5.2 и 5.3).

Поскольку в 7 публикациях отсутствовали указания на наличие параллельного контроля (см. табл. 5.3), было решено провести кумулятивный мета-анализ с включением в качестве исторических контролей данных других авторов о заболеваемости КЭ среди людей, укушенных клещами, в отсутствие специфической профилактики (табл. 5.4).

Таблица 5.1

**Эффективность постэкспозиционного введения гипериммунного гетерологичного
препарата ИГ против КЭ**

№ п/п на рис. 5.1	Место и год наблюдений	Опытная группа		Контрольная группа			КОЭФ, %	ДИ КОЭФ (от ... до) %	Авторы и год публикации
		Всего (чел.)	Из них заболело КЭ	абс.	%	Всего (чел.)			
1	Томская обл., 1958–1960	2358	33	1,40	918	55	5,99	64–85	Явья А.Р. (цит. по Карпову, 1969)
2	Кировская обл., 1960–1961	1059	2	0,19	706	36	5,10	85–99	Попов В.Ф., 1962
3	Свердловская обл., 1967–1968	3210	10	0,31	162	7	4,32	81–97	Субботина Л.С. с соавт., 1970
4	Новосибирская обл., 1969	606	10	1,64	269	14	5,20	30–86	Подойникова Е.В., 1972
5	Пермская обл., 1967–1970	30787	138	0,45	2519	63	2,50	76–87	Шаповал А.Н., 1980
6	Пермь, 1975–1980	43195	406	0,94	2546	96	3,77	69–80	Пеньевская Н.А., 1989, контроль по Шаповал А.Н. с соавт., 1975

Таблица 5.2

**Результаты контролируемых исследований эффективности препарата
гомологичного иммуноглобулина против клещевого энцефалита**

Место и год наблюдения	Опыт		Контроль		Авторы и год публикации
	всего чел.	в т.ч. б-х КЭ, %	всего чел.	в т.ч. б-х КЭ, %	
Свердловская обл., 1967–1969	9822	0,42	162	4,32	Субботина Л.С. и др., 1970
Новосибирская обл., 1969	4016	0,47	269	5,20	Подойникова Е.В., 1972
Пермская обл., 1978–1985	1254	0,80	836	2,39	Хлебугина Л.А. и др., 1987
Иркутская обл., 1997–1998	5000	0,34	4000	3,88	Саламатова Г.А., 1999
Кемеровская обл., 2001–2005	53000	0,16	4000	2,70	Соколов В.М. и др., 2008

Таблица 5.3

**Заболеваемость КЭ среди получивших иммуноглобулинопрофилактику
(неконтролируемые исследования)**

Место и год наблюдений	Получили ИГП			Авторы и год публикации
	всего (чел.)	в т.ч. б-х КЭ		
		абс.	%	
Новосибирская обл., 1980	6769	15	0,22	Громова Е.А., Евстигнеева Н.С., 1983
г. Томск, 1980–1988	59244	544	0,92	Жукова Н.Г. и др., 2002
г. Пермь, 1982–1985	26731	325	1,22	Пеньевская Н.А., 1989
г. Пермь, 1986–1988	24934	140	0,56	Пеньевская Н.А., 1989
г. Пермь, 1989–1990	34338	180	0,52	Лузин П.М. и др., 1990
Новосибирская обл., 1998–2000	42273	84	0,20	Управление Роспотребнадзора по Новосибирской обл. ¹ , 2002
Томская обл., 2004–2006	17546	81	0,46	Управление Роспотребнадзора по Томской обл., 2004–2006 ²

¹ О санитарно-эпидемиологической обстановке и соблюдении законодательства в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Новосибирской области : государственные доклады за 2002–2008 гг. [Электронный ресурс] / Управление Федеральной службы Роспотребнадзора по Новосибирской области. Режим доступа: <http://www.saniped-nso.ru/site/documents/> [дата обращения: 20.05.2009].

² О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области: государственные доклады за 2005–2009 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://70.rospotrebnadzor.ru/documents/regional/gos_doklad/ [дата обращения: 01.06.2010].

Заболеваемость КЭ среди не получавших иммуноглобулинопрофилактику

Место и год наблюдений	Получили ИГП			Авторы и год публикации
	всего (чел.)	в т.ч. б-х КЭ		
		абс.	%	
Пермская обл., 1967–1970	2519	63	2,50	Шаповал А.Н., 1980
Свердловская обл., 1967–1974	849	11	1,30	Субботина Л.С. и др., 1975
Пермская обл., 1970–1972	2546	96	3,77	Шаповал А.Н. и др., 1975
г. Иркутск, 1995–2006	23381	889	3,80	Козлова И.В., 2008
г. Тюмень, 2001–2003	6405	438	6,84	Огурцов А.А., 2004
Иркутская обл., 2001–2007	28453	302	1,60	Худолей В.Н. и др., 2008а
Томская обл., 2001–2007	21452	428	2,00	Худолей В.Н. и др., 2008а
г. Санкт-Петербург, 2002–2007	18282	393	2,15	Худолей В.Н. и др., 2008а
Вологодская обл., 2007	2633	51	1,94	Худолей В.Н. и др., 2008а

В *таблице 5.5* приведены исходные фактические данные для проведения кумулятивного мета-анализа эффективности гомологичного ИГ для постэкспозиционной профилактики КЭ, а также его результаты в виде 95 % доверительных интервалов КОЭФ. Иллюстрация результата кумулятивного мета-анализа представлена на *рисунке 5.2*. Точки и линии обозначают соответственно значения ОР и 95 % ДИ обобщенных данных после включения в анализ каждого дополнительного исследования. На рисунке видно, что уже к началу 1970-х гг. были накоплены достаточные доказательства, подтверждающие, что постэкспозиционная ИГП с применением гомологичных препаратов снижает относительный риск заболевания КЭ в среднем на 80 % (95 % ДИ 74 % ÷ 87 %).

Поскольку нет существенной неоднородности данных, при добавлении каждого последующего исследования ДИ сужается.

Суммарная численность опытной группы составила 284 927 человек, контрольной — 115 787 человек. Обобщенная величина относительного риска составила 0,21 (ДИ 0,20 ÷ 0,22), а КОЭФ — 79 % (ДИ 78 ÷ 80 %). Поскольку ни один ДИ не пересекает линию «относительного риска», равного 1, наблюдаемый эффект статистически достоверен при выбранном уровне значимости (95 %). В опытной группе отмечали в среднем 0,54 % заболевших КЭ, в контрольной — 2,57 %.

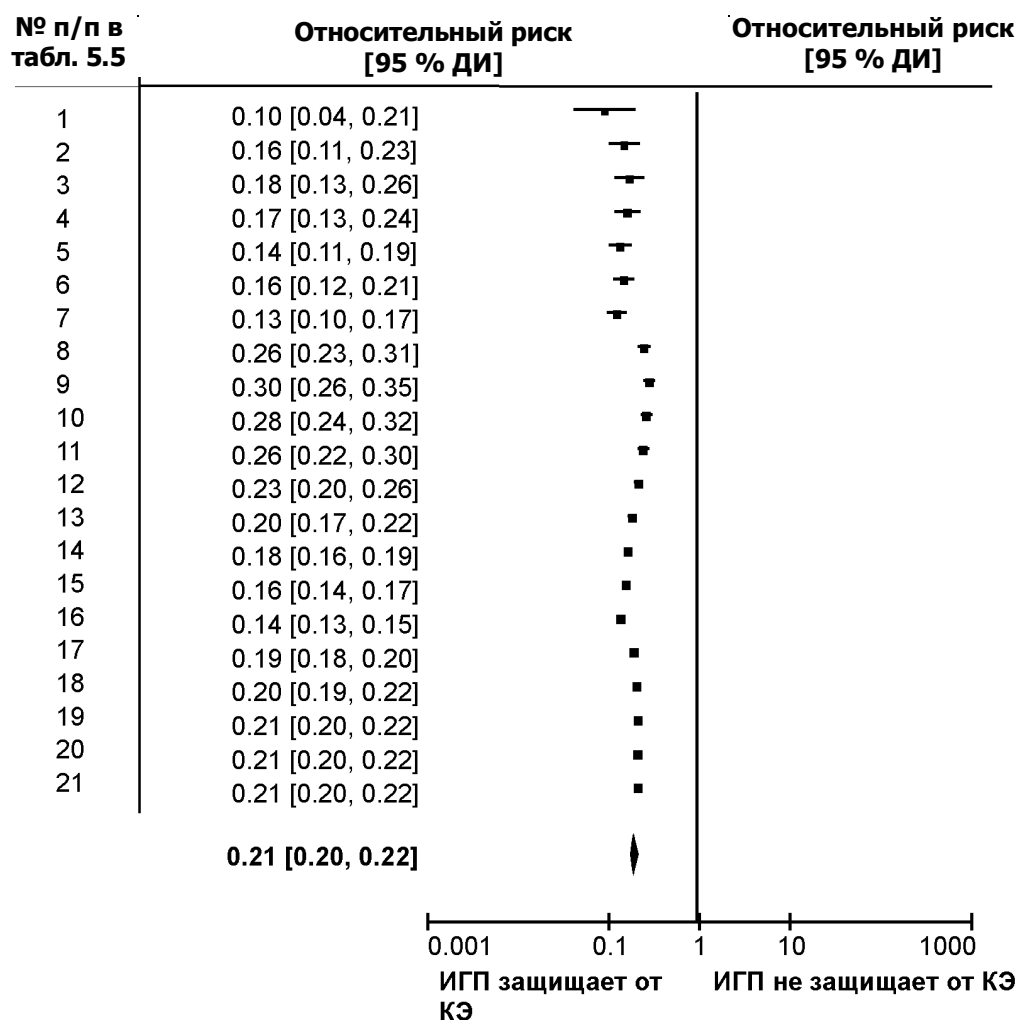


Рис. 5.2. Результаты кумулятивного мета-анализа эффективности постэкспозиционной профилактики КЭ гомологичным препаратом ИГ в дозе 0,05 мл/кг веса (объяснения в тексте)

Заслуживает внимания факт отсутствия значимых различий между эффективностью гипериммунных гетерологичных препаратов ИГ и эффективностью гомологичных препаратов ИГ из крови жителей эндемичных по КЭ регионов: ДИ КОЭФ гипериммунного ИГ = 73÷87 %, ДИ КОЭФ гомологичного ИГ = 78÷80 %. Данное обстоятельство дает основание предполагать, что при относительно более низком уровне антигемагглютинирующих антител (1:80), препараты ИГ, приготовленные из крови латентно иммунизированных жителей эндемичных по КЭ регионов, могут обладать не меньшей протективной активностью в отношении ВКЭ, чем препараты гипериммунного ИГ (титр 1:640 и выше) из плазмы вакцинированных доноров.

Таблица 5.5

**Эффективность постэкспозиционной профилактики КЭ гомологичным препаратом ИГ в дозе 0,05 мл/кг веса
(кумулятивные данные)**

№ п/п на рис. 5.2	Место и год наблюдений	Опытная группа			Контрольная группа			ДИ КО-ЭФ (от до), %	Авторы и год публикации			
		Всего (чел.)	N _{Зоп}	Из них заболело ло КЭ абс. N _{ЭКЗоп}	Всего (чел.)	N _{Зкон}	Из них заболело ло КЭ абс. N _{ЭКЖ}					
1	Свердловская обл., 1967–1969	9822	9822	41	41	41	162	162	7	7	79-96	Субботина Л.С. и др., 1970
2	Пермская обл., 1967–1970	0	9822	0	41	41	2519	2681	63	70	77–89	Шаповал А.Н., 1980
3	Свердловская обл., 1967–1974	0	9822	0	41	41	849	3530	11	81	74–87	Субботина Л.С. и др., 1975
4	Новосибирская обл., 1969	4016	13838	19	60	60	269	3799	14	95	76–87	Подойникова Е.В., 1972
5	Пермская обл., 1970–1972	0	13838	0	60	60	2546	6345	96	191	81–89	Шаповал А.Н. и др., 1975
6	Пермская обл., п. Н. Ляды, 1978–1985	1254	15092	10	70	70	836	7181	20	211	79–88	Хлебугина Л.А. и др., 1987
7	Новосибирская обл., 1980	6769	21861	15	85	85	0	7181	0	211	83–90	Громова Е.А., Евстигнеева Н.С., 1983
8	г. Томск, 1980–1988	59244	81105	544	629	629	0	7181	0	211	69–77	Жукова Н.Г. и др., 2002
9	г. Пермь, 1982–1985	26731	107836	325	954	954	0	7181	0	211	65–74	Пеньевская Н.А., 1989
10	г. Пермь, 1986–1988	24934	132770	140	1094	1094	0	7181	0	211	68–76	Пеньевская Н.А., 1989
11	г. Пермь, 1989–1990	34338	167108	180	1274	1274	0	7181	0	211	70–78	Лузин П.М. и др., 1992
12	Иркутская обл., 1997–1998	5000	172108	17	1291	1291	4000	11181	155	366	74–80	Саламатова Г.А., 1999

№ п/п на рис. 5.2	Место и год наблюдений	Опытная группа			Контрольная группа			ДИ КОЭФ (от – до), %	Авторы и год публикации		
		Всего (чел.)	N _{Σоп}	Из них заболело КЭ		Всего (чел.)	N _{Σкон}			Из них заболело КЭ	
				абс.	N _{ΣКЭоп}						абс.
13	Новосибирская обл., 1998-2000	42273	214381	84	1375	0	11181	0	366	78–83	Управление Роспотребнадзора по Новосибирской обл., 2002 ¹
14	Иркутск, 1995–2006	0	214381	0	1375	23381	34562	889	1255	81–84	Козлова И.В., 2008
15	Тюмень, 2001–2003	0	214381	0	1375	6405	40967	438	1693	83–86	Огурцов А.А., 2004
16	Кемеровская обл., 2001–2005	53000	267381	83	1458	4000	44967	108	1801	85–87	Соколов В.М. и др., 2008
17	Иркутская обл., 2001–2007	0	267381	0	1458	28453	73420	302	2103	80–82	Худолей В.Н. и др., 2008а
18	Томская обл., 2001–2007	0	267381	0	1458	21452	94872	428	2531	78–81	Худолей В.Н. и др., 2008а
19	г. Санкт-Петербург, 2002–2007	0	267381	0	1458	18282	113154	393	2924	78–80	Худолей В.Н. и др., 2008а
20	Томская обл., 2004–2006	17546	284927	81	1539	0	113154	0	2924	78–80	Управление Роспотребнадзора по Томской обл., ² 2004–2006 гг.
21	Вологодская обл., 2007	0	284927	0	1539	2633	115787	51	2975	78–80	Худолей В.Н. и др., 2008а

Примечание: N_Σ — кумулятивное количество людей, укушенных клещами, N_{ΣКЭ} — кумулятивное число заболевших КЭ.

¹ О санитарно-эпидемиологической обстановке и соблюдении законодательства в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Новосибирской области : государственные доклады за 2002–2008 гг. [Электронный ресурс] / Управление Федеральной службы Роспотребнадзора по Новосибирской области. Режим доступа: <http://www.sanired-nso.ru/site/documents/> [дата обращения: 20.05.2009].

² О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области : государственные доклады за 2005–2009 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа : http://70.rosprotrebnadzor.ru/documents/regional/gos_doklad/ [дата обращения: 01.06.2010].

В настоящее время имеется достаточное количество экспериментальных доказательств того, что противовирусная защита *in vivo* может быть обусловлена антителами, не обладающими антигемагглютинирующей активностью. В механизме такой защиты при КЭ основную роль отводят антителам к неструктурным вирусным белкам, которые экспрессируются на инфицированных клетках и внутри них и отсутствуют у зрелого вириона [Gibson C.A. et al., 1988; Schlesinger J.J. et al., 1990; Jacobs S.C. et al., 1992; Pryor M.J., Wright P.J., 1993; Crooks A.J. et al., 1994; Griffin D. et al., 1997; Kreil Th.R. et al., 1998; Aberle J.H. et al., 2005; Dai L. et al., 2016].

Учитывая эти данные, можно предположить, что протективная активность гипериммунных препаратов ИГ, приготовленных из плазмы доноров, привитых инактивированными вакцинами, обеспечивается преимущественно антигемагглютинирующими и вируснейтрализующими антителами к структурным белкам вируса КЭ. В то же время протективная активность препаратов ИГ, приготовленных из плазмы латентно иммунизированных доноров обусловлена антителами не только к структурным вирусным белкам, но и антителами к неструктурному белку вируса КЭ, которые не выявляются в реакции торможения геагглютинации, принятой для контроля специфической активности коммерческих серий ИГ. Еще одной причиной отсутствия протективных преимуществ у гипериммунных препаратов ИГ может быть иммунодепрессивное действие высоких доз антигемагглютинирующих антител [Kreil T.R., Eibl M.M., 1997].

Таким образом, с помощью стандартного и кумулятивного мета-анализов установлено, что гетерологичный гипериммунный (титр антигемагглютининов — 1:640 и выше) препарат ИГ обеспечивал защиту от заболевания КЭ в среднем в 81 % случаев (95 % доверительный интервал — $DI_{95} = 73 \div 87$ %), а гомологичный (1:80) ИГ (в дозе 0,05 мл/кг) — в 79 % случаев ($DI_{95} = 78 \div 80$ %).

В целом, результаты мета-анализа свидетельствуют, что однократное введение иммуноглобулина против КЭ в дозе 0,05 мл/кг

массы тела обеспечивает защиту от заболевания в среднем в 79 % случаев. Величина дополнительного защитного эффекта, получаемого за счет удвоения этой дозы, не определена и нуждается в изучении. Вместе с тем выросли затраты на проведение экстренной ИГ-профилактики и проблема дефицита ИГ против КЭ в связи с внесением изменений в инструкцию по применению этого препарата.

Увеличение курсовой дозы (применение по лечебной схеме) иммуноглобулина, введенного с целью постэкспозиционной профилактики КЭ, не только не дает дополнительного защитного эффекта, но может привести к его снижению, особенно у детей (см. раздел 5.5).

5.4. Причины гетерогенности результатов оценки защитной способности препаратов иммуноглобулина против клещевого энцефалита

Гетерогенность полученных в разных исследованиях и в разные годы данных о частоте заболеваний КЭ в сравниваемых группах имеет несколько причин. К их числу можно отнести объективность определения клинических исходов (дефиниция случая) и полноту «отслеживания» объектов наблюдения. В ранних работах к числу больных могли относить так называемые «серонегативные формы» КЭ. Регистрация иксодового клещевого боррелиоза была начата только в 1992 г.

Проблема полноты «отслеживания» объектов наблюдения является очень актуальной, особенно при проведении ретроспективных исследований, в которых используют данные официальной отчетности. При этом существует опасность «потери» как заболевших, так и не заболевших людей из числа укушенных клещами, но не обращавшихся за медицинской помощью.

Гетерогенность показателей КОЭФ, полученных разными авторами, может быть связана с отсутствием учета влияния

вмешивающихся факторов, отражающих особенности возбудителя, макроорганизма или применяемого препарата. По нашему мнению, основными причинами различий в показателях КОЭФ, полученных в разных регионах, являются следующие:

- различия по удельному весу переносчиков, содержащих вирус КЭ в количестве, достаточном для индукции манифестного инфекционного процесса;
- проведение ИГП преимущественно детям (например, г. Томск, 1980–1988 гг.);
- введение взрослым ИГ с титром антигемагглютининов 1:20 (г. Пермь, 198–1985 гг.);
- различия в уровне иммунной прослойки в разных природных очагах, в разных возрастных группах, у горожан и сельских жителей;
- различия между сериями препаратов ИГ по спектру противовирусных АТ (включая АТ к неструктурным белкам вируса КЭ) и противобактериальных антител;
- отличия молекулярно-биологических свойств штаммов вируса КЭ, циркулирующих в различных географических зонах.

Несомненный интерес представляет количество вируса КЭ в присосавшемся переносчике, которое, по нашему мнению, в определенной степени может характеризовать заражающую дозу. Известно, что удельный вес переносчиков, содержащих вирус КЭ в количестве, достаточном для индукции манифестного инфекционного процесса, в разных очагах не одинаков и может изменяться по годам даже в пределах одной административной территории [Коренберг Э.И. и др., 1986, 1988; Ковалевский Ю.В. и др., 1988, 1989, 1990].

К сожалению, мы не располагаем данными, позволяющими сравнить природные очаги, в которых проведено изучение эффективности ИГП, по степени инфицированности переносчиков вирусом КЭ и его суммарному содержанию в клещах. Количественное определение вируса КЭ никогда не было обязательным в системе мониторинга природных очагов, а сегодня возникли

дополнительные трудности в связи с невозможностью сравнивать показатели зараженности клещей в 1960–1990-х гг., с аналогичными показателями, определяемыми в последнее десятилетие. Это связано с фактическим отказом от метода биопроб и переходом на определение вирусофорности клещей методом ИФА, позволяющим выявлять вирус КЭ в количествах, лежащих за пределами чувствительности метода биопроб, а также вирусный антиген даже при отсутствии полноценных вирусных частиц, способных вызвать инфекционный процесс в организме чувствительных животных или в культуре клеток.

По нашему мнению, назрела необходимость совершенствования методов экспресс-анализа в направлении количественного определения в переносчиках инфекционного вируса КЭ, а не только индикации его антигена или РНК. Влияние молекулярно-генетических свойств заражающего вируса КЭ на эффективность пассивной иммунизации никто не исследовал, но возможность такого влияния предполагается [Злобин В.И., 2006; Погодина В.В. и др., 2007].

Нередко, в силу дефицита противоэнцефалитного ИГ, для профилактики КЭ использовали препарат «Противогриппозный гамма-глобулин» или «Иммуноглобулин человека нормальный», содержащие антигемагглютинины к вирусу КЭ в титрах 1:10, 1:20 или 1:40. Не всегда удается вводить препарат в оптимальные сроки от момента присасывания клеща. Согласно инструкции по применению, это должно быть сделано не позднее 4-го дня после присасывания клеща. Однако на практике этот принцип нередко не соблюдается. Во-первых, не все четко представляют, как высчитывать этот временной период. Тогда как отсчет времени, отведенного на ИГ-профилактику, нужно начинать с момента, когда клещ перед началом кровососания впрыскивает первую порцию слюны, которая и содержит основную заражающую дозу вируса КЭ [Алексеев А.Н., 1993]. Слюна клещей обладает антикоагулирующим и анестезирующим свойствами, поэтому момент присасывания клеща (момент заражения вирусом КЭ!), как правило, не

замечают и обнаруживают кровососа в лучшем случае через несколько часов, а в худшем — через несколько дней. Заметное увеличение размеров клеща в результате напивания кровью наблюдается не ранее, чем через 24–36 часов. Определяя время присасывания клеща по его размеру, неспециалист легко может ошибиться на 1–2 суток.

Заболеваемость КЭ среди людей, получивших ИГП, тем больше, чем меньше уровень иммунной прослойки в данном населенном пункте. Последний показатель заведомо ниже среди населения крупных городов, реже контактирующих с природными очагами, чем жители районов области, среди которых, к тому же, удельный вес вакцинированных против КЭ значительно больше, чем среди городских жителей. Следует отметить, что в подавляющем большинстве публикаций отсутствуют данные о том, сколько человек из числа получивших ИГП было ранее вакцинировано.

Эффективность ИГП может зависеть от иммунобиологических особенностей организма пострадавших, детерминированных генетическими и возрастными факторами. Нередко, в связи с дефицитом препарата ИГ, экстренную ИГ-профилактику проводят преимущественно детям, среди которых иммунная прослойка к вирусу КЭ значительно ниже, чем среди взрослых. Поэтому, риск заболевания детей, несмотря на ИГП, выше, чем у взрослых.

Гетерогенность результатов может быть связана и с другими свойствами препаратов ИГ, в частности с различиями в спектре противовирусных антител (к структурным и неструктурным белкам) и наличием антител к другим (бактериальным) патогенам, передающимся иксодовыми клещами. В частности, ИГ из крови жителей природных очагов, перенесших латентную форму КЭ, могут содержать значительно больший спектр противовирусных и противобактериальных антител, чем препараты из крови вакцинированных против КЭ доноров. В настоящее время имеется достаточное количество экспериментальных доказательств того, что противовирусная защита *in vivo* может быть обусловлена антителами, не выявляемыми в лабораторных тестах *in vitro*. В механизме

такой защиты при КЭ основную роль отводят антителам к неструктурным вирусным белкам, которые отсутствуют у зрелого вириона, но экспрессируются в инфицированных клетках и секретируются ими. Благодаря способности подавлять внутриклеточную репродукцию, такие антитела обладают высокой защитной активностью [Gibson C.A. et al., 1988; Schlesinger J.J. et al., 1990; Griffin D. et al., 1997; Kreil T.R. et al., 1998; Dai L. et al., 2016]. Современные вакцины способствуют выработке АТ преимущественно к структурному Е-белку.

В этой связи есть основания предполагать, что препараты ИГ, приготовленные из плазмы крови латентно иммунизированных (т.е. перенесших инаппарантную форму инфекции) жителей эндемичных по КЭ регионов, содержат АТ не только к структурным, но и к неструктурным вирусным белкам. Поэтому такие препараты при относительно невысоком уровне АТ, выявляемых в серологических реакциях *in vitro*, принятых для контроля специфической активности коммерческих серий препарата ИГ, могут обладать не меньшей протективной активностью в отношении ВКЭ, чем препараты гипериммунного ИГ из плазмы крови вакцинированных доноров. Кроме того, спектр противовирусной специфичности АТ, полученных из крови жителей эндемичных районов, может в большей степени соответствовать вариабельности циркулирующего вируса КЭ по сравнению со специфичностью антител, полученных путем иммунизации доноров вакциной, приготовленной из одного штамма.

К сожалению, мы не располагаем данными о характере иммунного сырья, из которого были получены серии иммуноглобулина, применявшегося для экстренной профилактики КЭ в различных регионах. Кроме того, не исключено, что уровень протективной активности препаратов ИГ против КЭ может зависеть не только от количества противовирусных АТ, но и от наличия антител к бактериальным клещевым патогенам, провоцирующим манифестацию вирусной инфекции при микст-заражении. О том, что бактериальные патогены могут усугублять течение

вирусной инфекции, пишут некоторые авторы [Семенов В.А., 2004; Попонникова Т.В. и др., 2008; Алексеев А.Н. и др., 2009].

Проведено изучение спектра антител к различным возбудителям клещевых трансмиссивных инфекций в 16 сериях препарата «ИГ человека против КЭ» (с титром антигемагглютининов не ниже 1:80) и 10 сериях препарата «ИГ человека нормальный», изготовленных в Омском филиале ФГУП «НПО «Микроген» из крови доноров, проживающих на территориях Западной и Восточной Сибири, Южного Урала (Омская, Новосибирская, Тюменская, Кемеровская, Челябинская области, Красноярский край). Использовали коммерческие ИФА тест-системы для обнаружения антител к возбудителям: КЭ (ЗАО «Вектор-Бест»), иксодового клещевого боррелиоза, моноцитарного эрлихиоза человека и гранулоцитарного анаплазмоза человека (ООО «Омникс»). Антитела к *Rickettsia sibirica* определяли в ИФА с помощью экспериментальной тест-системы, разработанной в Омском НИИ природно-очаговых инфекций [Абрамова Н.В. и др., 2010]. Кроме того, все серии препаратов ИГ были протестированы в ИФА на наличие антител к ВИЧ, а 4 серии — к возбудителям некоторых гельминтозов и протозоозов (лямблии, токсокары, описторхи, эхинококки) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест».

Ни одна из исследованных серий препаратов ИГ не содержала антител к ВИЧ или эхинококку. Во всех сериях препаратов ИГ отсутствовали антитела класса IgM ко всем исследуемым возбудителям. Все исследованные серии препаратов ИГ содержали антитела к возбудителям лямблиоза, токсокароза и описторхоза.

Серии препарата «ИГ против КЭ» содержали антитела к вирусу КЭ в титрах от 1:1600 до 1:12800. Только в одной из 16 серий препарата «ИГ против КЭ» не удалось обнаружить антител к ИКБ или МЭЧ. В остальных сериях титры антител к ИКБ варьировали от 1:100 до 1:400, к эрлихиям — от 1:50 до 1:100, к анаплазмам — 1:100–1:200. Все 10 серий препарата «ИГ человека нормальный» содержали антитела к вирусу КЭ в титре от 1:400 до 1:1600, к боррелиям — в титре от 1:100 до 1:400, к эрлихиям — от 1:50 до

1:200, к возбудителю ГАЧ — в титрах 1:100–1:200. Антитела к *Rickettsia sibirica* выявлены в 6 из 16 серий «ИГ против КЭ» и в 6 из 10 серий препарата «ИГ человека нормальный».

Обнаружение антител к вирусу КЭ, боррелиям, эрлихиям, анаплазмам и риккетсиям в препаратах ИГ, с одной стороны, служит доказательством циркуляции возбудителей КЭ, ИКБ, МЭЧ, ГАЧ и риккетсиозов на территориях, где осуществляется сбор донорского сырья. С другой стороны, полученные результаты дают основание предполагать, что препараты ИГ, приготовленные из крови доноров, проживающих на эндемичных территориях, могут быть эффективными не только для профилактики КЭ, но и для предупреждения клещевых микст-инфекций. Скрининг донорского сырья на наличие антител против комплекса возбудителей инфекций, передающихся иксодовыми клещами, может стать основой для получения поливалентных препаратов «противоклещевых» иммуноглобулинов. С другой стороны, обнаружение в препаратах «ИГ человека нормальный» антител к вирусу КЭ свидетельствует о том, что для изготовления этого препарата используют иммунную донорскую плазму. Это означает наличие резервов для выпуска препарата иммуноглобулина против клещевого энцефалита.

5.5. Факторы, влияющие на защитную способность препарата ИГ против ВКЭ (возможные причины неудачи ИГ-профилактики КЭ)

Несмотря на многолетний опыт применения пассивной иммунизации для профилактики КЭ и большое количество исследований, выполненных по этому вопросу, давно стала очевидной необходимость объяснения причин частых расхождений результатов экспериментальных и эпидемиологических наблюдений и противоположных мнений различных авторов относительно профилактической эффективности препаратов противоэнцефалитного

иммуноглобулина. Еще в ранних публикациях об эффективности пассивной иммунизации указывалось на возможность развития заболеваний КЭ на фоне профилактического введения препаратов антител [Глазунов И.С., 1944; Попова Г.А., 1948]. 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 (1959), Т.П. Карманова с соавт. (1958), Е.В. Подойникова (1971) сообщали, что эффективность пассивной иммунизации значительно снижается только при введении препарата антител позднее 5–6 дней после присасывания переносчика. Л.С. Субботина с соавт. (1977) отмечала максимальную профилактическую эффективность ИГ при введении в первые 2 дня после укуса клеща, В.В. Масалев (2000) — в течение 3 суток. Однако в наблюдениях Л.А. Хлебутиной с соавт. (1987) большинству лиц (70 %) из числа заболевших на фоне ИГ-профилактики препарат антител был введен в течение 2 суток после укуса клещом. В инструкции к применению противэнцефалитного ИГ зарубежного производства было рекомендовано вводить препарат не позже 96 часов после присасывания клеща, причем в период 48–96 часов — в удвоенной дозе.

Относительно влияния специфической активности ИГ и его дозы на эффективность экстренной профилактики КЭ также нет единого мнения, хотя большинство авторов считают, что эффективность пассивной иммунизации прямо пропорциональна содержанию антител в препарате и его дозе в пересчете на массу тела человека [Верета Л.А. и др., 1994; Леонова Г.Н. и др., 2000; Масалев В.В., 2000; Воронкова Г.М., 2002, 2005; Захарычева Т.А., 2002].

Для каждого конкретного человека риск развития манифестной формы инфекционного заболевания на фоне до- или постэкспозиционной профилактики зависит от сочетанного влияния трех групп факторов: особенностей макроорганизма, свойств микроорганизма

и особенностей лекарственного препарата, включая условия его применения [см. гл. 3]. Первая группа факторов — это возраст, пол, преморбидное состояние, включая приобретенные и генетически обусловленные особенности иммунной системы; вторая группа факторов — молекулярно-генетические свойства вируса и его заражающая доза. К третьей группе факторов применительно к препаратам антител против КЭ, по нашему мнению, следует отнести количество (дозу) вводимых АТ, сроки и кратность их применения относительно момента инфицирования, специфичность АТ относительно структурных и неструктурных вирусных белков, наличие АТ к другим патогенам, взаимодействие с другими ЛС.

Некоторые из перечисленных факторов были изучены нами в ходе широкомасштабного эпидемиологического опыта. Профилактическую эффективность (действенность) ИГ оценивали среди невакцинированных против КЭ жителей областного центра (г. Пермь с населением более 1 млн чел.) по числу случаев заболевания КЭ, подтвержденных клинически и лабораторно, среди лиц, снявших инфицированных по данным ИФА клещей (группа риска заражения) в 1–2-й день от момента присасывания. Количественное содержание вируса КЭ в «ИФА-положительных» клещах определяли титрованием биопробой в микрокультуре клеток СПЭВ. Уровень антигена ВКЭ, определяемого в клещах применяемым в исследовании тест-набором для ИФА, находился в прямой зависимости от количества инфекционного вируса (табл. 5.6).

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 получил профилактического введения ИГ.

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, заболело 44 человека (2,94 %). Среди лиц, не получивших профилактического введения препарата, заболеваемость КЭ составила 7,84 %. Таким образом, суммарные данные о заболеваемости КЭ в группе риска в целом подтвердили целесообразность экстренной профилактики с применением гомологичного иммуноглобулина. Средний коэффициент эффективности ИГ среди взрослых составил 62,5 %, то есть заболеваемость среди получивших ИГ была на 62,5 % ниже заболеваемости среди тех, кому не был введен ИГ.

Таблица 5.6

Характеристика иммуноферментных тест-наборов, использованных для обнаружения антигена вируса КЭ в клещах, снятых с людей после присасывания

Уровень антигена ВКЭ в клещах*	Визуальная оценка результатов ИФА	Инструментальная оценка (P/N)**	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

Примечания:

* Исследованы клещи, собранные с растительности.

** Отношение оптической плотности (ОП) субстратно-индикаторного раствора в пробе к ОП субстратно-индикаторного раствора в контроле.

*** КИД₅₀ — 50 %-я культуральная инфицирующая доза (доза вируса, вызывающая накопление вируса в половине микролунок пластиковых планшетов с монослоем клеток СПЭВ).

Данные таблицы 5.6 послужили основанием для разделения общего количества людей, укушенных зараженными клещами, на три условные подгруппы по степени индивидуального риска заражения и, соответственно, заболевания КЭ, соответствовавшей количеству вирусного антигена и инфекционного вируса в присосавшемся переносчике (табл. 5.7).

Результаты изучения частоты и характера проявления инфекции вирусом КЭ на фоне ИГ-профилактики у людей в зависимости от количества возбудителя в присосавшемся клеще представлены на в таблице 5.8 и на рисунке 5.3.

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 манифестных форм КЭ по отношению к инаппарантным формам увеличивается во много раз (см. табл. 5.8).

Таблица 5.7

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

Индивидуальный риск заражения (заболевания)	Взрослые		Дети (до 14 лет)	
	всего покусанных	из них заболело*	всего покусанных	из них заболело*
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 5.8

Проявления инфекции на фоне иммуноглобулинопрофилактики КЭ в зависимости от количества вируса в присосавшихся переносчиках

Уровень АГ ВКЭ в присосавшемся клеще (степень риска заражения)	Проявления инфекции на фоне ИГ-профилактики у покусанных			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

Обнаруженная нами высокая частота инаппарантных форм КЭ согласуется с мнением о том, что у лиц с присасыванием инфици-

рованного клеща достаточно редко возникает острое течение инфекции [Шаповал А.Н., 1980; Погодина В.В. и др., 1986; Леонова Г.Н. и др., 1996, 1997; Борисевич В.Г., Леонова Г.Н., 2002].

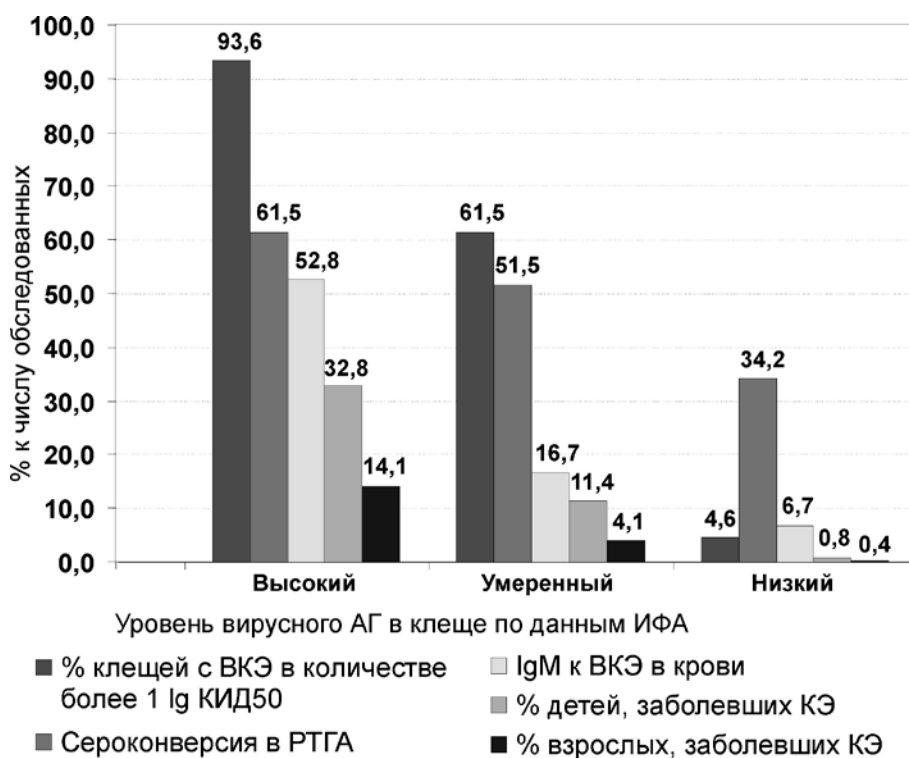


Рис. 5.3. Проявления инфекции на фоне иммуноглобулинопрофилактики КЭ в зависимости от количества вируса в присосавшемся клеще и возраста пострадавших

Случаи скрытого течения инфекции у людей, как и трудности выделения возбудителя из определенной группы переносчиков, содержащих АГ ВКЭ, могут быть связаны, с тем, что содержание вируса в клеще ниже пороговых заражающих доз, или с ослаблением вирулентности возбудителя 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 заражение вирусом КЭ при присасывании клеща оказывает только иммунизирующий эффект. В пользу этого свидетельствуют результаты экспериментальных исследований В.В. Погодиной с соавт. (1986), продемонстрировавших, что исход инфицирования, в определенной мере, зависит от концентрации инокулированного вируса КЭ и его свойств.

Наибольшая частота клинически явных форм КЭ среди лиц, покусанных клещами с высоким содержанием вирусного антигена, 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, статистически значимо чаще ($p < 0,001$), чем у людей, покусанных 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, что может иметь место при репродукции возбудителя в организме. Сероконверсия (по данным РТГА) при отсутствии клиники и антител класса М, по-видимому, в большинстве случаев отражает кратковременность антигенного стимула и/или 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 [Алексеев А.Н., 1993]. Возможно, имеют значение особенности антигенной структуры возбудителя, или особенности иммунной системы отдельных пациентов. 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 вирусологи-

ческого 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 манифестной формы заболевания клещевым энцефалитом (оценивать риск заболевания). Наиболее вероятным является заболевание КЭ людей после присасывания клещей с высоким содержанием вирусного антигена («группа высокого 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) (табл. 5.9).

Таблица 5.9

Частота заболеваний КЭ на фоне ИГ-профилактики среди детей и взрослых в зависимости от количества вируса в присосавшихся переносчиках

Уровень АГ ВКЭ в присосавшемся клеще	Содержание вируса в присосавшихся клещах		Манифестные 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

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 вероятность развития манифестных форм КЭ, несмотря на проведение экстренной иммуноглобулинопрофилактики.

Установлено, что все перечисленные (организованные в исследовании) факторы и их сочетания суммарно оказывают высоко достоверное ($p < 0,001$) влияние на результирующий признак (манифестная форма 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 возникновения 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) наиболее значимо проявляется при высоких заражающих дозах вируса КЭ, особенно у детей, и менее значимо при низких заражающих дозах у взрослых. Иллюстрация влияния количества вируса в присосавшемся клеще на вероятность заболевания взрослых и детей КЭ, несмотря на ИГ-профилактику, представлена выше (см. рис. 5.3 и табл. 5.9).

Очевидно, что риск заболевания тем выше, чем больше вируса в присосавшемся клеще ($p < 0,001$). Частота заболеваний 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.

Заболеваемость детей на фоне ИГ-профилактики КЭ в 2,5–3 раза статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем взрослых, во всех анализируемых группах. Это согласуется с представлением о том, что исход инфицирования определяется не только дозой инокулированного вируса и уровнем пассивного иммунитета, но и факторами специфической и неспецифической защиты макроорганизма. 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. Итоговая доля заболевших из числа получивших

ИГ с титром 1:20 составила 2,8 %, а из числа получивших ИГ с титром 1:80–1:160 — 3,0 % (табл. 5.10).

Таблица 5.10

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 в препаратах иммуноглобулина								
	1:80–1:160			1:20			Итого		
	всего	из них заболело		всего	из них заболело		всего	из них заболело	
		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

Однако дисперсионный анализ показывает, что это справедливо только для взрослых и только при малых заражающих дозах вируса. Иллюстрация влияния специфической активности препарата ИГ и количества вируса в клеще на вероятность заболевания КЭ взрослых на фоне постэкспозиционной профилактики представлена на рисунке 5.4.

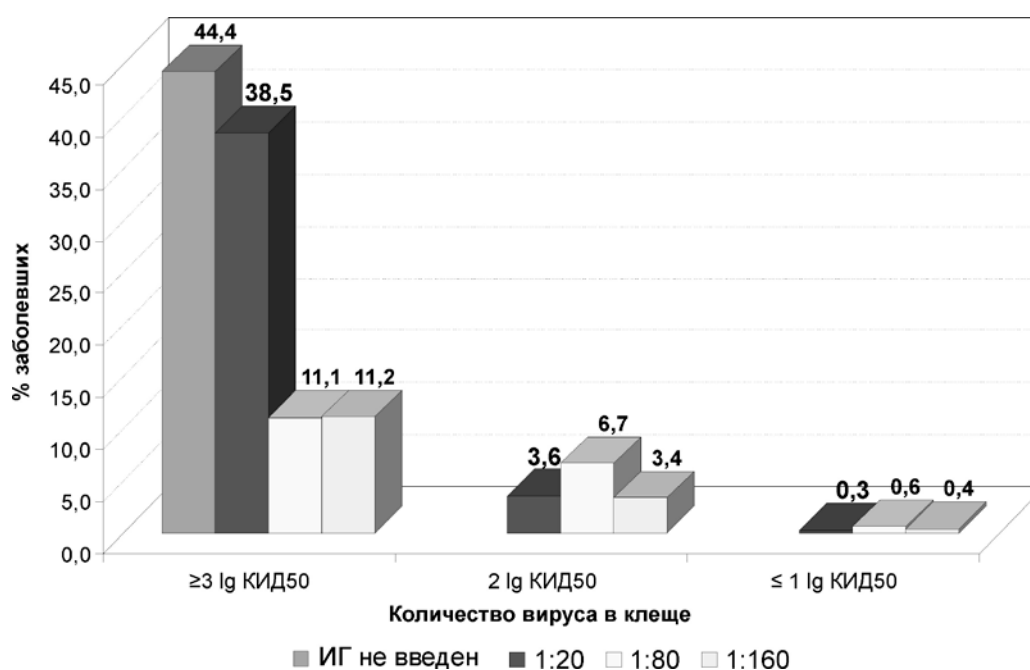


Рис. 5.4. Частота заболеваний КЭ взрослых на фоне серопротекции в зависимости от количества вируса в присосавшемся клеще и титра антигемагглютинирующих антител в препарате ИГ (1:20, 1:80, 1:160)

Частота развития манифестных форм КЭ у взрослых, укушенных клещами с низким содержанием вируса, была одинаковой как среди получивших препарата с титром 1:20, так и среди получивших ИГ с более высоким титром, и составила в среднем 0,36 % (4 из 1108 человек). Возможно, 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 вирусного антигена, 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 гаммаглобулина с титром антигемагглютининов 1:20 и одной дозы препарата с титром 1:80 [Субботина Л.С. и др., 1977; Хлебутина Л.А. и др., 1987]. Однако, как показали наши наблюдения, этот феномен имеет место не во всех случаях. В частности, при укусах клещами с высоким содержанием вируса КЭ выявлена статистически значимая ($p < 0,001$) зависимость частоты развития манифестных форм КЭ от специфической активности препарата иммуноглобулина, введенного после укуса. 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 серопротективную профилактику. Применение препарата ИГ с титром антигемагглютининов 1:80–1:160 позволило снизить удельный вес заболевших КЭ в 3,5 раза (коэффициент эффективности 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 важнейшее значение при высокой заражающей дозе вируса, когда даже удвоенная доза ИГ с титром антигемагглютининов 1:20 практически не оказывает протективного действия. При

укусах клещами, содержащими ≤ 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.

Протективная активность препаратов ИГ у детей, инфицированных высокими дозами вируса, в ещё большей степени, чем у взрослых, зависит от количества специфических антител (рис. 5.5). Препарат с титром 1:160–1:320 у детей оказывал более выраженный защитный эффект, чем ИГ с титром 1:80 (коэффициент защиты 65 % против 50 %). 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 вируса КЭ абсолютно не эффективен у детей.

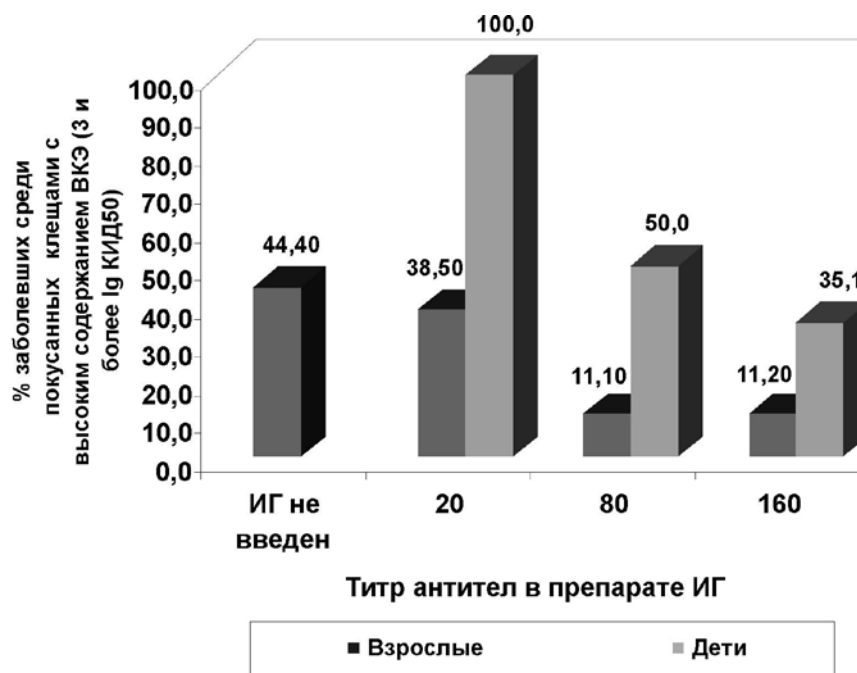


Рис. 5.5. Частота заболеваний КЭ на фоне серопротекции в группе высокого риска в зависимости от возраста пострадавших и титра антигемагглютинирующих антител в препарате (1:20, 1:80, 1:160–1:320)

Если оценивать влияние сроков постэкспозиционного введения ИГ на заболеваемость КЭ, без учета других воздействующих факторов, то создается впечатление, что в пределах первых пяти 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 $4,1 \pm 0,8$ %, в 3–5-й дни — $3,5 \pm 0,7$ %, 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. 5.6).

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 присасывания клеща. При высокой заражающей дозе вируса препарат ИГ с титром антител 1:20 практически не эффективен независимо от сроков введения.

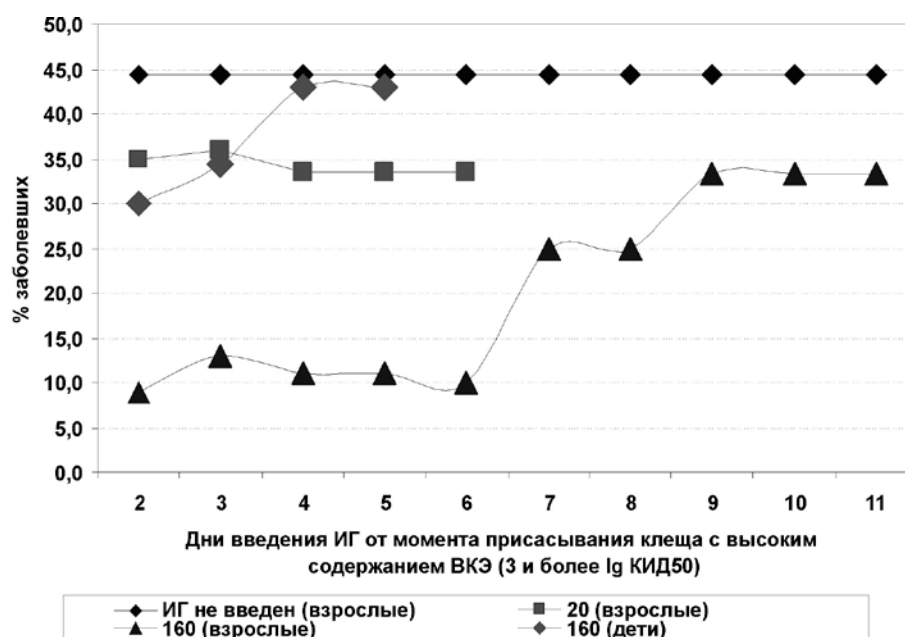


Рис. 5.6. Заболеваемость КЭ на фоне серопротекции в группе высокого риска в зависимости от возраста пострадавших, титра антигемагглютинирующих антител в препарате ИГ (1:20 и 1:160) и сроков его введения

Интересен тот факт, что среди взрослых, укушенных клещами с низким содержанием вирусного антигена, 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 серопротекции, отметим, что, по-видимому, при инокуляции небольших доз вируса имеет значение наиболее быстрое введение антител, которые в данном случае в определенной мере предотвращают диссеминацию возбудителя на уровне репродуктивной вирусемии. В противоположность этому при поступлении высоких доз вируса пассивные антитела, очевидно, неспособны нейтрализовать возбудитель у «входных ворот» инфекции даже в первые дни после заражения и их определенное защитное действие (хотя и более слабое, чем при заражении невысокими дозами вируса) обусловлено другими механизмами. Особые защитные механизмы, по-видимому, включаются и при доэкспозиционном введении ИГ против КЭ, которое, как и постэкспозиционное, рекомендовано для профилактики КЭ. При этом, согласно инструкции по применению препарата, защитное действие проявляется через 24–48 часов и продолжается около 4 недель.

Несмотря на наличие пробелов в современных знаниях о механизмах антителообусловленной противовирусной защиты, сегодня есть все основания считать, что таких механизмов несколько, и они различаются при доэкспозиционном и постэкспозиционном применении. Известно, что антитела специфически подавляют вход вируса в клетку и выход из нее вирусного потомства; могут нейтрализовать вирус самостоятельно и при участии комплемента; тормозят активацию системы комплемента и предотвращают комплемент-опосредованное повреждение тканей; могут стимулировать эндогенный гуморальный и клеточный иммунный ответ, индуцируя долговременные защитные «вакциноподобные эффекты»; содействуют активации Т-клеточных механизмов противовирусной защиты; регулируют продукцию и активность цитокинов; в кооперации с интерферонами способны подавлять репродукцию вируса внутри клеток [Griffin D. et al, 1997; Kreil T.R., Eibl M.M.,

1997; Kreil T.R. et al., 1998; Pierson Th.C., Diamond M.S., 2008; Pelegriin M. et al., 2015]. Считают, что последнее свойство присуще антителам к неструктурным вирусным белкам [Dai L. et al., 2016].

Кроме того, АТ обладают выраженным иммуномодулирующим действием, которое реализуется после взаимодействия молекул антител с различными типами Fc-рецепторов на поверхности иммуноцитов [Albanesi M., Daeron M., 2012; Both L. et al., 2013; Pelegriin M. et al., 2015; Dai L. et al., 2016; Kamath A.V., 2016]. При этом результатом такого взаимодействия может быть не только активация факторов противовирусного иммунитета, но и обратное действие (иммуносупрессия), что зависит от клеточных мишеней, подтипа рецепторов, дозы и специфичности антител относительно структурных и неструктурных вирусных белков, исходного (преморбидного) состояния иммунной системы пациента, а также, от изотипа (субкласса) противовирусных IgG [Albanesi M., Daeron M., 2012; Irani V. et al., 2015].

Нами была изучена целесообразность повторного введения специфического ИГ (по лечебной схеме) для профилактики КЭ у людей, укушенных клещами, содержащими вирус в высоком титре (табл. 5.11, рис. 5.7). Оказалось, что при высокой заражающей дозе вируса, повторное введение ИГ с интервалом в одни сутки для профилактики КЭ не целесообразно, особенно у детей.

Среди взрослых двух- или трехкратное 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 значимое ($p < 0,05$) 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 сенсибилизирующего и иммуномодулирующего действия кумулятивной дозы пассивных антител.

Иммуномодулирующее действие иммуноглобулинов хорошо известно [Климович В.Б., 1998; Аверченков В.М., Палагин И.С., 2004]. О возможном иммунодепрессивном действии пассивной

иммунизации при флавивирусной инфекции свидетельствуют экспериментальные наблюдения разных авторов [Webb H.V. et al., 1968; Sawaer J. et al., 1971; Zlotnic J. et al., 1976; Кветкова Э. А. и др., 1982; Субботина Л.С. и др., 1986].

Таблица 5.11

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 заболело 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.

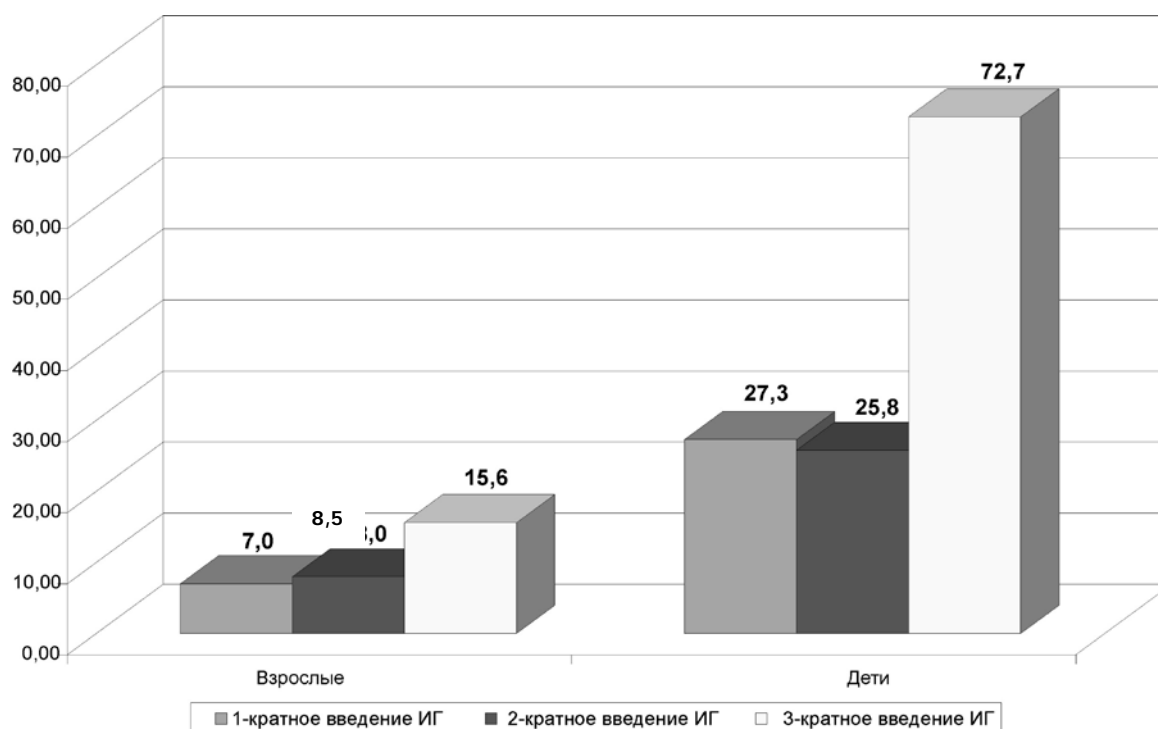


Рис. 5.7. Влияние кратности введения ИГ с титром антигемагглютинирующих антител 1:160–1:320 на частоту заболевания КЭ взрослых и детей в группе высокого риска

Таким образом, анализ заболеваемости КЭ среди людей, укушенных зараженными клещами, показал, что вероятность развития манифестной формы 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. При условии правильного выбора структуры исследования, такой причиной является отсутствие учета вмешивающихся факторов. Из тех, что нами были изучены, важнейшими являются инфицирующая доза вируса и уровень специфической активности препарата ИГ и возраст пациентов. Учитывая неэффективность препаратов с титром антигемагглютининов 1:20 при высоких заражающих дозах вируса и отсутствие в распоряжении практического здравоохранения надёжных экспресс-методов ее определения при присасывании клеща, необходимо для постэкспозиционной профилактики КЭ применять препараты ИГ с титром не менее 1:80 у взрослых и, желательно, более активные — у детей.

Учитывая высокую вероятность того, что механизм противовирусного действия пассивных АТ обусловлен в значительной степени (или преимущественно) их иммуномодулирующим действием, а не простой нейтрализацией, вопрос об оптимальной профилактической дозе препарата ИГ против КЭ остается дискуссионным. В 1999 г. была утверждена новая редакция инструкции по его применению, согласно которой рекомендуемая доза составляет 0,1 мл/кг массы тела вместо принятых ранее 0,05 мл/кг массы. Однако во многих регионах, опираясь на СП 3.1.098–96, в такой дозе (1,0 мл детям до 12 лет, 2,0 мл — с 12 до 16 лет, 3,0 мл — 16 лет и старше) вводили ИГ против КЭ вплоть до введения в действие новых Санитарных правил (июль 2008 г.), обязавших дозировать препарат согласно инструкции по применению. Однако по

нашему мнению, величина дополнительного защитного эффекта, получаемого за счет удвоения дозы, однозначно не определена и требует проведения дополнительных исследований.

Несомненный научный интерес представляет изучение влияния на эффективность ИГ-профилактики молекулярно-генетических особенностей инфицирующих штаммов вируса КЭ, и микстинфицирования, наличия и специфичности антител к неструктурным вирусным белкам и бактериальным патогенам в препаратах ИГ, иммуногенетических особенностей людей, подвергшихся присасыванию клещей.

В качестве заключения к сказанному в данной главе отметим, что препараты гомологичных (человеческих) специфических иммуноглобулинов при правильном применении не только эффективны, но и безопасны. Они разрешены для применения у детей, а по жизненным показаниям — и у беременных и кормящих женщин. В связи с использованием больших объемов препарата (например, 8 мл — человеку массой тела 80 кг) возможны местные реакции, поэтому для предупреждения болезненности в области внутримышечной инъекции рекомендуется распределять дозу на несколько участков тела.

Встречающееся до сих пор мнение о тяжелых осложнениях при использовании ИГ перекочевало в наше время из той поры, когда для профилактики КЭ применяли препарат гетерологичного ИГ из крови лошадей, на который действительно иногда возникали анафилактикоидные реакции. Согласно данным Росздравнадзора (<http://www.roszdravnadzor.ru/>) серьезных побочных реакций на препарат «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита» не зарегистрировано.

Сегодня Россия — единственная страна, в которой производится препарат ИГ для профилактики и лечения КЭ. Прекращение выпуска препарата специфического гипериммунного ИГ в Австрии мотивируют отсутствием потребности в нем [Воробьева М.С. и др., 2007], поскольку около 90 % населения этой страны вакцинировано против данной нейроинфекции [Heinz F.X. et al., 2007]. По мнению Ruzek D. et al. (2019), прекращение выпуска противоклещевого ИГ

Encegam (FSME-Bulin) обусловлено опасениями, связанными с феноменом иммунного усиления инфекции под воздействием антител, несмотря на то, что *in vivo* в экспериментах на мышах это явление никогда не было зарегистрировано после введения специфических антител против КЭ ни до, ни после заражения [Kreil T.R., Eibl M.M., 1997; Baykov I.K., et al., 2014; Ruzek D. et al., 2019]. Примечательно, что после правильного и своевременного введения ИГ против КЭ не было описано клинических случаев утяжеления заболевания [Bröker M., Kollaritsch H., 2008].

Основываясь на растущем числе сообщений об успешном лечении других арбовирусных инфекций, включая японский энцефалит, восточный энцефаломиелит лошадей, лихорадки Западного Нила и чикунгунья, с помощью внутривенных инъекций ИГ в высоких дозах, D. Ruzek et al. (2013) предложили использовать препарат «ИГ человека нормальный для в/в введения», титрованный на содержание АТ против вируса КЭ, для лечения тяжелых случаев этого заболевания [Ruzek D. et al., 2013]. В экспериментах на двух разных линиях нервных клеток человека была подтверждена высокая вируснейтрализующая активность одной из серий препарата ИГ для в/в введения «Октагам» с высоким титром специфических АТ к ВКЭ в ИФА. Защитная эффективность данной серии препарата составила 90 % у мышей, зараженных вирусом КЭ. Показано отсутствие антитело-зависимого усиления инфекционности ВКЭ, как в клеточных культурах, так и у мышей, зараженных ВКЭ, при использовании нейтрализующих или субнейтрализующих доз антител [Elsterova J. et al., 2017]. Авторы заключают, что серии препарата ИГ для в/в введения с высокими титрами АТ к ВКЭ могут быть использованы для постконтактной (постэкспозиционной) профилактики и эффективной терапии первой линии у пациентов с тяжелой формой КЭ.

Сегодня никто в мире не сомневается в эффективности пассивной иммунизации как метода предупреждения и лечения вирусных инфекционных заболеваний. Не случайно препараты антител являются вторым по значимости классом лекарств после

вакцин и наиболее быстро растущим классом средств терапии [Elgundi Z. et al., 2017; Secher T. et al., 2018].

На протяжении последних полутора десятилетий интенсивно развиваются технологии получения поликлональных рекомбинантных человеческих специфических ИГ и моноклональных АТ к различным вирусным патогенам. Обнадеживают данные 2019 г. группы отечественных авторов о химерном антителе ch14D5, сконструированном против гликопротеина вируса КЭ. С использованием панели рекомбинантных фрагментов гликопротеина Е вируса КЭ установлено, что антитело ch14D5 нейтрализует эпитоп, локализованный в домене III между аминокислотными остатками 301 и 359. В эксперименте на животных показано, что протективная активность АТ ch14D5 в отношении Дальневосточного, Сибирского и Европейского подтипов ВКЭ превышает таковую сывороточного противоклещевого иммуноглобулина. Продемонстрировано отсутствие феномена иммунного усиления инфекции, вызванной ВКЭ, при введении субнейтрализующих доз ch14D5 или препарата ИГ *in vivo* [Матвеев А.Л. и др., 2019; Matveev A.L. et al., 2019].

Введение рекомбинантных антител, включая химерные и гуманизированные, могло бы стать возможным подходом для иммунопрофилактики и иммунотерапии КЭ в будущем. Такие сконструированные антитела имеют ряд преимуществ по сравнению с иммуноглобулиновыми препаратами из крови человека, в том числе получение в «бескровных» биотехнологических условиях и стандартизация отношения концентрации белка к нейтрализующей активности в каждой приготовленной партии [Ruzek D. et al., 2019].

Препарат сывороточного иммуноглобулина против КЭ может предотвратить или снизить тяжесть заболевания, но, как и другие препараты, полученные из донорской крови, имеет недостатки, включая ограниченное количество и недостаточную стандартизацию иммунной донорской плазмы и, как следствие, недостаточную стандартизацию препарата; повышенный риск заражения неопределяемыми патогенами. Поэтому разработка новых альтернативных препаратов для экстренной профилактики КЭ весьма актуальна.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ С АКТИВНОСТЬЮ ПРОТИВ ВИРУСА КЭ

В главах 4 и 5 были рассмотрены вопросы применения и оценки эффективности вакцин против КЭ и препаратов специфических иммуноглобулинов, обладающих узконаправленным спектром противовирусного действия. Вместе с тем в научной литературе накапливается все больше данных об изучении возможностей использования для лечения или профилактики КЭ различных препаратов (соединений) с широким спектром противовирусной активности.

В нозологическом указателе электронной базы Реестра лекарственных средств России (РЛС, www.rlsnet.ru, доступ 22.05.2020) по запросу «клещевой энцефалит», наряду с вакцинами и иммуноглобулином против КЭ, появляются названия следующих ЛП: йодантипирин (йодофеназон), ферровир (натрия дезоксирибонуклеат с оксидом железа), панавир (экстракт побегов *Solanum tuberosum*), реальдирон (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный), реаферон-ЕС-липид (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный), рибонуклеаза, ридостин (РНК двуспиральной натриевой соль), циклоферон (меглюмина акридонацетат), ремантадин (римантадина гидрохлорид) и гомеопатические препараты: эргоферон и анаферон. Большинство рекомендовано для лечения больных КЭ. Кроме того, в качестве препарата для комплексной терапии нейровирусных инфекций в РФ зарегистрирован амиксин (тиролон).

Профилактика указана в инструкциях по применению для следующих ЛП: вакцины против КЭ, иммуноглобулин против КЭ, реаферон-ЕС-липид (в комбинации с противоклещевым ИГ), йодантипирин, анаферон, эргоферон и римантадин

(<https://www.vidal.ru/drugs>, доступ 18.05.2020). Вместе с тем, учитывая тяжесть и последствия возможного после присасывания клеща заболевания, а также дефицит ИГ и ограниченные сроки его целесообразного применения (не более 4 дней от момента присасывания), можно понять желание врачей и пациентов использовать те препараты, этиотропная активность которых показана в ограниченных испытаниях или предполагается на основании известных механизмов действия. Не случайно на некоторых интернет-сайтах для населения публикуют рекомендации об использовании для экстренной профилактики таких препаратов, как амиксин, ридостин, циклоферон и арбидол, хотя такое показание отсутствует в инструкции по их применению. Однако следует иметь в виду, что использование лекарств off-label¹ в Российской Федерации не имеет четкой правовой базы и сопряжено с определенными рисками как для пациента, так и для врача, назначившего препарат [Вольская Е.А., 2017, 2018].

Пока еще недостаточно данных, чтобы сделать окончательные выводы об уровне эффективности противовирусных ЛП широкого спектра действия для до- или послеэкспозиционной профилактики КЭ в реальных эпидемиологических условиях. В этой связи следует отметить, что регистрация ЛП, подтверждающая допуск к производству, импорту, продаже и применению по определенным показаниям на территории РФ, не гарантирует наличия высокой эффективности у данного препарата и его преимуществ перед другими ЛП, применяемыми по тем же показаниям.

Для регистрации ЛП необходимо, как минимум, чтобы его действенность и безопасность были продемонстрированы в эксперименте на животных и в клинических испытаниях на однородных группах пациентов, подобранных на основании определенных критериев включения в исследование и исключения из него. Нормативные документы, определяющие порядок проведения дорегистрационных испытаний, не содержат требований по

¹ Офф-лейбл (англ. off-label, от off — за пределами, label — этикетка, инструкция) — использование лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению.

обязательному проведению двойных слепых рандомизированных многоцентровых исследований, очень трудоемких и дорогостоящих. В исследованиях другой структуры вероятность возникновения систематической ошибки значительно больше [Власов В.В., 2001; Флетчер Р. и др., 1998]. Кроме того, сам факт финансирования исследований фармацевтическими компаниями создает предпосылки к определенному субъективизму в трактовке и представлении полученных данных.

Действенность ЛП, определенная в предварительных испытаниях, не всегда соответствует его эффективности в условиях реальной клинической практики, когда пациентов не подбирают искусственным образом на основании критериев включения/исключения в исследование. Поэтому необходимым этапом изучения ЛП является пострегистрационное клиническое исследование (КИ) в целях дополнительного сбора данных о безопасности и эффективности, расширения показаний к применению, а также выявления нежелательных реакций пациентов на данный препарат (Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 с изм. от 13.07.2020). В ходе таких наблюдений выявляют отличия нового препарата от других в данной фармакологической группе, оценивают его эффективность по отношению к аналогам, уже реализуемым на рынке, а также определяют ранее неизвестные побочные эффекты и факторы риска. В результате безопасность и эффективность лекарства могут периодически пересматривать в соответствии с новыми клиническими данными по его применению.

Согласно ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г., для проведения КИ необходимо разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти (Министерства здравоохранения РФ). Контроль за проведением доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований ЛП осуществляет Федеральная служба по контролю в сфере здравоохранения (<https://www.roszdravnadzor.ru>).

Поиск сведений в Государственном реестре лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>) о проведении КИ эффективности и безопасности применения ЛП для

лечения или профилактики КЭ не дал результата. В подавляющем большинстве завершенных КИ была изучена эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов широкого спектра действия для лечения и/или профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций.

С целью изучения доказательств активности официальных¹ ЛП и экспериментальных препаратов (соединений) против вируса КЭ проведен поиск публикаций по этому вопросу в базах данных E-library, PubMed и других доступных источниках. Найдено несколько десятков работ, в которых на лабораторных моделях (культуры клеток, животные) или в ограниченных наблюдениях за пациентами исследована возможность использования тех или иных средств для лечения или профилактики КЭ.

Препараты, в отношении которых одной или несколькими группами авторов была заявлена активность против вируса КЭ, по основному механизму действия можно условно разделить на 2 группы: иммуномодуляторы (*табл. 6.1 в п. 6.1*) и ингибиторы репродукции² вирусов (*табл. 6.3 в п. 6.2*). Условность такого деления объясняется тем, что ряд действующих веществ обладает не только иммуномодулирующим, но и прямым противовирусным действием.

6.1. Иммуномодулирующие препараты: возможности применения для профилактики клещевого энцефалита и проблемы оценки эффективности

Перечень иммуномодуляторов, изучение активности которых в отношении вируса КЭ изложено в доступных научных публикациях, представлен в *таблице 6.1*. Среди всех противовирусных

¹ Официальный ЛП — это препарат, изготавливаемый на фармацевтических предприятиях, имеет указанную дозу, строго определенные компоненты, состав которых внесен в государственную фармакопею.

² Адгезия + проникновение + «раздевание» + репликация + сборка + высвобождение.

средств, рекомендованных для лечения и/или профилактики КЭ, наиболее многочисленна группа интерферонов (ИФН) и их индукторов (ИИФН), обладающих как выраженной иммуномодулирующей активностью, так и прямым противовирусным действием.

Прямая противовирусная активность ИФН обусловлена подавлением практически любого этапа репродукции вирусов посредством вторичных мессенджеров, синтез которых индуцируется в результате прикрепления ИФН к клеточным рецепторам.

Один из основных хорошо описанных универсальных путей действия ИФН при вирусных инфекциях связан с блокированием стадии инициации трансляции и разрушением иРНК вирусов [Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., 2018]. Механизмы иммуномодулирующего действия ИФН чрезвычайно многообразны. Интерфероны как часть цитокиновой системы выполняют важную роль в обеспечении взаимодействия иммуноцитов и регуляции клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа [Ершов Ф.И., Киселев О.И., 2005]. Вместе с тем, тактика применения ИФН, также как ИГ и других иммуотропных ЛС, в конкретных клинических ситуациях требует осторожного подхода и тщательного изучения, поскольку в некоторых случаях эти препараты могут оказывать иммуносупрессивное действие [Леонова Г.Н. и др., 2001].

На современном этапе установлена и доказана роль ИФН в профилактике и терапии значительного числа вирусных инфекций, в первую очередь, наиболее распространенных и социально значимых инфекций, таких как грипп и другие ОРВИ, герпетическая и цитомегаловирусная инфекции, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция [Ершов Ф.И. и Наровлянский А.Н., 2018]. Возможности применения данной группы иммуномодулирующих препаратов для лечения и профилактики КЭ также находятся в зоне внимания исследователей.

В эксперименте С.Я. Логиновой с соавт. (2002) в монослое культуры клеток СПЭВ продемонстрировано полное подавление репродукции вируса комплекса КЭ (ОГЛ) препаратом ИФН-альфа 2b (реальдирон) при введении в культуральную среду в дозе 10^3 – 10^5 ед/мл как до, так и после заражения.

Иммуномодулирующие противовирусные препараты широкого спектра действия с активностью против вируса КЭ

Группа	Название	Литературные источники данных о доклинических и/или ограниченных клинических наблюдениях	Статус препарата / Применение при КЭ согласно www.rlsnet.ru и www.vidal.ru
Интерферон альфа-2b	Реальдирон	Логинова С.Я. и др., 2002	ЛП / Клещевой энцефалит
	Реаферон ЕС, Виферон	Устинова О.Ю., 1996	ЛП / вирусные менингоэнцефалиты (www.rlsnet.ru)
	Реаферон-ЕС-липид и др.	Чуйкова К.И. и др., 2010, 2013; Усова С.В. и др., 2011; Воробьева Н.Н. и др., 2008, 2011, 2012.	ЛП / В составе комплексной терапии при лихорадочной и менингеальной формах КЭ; экстренная профилактика КЭ в комбинации с противоклещевым ИГ
Индукторы ИФН и другие	Тиролон (амиксин)	Hofmann H., Kunz C., 1972; Вильнер Л.М. и др., 1976; Баринский И.Ф. и др., 1984; Орловский В.К. и др., 2000; Логинова С.Я. и др., 2004	ЛП / В составе комплексной терапии нейровирусных инфекций
	Ридостин (рибонуклеат натрия)	Черницына Л.О. и др., 1995, 1998; Баринский И.Ф. и др., 1996, 2012	ЛП / Нет (рег. № ЛС-000381 от 03.08.10 пере-рег. 25.01.2018).
	Ларифан (дсРНК)	Логинова и др., 2002	БАД / Нет
	Полирибонат (натриевая соль высокополимерной РНК)	Баринский И.Ф. и др., 2012	ЛП (вет.) / Нет
	Ферровир (дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс)	Кивисепп Н.А. и др., 2010	ЛП / Клещевой энцефалит — ЗАО «ФП «Техномедсервис» (www.rlsnet.ru); Нет — ИММУННО-ЛЕКС ФЗ, ООО (www.vidal.ru)
	Пептидогликан-160	Баринский И.Ф. и др., 2012	ЭП
	Фоспренил (динатриевая соль фосфата полипренолов)	Ожерелков С.В. и др., 2000; Васильев А.Н. и др., 2008	ЛП (вет.) / Нет
	Панавир (полисахариды побегов <i>Solanum tuberosum</i>)	Лепехин А.В. и др., 2007; Литвин А.А. и др., 2009	ЛП / Клещевой энцефалит

Окончание табл. 6.1

Группа	Название	Литературные источники данных о доклинических и/или ограниченных клинических наблюдениях	Статус препарата / Применение при КЭ согласно www.rlsnet.ru и www.vidal.ru
	Йодантипирин (йодофеназон)	Черницына Л.О. и др., 1995; Яворовская В.Е. и др., 1998; Худoley В.Н. и др., 2008а	ЛП / Клещевой энцефалит (лечение и профилактика у взрослых)
	Циклоферон (меглюмина акридонатацетат)	Галюков И.А., 2009	ЛП / Нейроинфекции (раствор для инъекций)
Другие иммуномодуляторы	Тинростим (комплекс полипептидов из оптических ганглиев кальмара <i>Berryteuthis magister</i>)	Крылова и Леонова, 2016	БАД / Нет
	Анаферон (антитела к гамма-интерферону человека аффинно очищенные, нанесенные на лактозу моногидрат в виде водно-спиртовой смеси с содержанием не более 10-15нг/г активной формы действующего вещества)	Скрипченко Н.В. и др., 2005, 2007	ЛП / Комплексная терапия и профилактика острых и хр. вирусных инфекций, в т. ч. вызванных вирусом КЭ
	Эргоферон (антитела к гамма-интерферону человека, к гистамину, к CD4 аффинно очищенные, наносятся на лактозы моногидрат в виде смеси трех водно-спиртовых разведений субстанции, разведенной соответственно в 10012, 10030 и 10050 раз)	Научных публикаций об изучении действенности ЛП при КЭ не найдено	ЛП / Профилактика и лечение клещевого энцефалита

Примечания:

Согласно Государственному реестру лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>) ни один из препаратов не был изучен в клинических исследованиях, разрешенных Минздравом, в отношении эффективности и безопасности применения для лечения или профилактики КЭ. Активность против вируса КЭ продемонстрирована на лабораторных моделях (культуры клеток, животные) или в ограниченных наблюдениях за пациентами.

ЛП — официальный лекарственный препарат; ЛП (вет) — ветеринарный ЛП; ЛС — лекарственное средство; БАД — биологически активная добавка; ЭП — экспериментальный препарат.

Вместе с тем, на модели острого летального энцефалита у мышей показано, что выживаемость животных при введении реаферона-ЕС (ИФН-альфа 2b) через 1 час после заражения летальными дозами вируса составляет только 5–10 % [Крылова Н.В. и Леонова Г.Н., 2016].

Подавляющее большинство исследований по изучению эффективности использования реаферона-ЕС для лечения или профилактики КЭ у людей были проведены при участии сотрудников предприятия — производителя этого препарата (ЗАО «Вектор-Медика», Новосибирск), что неизбежно ставит вопрос о конфликте интересов. Исключение составляют проведенные в 1990–1995 гг. сотрудниками Пермской ГМА исследования по изучению терапевтической эффективности препаратов альфа-2b-ИФН (реаферона и виферона) у больных острым КЭ (269 чел.), результаты которых обобщены в работе Устиновой О.Ю. (1996). Показано, что включение данных препаратов, наряду с препаратами специфических антител (ИГ, иммунная плазма), в комплексную терапию больных КЭ, сокращает продолжительность и выраженность основных клинических симптомов болезни.

Сотрудниками Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) и ЗАО «Вектор-Медика» в исследованиях с участием 28 больных (16 «опытных» и 12 «контрольных») лихорадочной формой КЭ и 24 больных (12 и 12) менингеальной формой КЭ показано, что «схема лечения, в которую включен реаферон-ЕС-Липинт, отличается большей клинической эффективностью по сравнению с традиционной серотерапией, достоверно сокращая длительность основных клинических симптомов (лихорадочного периода, головной боли, ригидности мышц затылка, пошатывания в позе Ромберга)» [Чуйкова К.И. и др., 2010а, 2010б]. Аналогичные результаты (дословно!) получены в исследованиях на базе краевой клинической инфекционной больницы (г. Пермь), где под наблюдением находились 24 больных (12 и 12) лихорадочной формой и 26 больных (13 и 13) менингеальной формой КЭ [Воробьева Н.Н. и др., 2011].

Из недостатков организации и изложения результатов исследований, кроме малочисленности сравниваемых групп, следует отметить отсутствие описания метода рандомизации пациентов на группы, отсутствие указаний на наличие лабораторной верификации диагноза КЭ. Несмотря на подробное обсуждение общей иммунограммы пациентов, в публикациях нет четких указаний как на начальный уровень вирусспецифических IgM и IgG, так и на динамику его изменения в процессе наблюдения, что не позволяет судить о состоянии специфического гуморального иммунитета к вирусу КЭ у больных, включенных в исследование.

Изучение возможности использования альфа-интерферона для экстренной профилактики КЭ начато в 2004–2007 гг. на базе клинических учреждений гг. Перми, Томска, Новосибирска, Ангарска. На сайте www.lipint.ru опубликованы краткие результаты этих наблюдений, в подавляющем большинстве которых численность «опытных» групп (получавших реаферон) составляла от 7 до 25 человек, а «контрольных» (без реаферона) — от 16 до 25 человек. Наиболее репрезентативные данные представлены в публикации Воробьевой Н.Н. с соавт. в 2008 г. (<http://lipint.ru/reaferon-es-lipint-i-kleshhevoj-entsefalit>), подготовленной без участия сотрудников фирмы-производителя изучаемого препарата (табл. 6.2).

Таблица 6.2

Влияние экстренной профилактики с применением препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» на заболеваемость КЭ среди жителей г. Перми, подвергшихся присасыванию вирусофорных клещей в эпидсезоны 2004–2007 гг. [по Воробьевой Н.Н. с соавт., 2008]

Заболело КЭ	Пациенты, получавшие реаферон-ЕС-липинт (ИФН)		Контрольная группа (не получавшие реаферон-ЕС-липинт) (n = 288)	
	1-я группа (n = 144) ИГ + ИФН	2-я группа (n = 64) ИФН	3-я группа (n = 200) ИГ	4-я группа (n = 88) без профилактики
абс.	2	6	5	26
%	1,39 ± 0,98	9,38 ± 1,25	2,50 ± 1,10	29,55 ± 4,86

В эпидемические сезоны 2004–2007 гг. проведено клиническое наблюдение за 208 пациентами (106 мужчин и 102 женщины) в возрасте

от 16 до 65 лет, невакцинированных против КЭ, обратившихся в краевой центр клещевых инфекций ГУЗ «ККИБ» г. Перми по поводу присасывания вирусофорных клещей. Программа экстренной профилактики КЭ предусматривала назначение курса терапии специфической безинъекционной липосомальной безальбуминовой формы рекомбинантного альфа-2-интерферона — реаферон-ЕС-липинта.

Препарат применяли в дозе 500 тысяч ЕД (1 флакон) 2 раза в сутки за 30 мин до еды перорально в течение 5 дней. Группа из 144 пациентов получала реаферон-ЕС-липинт в комбинации с противоэнцефалитным иммуноглобулином (титр 1/160), вводимым из расчета 0,1 мг/кг массы тела с профилактической целью в первые 48 часов от момента присасывания клеща, а группа из 64 пациентов, принимала реаферон-ЕС-липинт в виде монотерапии, поскольку профилактика противоэнцефалитным ИГ им не проводилась вследствие позднего обращения за медицинской помощью (3 суток и более). В качестве контроля авторы использовали данные о 288 пациентах с присасыванием вирусофорных клещей без профилактического применения реаферон-ЕС-липинта: 200 человек получали противоэнцефалитный иммуноглобулин в виде монотерапии (в первые 48 часов после присасывания клеща) и 88 пациентов — без специфической противовирусной профилактики вследствие позднего периода обращения (см. табл. 6.2). Сравниваемые группы по полу и возрасту были «примерно сопоставимы».

Сравнение удельного веса заболевших КЭ пациентов 1-й группы, получавших комплексную терапию в ранние сроки обращения, и 3-й группы, получивших только ИГ-профилактику, статически значимых различий не выявило, несмотря на тенденцию к снижению развития случаев КЭ у пациентов с комбинированной превентивной терапией.

У пациентов 2-й группы, получавших реаферон-ЕС-липинт в виде монотерапии в поздние сроки обращения, отмечено снижение доли заболевших КЭ в 3 раза по сравнению с 4-й группой пациентов без какой-либо профилактики КЭ ($p < 0,05$).

У пациентов 1-й группы КЭ протекал в виде лихорадочной формы легкой степени тяжести в обоих случаях, тогда как в 3-й группе после проведения серопротекции легкое течение лихорадочной формы было установлено у двоих пациентов, а средней тяжести — у троих. У одного человека наблюдался двухволновый характер развития заболевания.

У больных 2-й группы во всех случаях была верифицирована лихорадочная форма заболевания с легким (3 чел.) и среднетяжелым (3 чел.) течением. Тяжелых форм с развитием менингита и с очаговым поражением нервной системы или не наблюдалось.

В 4-й группе у двоих пациентов была установлена менингеальная форма заболевания, у одного — очаговая с тяжелым и среднетяжелым течением КЭ. Лихорадочная форма зарегистрирована у 23 больных. Среднетяжелое течение заболевания наблюдалось в 76,9 % случаев, тяжелое — в 7,7 %.

Авторы считают, что форма и степень тяжести развившегося заболевания зависит от препарата, избранного для профилактики, а применение реаферона-ЕС-липидов в комбинации с противоэнцефалитным иммуноглобулином обуславливает более легкое течение заболевания. Однако для максимальной объективности суждений по этому вопросу необходимо большее число наблюдений, применение методов рандомизации и «ослепления» при организации исследований, а также полная сопоставимость сравниваемых групп не только по полу и возрасту, но и по заражающей дозе и свойствам вируса, преморбидному состоянию пациентов, наличию грунд-иммунитета и их генетической восприимчивости вирусу КЭ. К сожалению, в цитируемой публикации, как и в более поздних [Усова С.В. и др., 2011; Воробьева Н.Н. и др., 2012; Чуйкова К.И. и др., 2013], нет информации о соблюдении даже той части перечисленных условий, которые доступны на современном уровне развития методов исследования. Более того, в некоторых исследованиях [Чуйкова К.И. и др., 2013] в состав групп наблюдения входила часть пациентов, у которых при первичном обращении

обнаруживали IgG к вирусу КЭ в титрах до 1:200, что создает опасность системной ошибки.

Вместе с тем не вызывает сомнения перспективность применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» как в качестве средства поздней профилактики КЭ, когда введение противоэнцефалитного иммуноглобулина нецелесообразно, так и ранней профилактики при невозможности применения ИГ. Однако для окончательных выводов об уровне эффективности применения данного препарата для экстренной профилактики пока недостаточно данных.

Около двадцати лет в нашей стране для лечения и профилактики различных вирусных инфекций применяют препараты, стимулирующие синтез эндогенных ИФН. Подавляющее большинство ЛС этой группы разработано отечественными учеными. Индукторы ИФН обладают аналогичной экзогенным интерферонам антивирусной и иммуномодулирующей активностью, имея при этом определенные преимущества: ИИФН не антигенны и не вызывают характерных для препаратов ИФН побочных эффектов, способны избирательно активировать синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органов и пр. По способности «включать» синтез ИФН разными иммунocyтaми и в разных органах (мозг, легкие, печень, селезенка и др.) ИИФН заметно отличаются друг от друга, что определяет тактику их использования при различных вариантах патологии. По времени пика продукции ИФН в крови различают индукторы раннего (4–8 часов) и позднего (18–24 часов) ИФН [Романцов М.Г. и др., 2016]. Кроме того, при разработке схем применения ИИФН следует учитывать возможность развития гипореактивности, обусловленной контрольными механизмами продукции ИФН. В течение этой фазы повторное введение того же ИИФН либо не вызывает ответной продукции ИФН, либо она подавлена, что делает последующее введение нецелесообразным [Ершов Ф.И., Киселев О.И., 2005].

Выраженная биологическая активность и полифункциональность ИФН могут быть причиной серьезных побочных эффектов препаратов ИФН и ИИФН, особенно при их использовании в вы-

соких дозах: гриппоподобный синдром, гипо- или гипертензия, кожные сыпи, угнетение кроветворения, диспепсические расстройства, протеинурия, повышение уровня печеночных ферментов, нарушения со стороны периферической нервной системы, судорожный синдром, депрессия, нарушение церебральных функций. Противопоказания и предостережения к применению ИФН и их индукторов включают в себя: беременность и лактацию, детский возраст, заболевания печени, почек и крови, аллергические заболевания [Ершов Ф.И., Киселев О.И., 2005].

Накопленные к настоящему времени данные фундаментальных исследований ИФН и их индукторов, а также результаты клинического применения этой группы препаратов при ряде вирусных и пролиферативных заболеваниях указывают на безусловную перспективность их применения в практике здравоохранения. Вместе с тем, сегодня, как и пятнадцать лет назад, заслуживает внимания мнение авторов, считающих, что эффективность ИИФН для целей экстренной (послеэкспозиционной) профилактики КЭ убедительно не продемонстрирована [Злобин В.И., 2005] и нуждается в изучении [Амосов А. Д., 2006].

В эксперименте показано, что наибольшую защитную способность при экспериментальной флавивирусной инфекции препараты из группы индукторов интерферона, как правило, проявляют при *доэкспозиционном* применении. В случае введения ИИФН после вирусного заражения — эффективность препаратов значительно ниже. Это объясняют подавлением флавивирусами ИФН-обусловленных защитных механизмов. Основным фактором патогенности, по крайней мере, для зоонозных вирусных инфекций, является генетически контролируемая вирусным геномом способность к ингибированию системы ИФН у промежуточных хозяев и человека [Parisien, J.P. et al., 2002; Sullivan, N. et al., 2003].

Процесс индукции ИФН относительно длителен, включая взаимодействие индуктора с рецепторами, накопление кластера рецепторов с лигандом, аккумуляцию сигнала, активацию каскада протеинкиназ, транслокацию транскрипционного активатора в

клеточное ядро, активацию транскрипции генов ИФН, транскрипцию генов, процессинг, транспорт мРНК в цитоплазму, трансляцию, накопление ИФН, секрецию [Ершов Ф.И., Киселев О.И., 2005]. Вирус КЭ перестраивает внутриклеточные мембраны, чтобы предотвратить взаимодействие двухцепочечной РНК, образующейся во время репликации вируса, с рецепторами распознавания цитоплазматического патогена, что задерживает индукцию ИФН приблизительно на 24 часа [Overby A.K. et al., 2010]. Кроме того, снижение образования ИФН под действием ВКЭ обеспечивают и другие механизмы при участии неструктурных белков, например, NS5 [Best S.M. et al., 2005; Werme K. Et al., 2008]. Может быть, поэтому антитела к неструктурным белкам обладают высокой протективной активностью.

Одними из первых индукторов ИФН, для которых в эксперименте было показано наличие активности против вируса КЭ, стали амиксин (тиролон) [Hofmann H., Kunz C., 1972; Вильнер Л.М. и др., 1976; Баринский И.Ф. и др., 1984] и ридостин (рибонуклеат натрия) [Баринский И.Ф. и др., 1996]. В последующие годы защитное действие этих препаратов было подтверждено в эксперименте при доэкспозиционном (доконтактном) применении при арбовирусных и хантавирусных инфекциях. Однократное пероральное введение тиролона мышам за 24 часа или за 4 часа до внутрибрюшинного заражения летальными дозами вируса КЭ обеспечивало защиту 60 и 50 % животных соответственно, тогда как после заражения было бесполезным [Баринский И.Ф. и др., 1984]. Пероральное введение амиксина за 96 часов до заражения и в течение всего инкубационного периода обеспечивало защиту 46–60 % лабораторных животных [Логинова С.Я. и др., 2002, 2004], а подкожное введение ридостина за 4 и 24 часа до заражения — около 60 %. В экспериментах Баринского И.Ф. с соавт. (2012) подкожное применение ридостина за 24 или 4 часа до заражения защищало 60 % животных; введение полирибоната или пептидогликана-160 через 4 часа и 24 часа после заражения вирусом КЭ защищало 20 и 40 % животных соответственно. Авторы

считают эти препараты перспективными для дальнейшего изучения в клинических испытаниях. Однако до сих пор нет публикаций о проведении подобных исследований.

В наблюдениях В.Г. Орловского с соавт. (2000) применение амиксина в комплексной терапии (вместе с противоклещевым ИГ) больных лихорадочной формой КЭ (29 чел.) способствовало более раннему (в среднем на 2 дня) исчезновению ведущих синдромов заболевания.

В ходе изучения эффективности ридостина при лихорадочной и менингеальной формах КЭ, проведенного в 1993–1997 гг., установлено его выраженное влияние на выработку ИФН, увеличение числа активированных Т-лимфоцитов и активированных моноцитов-макрофагов. На клиническое течение КЭ, прежде всего на продолжительность лихорадочного периода, ридостин достоверного влияния не оказывал. Было предложено использовать его только в комплексе с ИГ и РНК-азой. Выявлены противопоказания к применению ридостина — заболевания печени и желудочно-кишечного тракта [Черницына Л.О. и др., 1998; Иерусалимский А.П., 2001].

Изучение эффективности ридостина для экстренной профилактики КЭ было проведено в группе из 26 пациентов, подвергшихся присасыванию инфицированного по данным ИФА клеща. Контрольная группа отсутствовала. Рекомендации к практическому применению даны на том основании, что ни один из 26 человек не заболел [Черницына Л.О. и др., 1998].

С.Я. Логиновой с соавт. (2002) в эксперименте показано, что препарат ларифан, относящийся вместе с ридостином, к группе природных двуспиральных РНК (дсРНК), защищал 65 % инфицированных вирусом ОГЛ мышей от гибели и значительно снижал тяжесть течения инфекционного процесса у кроликов.

Ферровир (дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс) производства ЗАО ФП «Техномедсервис» был включен в стандарты оказания медицинской помощи больным КЭ (утв. Минздравсоцразвития Республики Карелия, еще в 2007 г.) (<https://medi.ru/info/10884/>, доступ 29.05.2020), однако самая ранняя

(и единственная) публикация, которую удалось найти по этому вопросу, датируется 2010-м годом.

В статье Н.А. Кивисепп с соавт. (2010) описано применение препарата «Ферровир» в комплексной терапии больных КЭ. В выводах авторы отмечают, что «Полученные предварительные данные, свидетельствующие о позитивном влиянии ферровира на клиническое течение КЭ и иммунные механизмы защиты организма, позволяют считать целесообразным его использование в комплексной терапии этой нейроинфекции. Препарат ферровир перспективен и для лечения клещевых микст-инфекций, что требует дальнейшего изучения». Интересно, что в описании ферровира, производства ЗАО «ФП «Техномедсервис», на сайте www.rlsnet.ru среди показаний к применению указан клещевой энцефалит, тогда как на сайте www.vidal.ru в описании ферровира, производимого ООО ИММУННОЛЕКС ФЗ, такого показания нет.

На лабораторных моделях (культура клеток СПЭВ и линейные мыши BALB/c) при экспериментальном КЭ показана противовирусная и иммуномодулирующая активность препарата фоспренила из группы полипренилфосфатов [Ожерелков С.В. и др., 2000; Васильев А.Н. и др., 2008]. Фоспренил зарегистрирован в качестве ветеринарного ЛС и в настоящее время используется при различных вирусных инфекциях у животных, но в медицинской практике этот препарат применения не нашел.

Препарат «Панавир» (полисахариды побегов *Solanum tuberosum*) в эксперименте вызывал защиту 33,3 % мышей, инфицированных штаммов «Софьин» вируса КЭ в дозе 5ЛД₅₀/0,2 мл при условии двукратного внутривенного введения по 200 мкг / 0,2 мл через 24 часа и 72 часа после заражения [Литвин А.А. и др., 2009]. А.В. Лепехин с соавт. (2007) в клиническом наблюдении за 78 больными КЭ, получавшими традиционную терапию, и 35 больными КЭ, лечение которых было дополнено внутривенным введением панавира, отмечали на фоне панавира сокращение лихорадочного периода и увеличение в крови числа основных иммунорегуляторных клеток и натуральных киллеров. Согласно ин-

струкции по применению, панавир рекомендован «в составе комплексной терапии для уменьшения вирусной нагрузки и снятия неврологической симптоматики».

К низкомолекулярным индукторам ИФН, наряду с амиксином, относится меглумина акридонат (циклоферон), противовирусное действие которого обусловлено индукцией эндогенных ИФН- α/β и прямым воздействием на репродукцию вируса путем блокирования процесса «одевания» вирусных РНК в капсиды и увеличения дефектных вирусных частиц [Ершов Ф.И. и Тазулахова Э.Б., 2011]. В экспериментах Н.В. Крыловой и Г.Н. Леоновой (2016) на культуре клеток СПЭВ циклоферон ингибировал репродукцию высоковирулентного штамма вируса КЭ на 75 %, а на модели острого летального КЭ у мышей предотвращал смертность 35–45 % инфицированных животных. Н.В. Печенкина и Е.А. Стенько (2017) по результатам клинического наблюдения за 130 больными КЭ (68 получали этиотропную терапию противовирусным ИГ, а 62 пациентам дополнительно в/м вводили циклоферон) пришли к заключению, что применение циклоферона способствует более раннему клиническому выздоровлению, сокращению сроков лечения в стационаре, коррекции иммунологических показателей и предупреждает развитие двухволнового течения.

На моделях экспериментального КЭ Н.В. Крыловой и Г.Н. Леоновой (2016) установлена протективная активность тинростима — комплекса пептидов, выделенных из оптических ганглиев кальмара *Berryteuthis magister*, содержащего 84 % низкомолекулярных пептидов с молекулярной массой от 1 до 12,5 кДа и 16 % свободных аминокислот, представленных, в основном, аспарагиновой, глутаминовой кислотами и лизином. На основе тинростима получена биологически активная добавка к пище «Тинростим-СТ», разрешенная к производству, реализации и применению на территории РФ в 2003 г. [Крылова Н.В., Леонова Г.Н., 2016]. Авторы провели сравнительное изучение противовирусной активности тинростима, реаферона ЕС, циклоферона, йодантипи-

рина и ИГ против КЭ. Все тестируемые препараты в случае применения через 1 час после заражения достоверно подавляли размножение высоковирулентного штамма вируса КЭ в чувствительной культуре клеток СПЭВ: ИГ против КЭ ингибировал репродукцию вируса полностью на 100 %, циклоферон — на 75 %, тиростим, реферон-ЕС и ЙА — на 50–60 %. На модели острого летального КЭ у мышей применение циклоферона или ИГ против КЭ через 1 час после заражения предотвращало смертность 35–45 % инфицированных животных, применение тиростима – 25 %, реферона-ЕС и йодантипирина — 5–10 % животных.

Использование йодантипирина, как и ридостина, для лечения больных острым КЭ, по мнению А.П. Иерусалимского (2001), не оказывает достоверного влияния на продолжительность лихорадочного периода, хотя способствует усилению выработки ИФН, увеличению числа активированных Т-лимфоцитов и моноцитов-макрофагов.

В последнее десятилетие наибольшую активность в продвижении ИИФН на фармацевтическом рынке РФ для экстренной профилактики КЭ проявляли производители йодантипирина (ЙА), разрешенного Фармкомитетом Минздрава РФ к применению в 1996 г. Обобщенные результаты опыта применения ЙА для профилактики КЭ в разных регионах с выводами об отсутствии статистически значимых различий между его эффективностью и эффективностью ИГ опубликованы В.Н. Худолей с соавт. (2008). Однако эта статья не содержит ни принципов распределения пациентов на группы, ни необходимых для достоверных суждений характеристик (пол, возраст, предшествующая вакцинация, наличие грунд-иммунитета к вирусу КЭ, риск заражения, риск заболевания и пр.) сравниваемых групп. В описанном в статье наблюдении по г. Томску численность групп абсолютно несопоставима: количество лиц, принимавших ЙА, как и лиц, не получивших экстренной профилактики, в 24 раза меньше количества пациентов, которым был введен специфический ИГ. Кроме того, очевидно, что число пациентов, получивших ИГ в качестве экстренной про-

филактики (11 196 чел.), представляет собой сумму данных из официальной статистической отчетности за несколько лет. Низкий уровень доказательности результатов оценки эффективности этиотропной профилактики КЭ по данным официальной отчетности (на примере вакцинопрофилактики) подробно обсужден нами выше (п. 4.5).

Постмаркетинговый мониторинг использования ЙА, проведенный в 2001–2007 гг. в г. Санкт-Петербурге, Иркутской и Вологодской областях, результаты которого приведены в статье В.Н. Худолей с соавт. (2008а), также не позволяет дать объективную оценку эффективности данного препарата как средства постэкспозиционной профилактики КЭ, поскольку опирается на данные официальной статистической отчетности, что ведет к нарушению основных принципов доказательности при проведении подобных исследований.

Более подробное изучение качества методологии организации наблюдений и числовых данных использования ЙА проведено по информации, представленной в брошюре, выпущенной в 2009 г. фирмой, производящей ЙА¹. Брошюра содержит описание 4-когортных исследований, проведенных в г. Томске [Зинченко Н.С. с соавт., 1992–1995], г. Санкт-Петербурге [Антыкова Л.П., Шапарь А.О., 2002–2008], в Иркутской области [Кауров П.К., 2001–2003] и г. Иркутске [Данчинова Г.А. с соавт., 2008]. Во всех наблюдениях сопоставляли заболеваемость КЭ среди лиц, получивших после присасывания клеща ЙА (опытная группа) или ИГ (группа сравнения), однако не описаны принципы формирования этих групп. Судя по ссылкам на официальные данные управлений Роспотребнадзора о количестве людей, получивших ИГ или ЙА, в трех из четырех наблюдений группы могли быть сформированы ретроспективно.

Это изначально снижает доказательность результатов, поскольку в ретроспективных наблюдениях, по сравнению с

¹ Эффективность препарата Йодантипирин при инфекциях вирусной этиологии. Томск : Наука, Техника, Медицина, 2009. 84 с.

перспективными, выше опасность неполного выявления членов когорты или, наоборот, зачисление в опытную группу «лишних» людей, которым ЙА был назначен, но они его не принимали и не заболели КЭ, но не благодаря профилактике, а в силу других обстоятельств. Достаточно просто ретроспективно выяснить, сколько пациентов среди заболевших КЭ принимали ЙА. Однако неизвестно, сколько человек среди незаболевших КЭ реально выдержали девятидневную схему его применения по три раза в сутки, поскольку, в отличие от однократного внутримышечного введения ИГ, документальных подтверждений высокой комплаентности пациентов нет. Для получения объективных данных по эффективности пероральных препаратов, применение которых требует многократного приема в течение суток, тем более, если схема приема рассчитана на длительное время, необходимо знать, какая часть испытуемых точно соблюдала назначение врача.

Одной из распространенных причин систематических ошибок является некорректный отбор пациентов, участвующих в исследовании, в результате чего сравниваемые группы оказываются несопоставимыми — неодинаковыми по составу [Власов В.В., 2001]. Систематические ошибки, в отличие от случайных, не поддаются нивелированию методами вариационной статистики. Для их устранения используют организационные методы (рандомизация, «ослепление», стратификация на подгруппы, подбор пар и пр.) [Флетчер Р. и др., 1998, с. 161]. Единственное исследование, в котором использовали рандомизацию, было проведено в Иркутске (Данчинова Г.А. с соавт., 2008). К сожалению, авторы не описали метод, использованный для этой процедуры, и, кроме того, сравниваемые группы были крайне малочисленны (по 53 чел. в каждой). На основании отсутствия заболеваний в обеих группах авторы делают вывод о 100 %-й эффективности йодантипирина и иммуноглобулина против клещевого энцефалита.

Вместе с тем для получения статистически значимых результатов в ходе эпидемиологического испытания сравнительной эффективности двух препаратов необходимая численность контин-

гента должна быть не менее расчетной величины, которая определяется по формуле [Бессмертный Б.С. и Хейфец Л.Б., 1963]:

$$N = \frac{n \cdot \chi^2 \cdot k(1+k) \cdot 10000}{m(1-k)^2},$$

где n — число наблюдаемых групп; χ^2 (хи-квадрат) — величина, отражающая принятый исследователем предельный уровень значимости (если принят достаточным уровень значимости 0,05, то $\chi^2 = 3,84$ по таблицам Фишера); m — ожидаемая минимальная заболеваемость (в показателе на 10000) в контрольной группе; k — предполагаемая величина, указывающая во сколько раз заболеваемость в опытной группе больше или меньше заболеваемости в группе сравнения.

В рассматриваемой работе экстренную профилактику проводили взрослым, пострадавшим от присасывания вирусосодержащего (по данным ИФА) клеща. По нашим данным, в подобном случае минимальная заболеваемость КЭ на фоне ИГ-профилактики составляет около 3 % ($m = 300$ на 10000 чел.). Если принять k , равным 2, то минимальное численность наблюдаемого контингента должна быть 1536 человек (по 768 чел. в каждой группе). Если предположить, что ЙА по эффективности практически не отличается от ИГ ($k = 1,1$ или $k = 0,9$), то объем наблюдений, согласно приведенной формуле, должен быть около 60 000 человек. А если минимальная заболеваемость среди получивших ИГ будет менее 3 %, то численность контингента должна быть еще больше.

В организации других вышеназванных исследований по изучению эффективности ЙА для экстренной профилактики КЭ также существует несколько источников серьезных систематических ошибок. Одна из причин низкого уровня доказательности результатов — несопоставимость (разнородность) групп сравнения по возрасту, численности, преморбидному состоянию здоровья, удельному весу инфицированных вирусом КЭ, уровню иммунной прослойки. Во-первых, ЙА противопоказан детям до 14 лет, поэтому опытная группа сформирована из взрослых, а группа

сравнения — в основном из детей до 14 лет, поскольку взрослым часто отказывают в медицинской помощи в связи с дефицитом ИГ. Вместе с тем заболеваемость КЭ детей, несмотря на ИГ-профилактику, почти в 3 раза выше, чем взрослых.

В публикации Л.П. Антыковой, А.О. Шапарь (Санкт-Петербург, 2002–2008) приведены данные по возрастному составу группы сравнения, что позволяет рассчитать заболеваемость КЭ среди взрослых, получивших ИГП. Этот показатель составил 0,06 % (3 из 4996 чел.) — по-видимому, экстренную профилактику проводили без определения вирусофорности присосавшегося переносчика. Удельный вес заболевших КЭ среди получивших ИА был равен 0,09 % (29 из 31 566 чел.), то есть в 1,5 раза больше, чем среди получивших ИГ-профилактику. Однако для статистической значимости выводов по наличию или отсутствию различий в сравниваемых группах, их численность должна быть равной и составлять не менее 96 000 человек в каждой.

Недостаточный объем наблюдений — это погрешность, характерная для всех анализируемых работ. Кроме того, во всех публикациях, кроме работы Г.А. Данчиновой с соавт., не указано, сколько человек из группы сравнения получили ИГП по результатам обнаружения в присосавшемся клеще вируса КЭ. Поэтому не исключено, что сравниваемые группы могли быть несопоставимы по удельному весу людей, инфицированных вирусом КЭ.

Несопоставимость групп сравнения по преморбидному состоянию здоровья испытуемых связана с тем, что ИА противопоказан не только детям до 14 лет, но и лицам с гиперфункцией щитовидной железы, нарушением функции печени или почек, беременным и кормящим. Препарат ИГ таких противопоказаний не имеет. Таким образом, в группе получивших ИГ могло быть больше людей со сниженной резистентностью организма.

Во всех анализируемых публикациях, кроме публикации Г.А. Данчиновой с соавт. (2008) г. отсутствуют данные, которые позволили бы сопоставить сравниваемые группы по уровню иммунной прослойки. Неизвестно, каков был удельный вес вакци-

нированных против КЭ или латентно иммунизированных в сравнимых группах, сколько было жителей городов, а сколько — жителей районов области. Не исключено, что ЙА получали взрослые, которые отказывались от введения ИГ (или им отказывали), потому, что были вакцинированы против КЭ. Иммунная прослойка среди жителей районов эндемичных областей выше, чем среди жителей городов, так как и объемы вакцинации против КЭ, и условия для латентной иммунизации (более частый контакт с переносчиками) выше. Таким образом, нельзя исключить, что сравниваемые группы были несопоставимы по уровню специфической невосприимчивости к вирусу КЭ.

В двух наблюдениях [Зинченко Н.С. с соавт., Томск, 1992–1995; Кауров П.К., Иркутская область, 2001–2003] в качестве препарата сравнения использовали ИГ с титром антигемагглютининов 1:20–1:40 в дозе 3 мл (менее 0,05 мл/кг массы), называя его при этом специфическим. В данном случае имеет место явная подмена понятий. Очевидно, что использовали препарат «Иммуноглобулин человека нормальный», титрованный к вирусу КЭ в РТГА. Этот препарат в такой дозе никогда не был разрешен для экстренной профилактики КЭ и никогда не имел статуса «Иммуноглобулина против КЭ», в котором титр антигемагглютининов должен быть не менее 1:80. В 1980-х гг. гамма-глобулин с титром 1:20–1:40 в количестве 6 мл (взрослому) применяли для экстренной профилактики КЭ. Однако такой препарат даже в удвоенной дозе не эффективен при высоких заражающих дозах вируса КЭ, а у детей — и при малых заражающих дозах.

Таким образом, в дизайне большинства наблюдений, предшествовавших активному продвижению ЙА на фармацевтическом рынке для использования этого препарата с целью экстренной профилактики КЭ у людей, содержатся высокие риски систематических ошибок, которые были проанализированы в наших публикациях в 2010 г. [Пеньевская Н.А., 2010, 2010а].

В более поздних сообщениях о результатах проспективных исследований эффективности применения ЙА для экстренной

профилактики КЭ [Замятина Е.В. и др., 2010; Лепехин А.В. и др., 2012] следует отметить ряд обстоятельств, снижающих доказательность сделанных авторами выводов:

1) малочисленность сравниваемых групп (суммарное число участников — 100–120 чел., обратившихся за медицинской помощью после укуса клещом);

2) определение риска заражения по обнаружению АГ вируса КЭ в крови методом ИФА, что, по нашему опыту, чревато ложноположительными результатами в связи с содержанием в крови ферментов, вызывающих изменение окраски субстратно-индикаторного раствора;

3) включение в исследование лиц с наличием в крови IgG к вирусу КЭ в титрах не выше 1:100, которые, не являясь защитными, тем не менее свидетельствуют о возможности (при стимуляции вирусом) развития бустер-эффекта, обеспечивающего защиту от заболевания.

В 2013 г производители йодантипирина опубликовали результаты пострегистрационной оценки эффективности применения этого препарата для экстренной профилактики КЭ, основанные на данных официальной статистической отчетности [Дорошенко А.С. и др., 2013]. Неправомерность такого методологического подхода к определению защитной активности препаратов подробно рассмотрена нами на примере вакцинопрофилактики [Пеньевская Н.А. и др., 2018a]. Использование данных официальной статистической отчетности для расчета коэффициента или индекса эффективности приводит к возникновению систематической ошибки отбора из-за невозможности ретроспективного формирования «опытной» и «контрольной» групп, равнозначных по риску заражения и заболевания.

Несмотря на утверждения производителей, сегодня нет оснований считать, что при использовании в первые трое суток после присасывания клеща йодантипирин обладает более высокой протективной активностью в отношении КЭ, чем противоклещевой иммуноглобулин. Тем более что йодантипирин явля-

ется индуктором позднего ИФН. Экспериментально доказано, что максимальная продукция ИФН при пероральном введении йодантипирина мышам в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг наблюдается через 48 часов [Ершов Ф.И., 2006].

Нельзя отрицать, что постэкспозиционное применение ЙА по ряду причин (в т. ч. психологических) оправдано, особенно при позднем обращении пациентов за медицинской помощью, когда введение ИГ уже не эффективно. Вместе с тем, представляется наиболее целесообразным применение ЙА *до возможного заражения*.

Изучение эффективности и безопасности различных схем применения ИФН и ИИФН (до и после заражения) для профилактики КЭ должно быть продолжено.

Одними из немногих разрешенных в РФ препаратов для лечения и профилактики КЭ в РФ являются анаферон и эргоферон (содержащие антитела к гамма-интерферону человека, аффинно очищенные с содержанием не более 10^{-15} нг/г активной формы действующего вещества). По существу, это гомеопатические лекарства, полученные путем последовательных разведений действующего вещества до неопределяемых количеств. Следовательно, механизм противовирусного действия этих препаратов, если таковой имеется, не ясен. Клинические данные представлены единичными открытыми исследованиями, в которых анаферон и иммуноглобулин против КЭ применяли для экстренной профилактики КЭ у детей после укуса клещом.

Первые выводы об эффективности, безопасности и преимуществе анаферона перед противоклещевым ИГ основаны на том, что в группе получивших этот препарат из 8 (!) детей с присасыванием вирусофорного (по данным ИФА) клеща никто не заболел, а из 39 человек, получивших ИГП по поводу присасывания инфицированного вирусом КЭ клеща, заболело 6 человек [Скрипченко Н.В. и др., 2007]. При этом отмечали, что возраст наблюдаемых был от 2 до 17 лет, а анаферон получали привитые, поздно обратившиеся за помощью и отказавшиеся от введения

ИГ. Однако не указан ни возрастной состав «опытной» группы (8 человек!), ни сколько человек в ней было привито против КЭ. В более поздних наблюдениях (2015) с участием нескольких сотен испытуемых допущена та же систематическая ошибка: в «опытную» группу получавших анаферон включены привитые против КЭ дети, а в «контрольную» — не привитые [Skripchenko N.V. et al., 2015].

Качество исследований по анаферону не соответствует современным требованиям по ряду причин, включая неясность механизма действия препарата, нераскрытые конфликты интересов, неприемлемый дизайн исследований, предвзятое назначение когорт, плохой статистический анализ. Указания на эти недостатки [Пеньевская Н.А., 2010а; Dueva E.V., Panchin A.Y., 2017] привели в 2018 г. к отказу журнала PLOS ONE от опубликованного исследования, в котором утверждается наличие противовирусной активности этого препарата [Retraction... The PLOS ONE Editors, 2018; Ruzek D. et al., 2019].

Таким образом, на сегодняшний день разработками отечественных ученых создано достаточное количество иммуномодулирующих противовирусных препаратов широкого спектра действия, перспективных в плане их использования для защиты от заболевания клещевым энцефалитом. Однако их эффективность для постэкспозиционной профилактики КЭ в реальных эпидемиологических условиях пока не подтверждена результатами правильно организованных клинических испытаний.

Для получения доказательных данных об уровне эффективности и безопасности различных схем использования новых препаратов для экстренной профилактики КЭ необходимо проведение серьезных исследований, организованных в соответствии с отечественными и международными стандартами GCP (Good Clinical Practice).

6.2. Ингибиторы репродукции вируса клещевого энцефалита: настоящее и будущее

К ингибиторам репродукции вирусов с прямым противовирусным действием можно отнести препараты, непосредственно¹ подавляющие один или несколько этапов жизненного цикла вируса: адсорбцию на клетке, проникновение в клетку, «раздевание» вирусной нуклеиновой кислоты (депротеинизация), биосинтез вирусных компонентов в клетке, формирование («сборку») вирионов, выход вирионов из клетки. По химической структуре среди ингибиторов репродукции вирусов различают соединения нуклеозидной природы («аномальные» нуклеозиды) и ненуклеозидные соединения (табл. 6.3).

В настоящее время все большее количество исследований посвящено поиску перспективных соединений, способных взаимодействовать с вирусной оболочкой или ингибировать репликацию вируса КЭ путем прямого блокирования вирусной полимеразы или других вирусных ферментов [Ruzek D. et al., 2019].

Наиболее перспективными вирусными мишенями считают такие неструктурные белки, как NS3-сериновая протеаза и NS5-РНК-зависимая РНК-полимераза и, в меньшей степени, структурные гликопротеин Е и белок капсида, неструктурные белки NS4В, NS3-геликаза и NS5-метилтрансфераза [Boldescu V. et al., 2017; Eyer L. et al., 2018].

Соединения нуклеозидной природы

Аналоги нуклеозидов (АН) занимают видное место в поисках эффективных противовирусных средств. Аномальные нуклеозиды представляют собой синтетические химически модифицированные нуклеозиды, которые имитируют свои физиологические аналоги (эндогенные нуклеозиды) и блокируют клеточное деление

¹ В отличие, например, от ИФН, действующих опосредованно: прикрепляясь к клеточным рецепторам, ИФН индуцируют синтез вторичных мессенджеров, которые в свою очередь могут подавлять практически любой этап размножения вирусов (транскрипцию – трансляцию – сборку – выход вирионов потомства) [Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., 2018].

**Ингибиторы репродукции вирусов широкого спектра действия
с активностью против вируса КЭ**

Название	Литературные источники данных о доклинических и/или ограниченных клинических наблюдениях	Статус препарата / Применение при КЭ согласно www.rlsnet.ru и www.vidal.ru
<i>Соединения нуклеозидной природы</i>		
Рибавирин (вирозол)	Логинова С.Я. и др., 2002; Крылова Н.В., Леонова Г.Н., 2016	ЛП / Нет
Триазавирин	Логинова С.Я. и др., 2014, 2015; Тихонова Е.П. и др., 2018	ЛП / Нет
7-деаза-2'- С-метиладенозин (7DCMA)	Eyer L. et al., 2015, 2017б	ЭП
7-деаза-2'- С-этиниладенозин (NITD008)	Lo M.K., et al., 2016	ЭП
N ⁶ - (9-антранилметил) аденозин; N ⁶ - (1-пиренилметил) аденозин; N ⁶ -бензил-5'- О-третиладенозин, N ⁶ -бензил-5'- О- триизопротилсилиладенозин	Orlov A.A. et al., 2017	ЭП
Аналог аденозина BCX4430	Eyer L. et al., 2017 а	ЭП
4'-азидоцитидин (RO-1479) и его арабино-аналог 4'-азидоарацитидин (RO-9187)	Eyer L. et al., 2016	ЭП
Периленилтриазолы (аналоги нуклеозидов, несущие периленовый фрагмент)	Orlov A.A. et al., 2016; Aralov A.V. et al., 2017; Proskurin G.V. et al., 2018	ЭП
<i>Соединения ненуклеозидной природы</i>		
Рибонуклеаза	Иерусалимский А.П. и др., 1967, 1970	ЛП / В составе комплексной терапии КЭ (в сочетании со специфическим ИГ) при тяжелом течении КЭ
Амантадин	Воробьева Н.В. и др., 2008а	ЛП / Нет
Римантадин	Научных публикаций об изучении действенности ЛП при КЭ не найдено	ЛП / профилактика КЭ
Адамантилзамещенные производные 4-амино тетрагидрохиназолина	Sedenkova K.N. et al., 2015	ЭП

Окончание табл. 6.3

Название	Литературные источники данных о доклинических и/или ограниченных клинических наблюдениях	Статус препарата / Применение при КЭ согласно www.rlsnet.ru и www.vidal.ru
Адамантилзамещенные 5-аминоизоксазолы	Vasilenko D.A. et al., 2019	ЭП
Умифеновир (арбидол)	Haviernik J. et al., 2018	ЛП / Нет
Бензавир-2 (2-[4,5-Дифтор-2-(2-фторбензоиламино) - бензоиламино] бензойная кислота)	Gwon Y.D. et al., 2020	ЭП
Селеноорганические соединения (производные циано-тиоацетамида и цианоселено-ацетамида)	Orlov et al., 2018	ЭП
Производные 1,4-дигидропиридина; пиридо [2,1-b][1,3,5]-тиадиазины	Osolodkin D.I. et al., 2013	ЭП
Гистохром (эхинохром А, пентагидроксиэтилнафтохинон)	Крылова Г.В. и др., 2019	ЛП / Нет
Полифенольный комплекс из морских трав семейства <i>Zosteraceae</i> (розмариновая кислота, дисульфат лютеолина, лютеолин)	Крылова Н.В. и др., 2011а, 2011б; Крылова Н.В. и др., 2017	ЭП
Экстракт семян терминалии (<i>Terminalia chebula</i> Retz)	Соловаров И.С. и др., 2017	ЭП
Флавоноиды байкальского шлемника (<i>Scutellaria baicalensis</i>)	Леонова Г.Н. и др., 2019а	ЭП
Фукоиданы (сульфатированные полисахариды) из бурых водорослей <i>Laminaria japonica</i> , <i>Laminaria cichorioides</i> , <i>Fucus evanescens</i> , <i>Costaria costata</i>	Макаренкова И.Д. и др., 2012	ЭП
Экзополисахарид, полученный из морских бактерий <i>Pseudoalteromonas nigrifaciens</i> штамма КММ 156	Смолина Т.П. и др., 2018	ЭП

Примечания: Ни один из препаратов не был изучен в клинических исследованиях, разрешенных Минздравом, в отношении эффективности и безопасности применения для лечения или профилактики КЭ (<https://grls.rosmin-zdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>). Активность против вируса КЭ продемонстрирована на лабораторных моделях (культуры клеток, животные) или в ограниченных наблюдениях за пациентами.

ЛП — официальный лекарственный препарат; ЭП — экспериментальный препарат.

или репликацию вируса за счет нарушения синтеза ДНК / РНК или ингибирования клеточных или вирусных ферментов, участвующих в метаболизме нуклеозидов. Первые противовирусные АН были разработаны в конце 1960-х годов, и в настоящее время существует более 25 одобренных аналогов нуклеозидов, используемых для терапии вирусных инфекций [Eyer L. et al., 2018].

Общий механизм действия большинства аномальных нуклеозидов обусловлен взаимодействием с вирусной полимеразой, что вызывает остановку синтеза вирусных нуклеиновых кислот. Однако существуют и другие механизмы действия. Например, по современным представлениям, у рибавирина их несколько.

Наиболее изученный (и доказанный) механизм действия рибавирина — ингибирование клеточного инозин-монофосфат-дегидрогеназы, одного из ключевых ферментов в синтезе *de novo* пуриновых нуклеотидов. Обратимо связываясь с активным центром фермента, рибавирин-монофосфат блокирует синтез гуанозинтрифосфата (ГМФ). В результате замедляются процессы синтеза нуклеиновых кислот и вообще все клеточные процессы, нуждающиеся в ГМФ как в субстрате, в том числе и репликация вирусного генома. Другие возможные механизмы: непосредственное ингибирование вирусных полимераз; ингибирование ферментов, кэпирующих¹ вирусные мРНК; индукция летального мутагенеза и иммуномодулирующее действие [Hong Z., Cameron C.E., 2002; Raeshuuse J. et al., 2011].

Производные гуанозина. Рибавирин обладает широким спектром действия в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Показано ингибирующее действие рибавирина на репродукцию многих вирусов: вирус Крымско-Конго геморрагической лихорадки, вирус лихорадки долины Рифт, вирус Дхори (вызывает

¹ Кэпирование (capping) [англ. *cap* — шляпка] — модификация 5'-конца мРНК, заключающаяся в образовании у мРНК специальной структуры — кэпа, который способствует эффективному процессингу (превращение первичного транскрипта в зрелую РНК), экспорту мРНК из ядра, ее трансляции и защите от быстрой деградациии. Кэпированные рибавирином мРНК стабильны в клетке, но практически не транслируются в вирусные белки.

тяжелые энцефалиты), вируса Тягиня (сезонные длительные лихорадочные состояния), вирус осповакцины, вирус гриппа А [Константинова И.Д. и др., 2008], вирус лихорадки Западного Нила [Логинова С.Я. и др., 2009], вирус Ласса, респираторно-синцитиальный вирус, вирус гепатита С, вируса Herpes simplex типов 1 и 2, хантавирусы и пр. [Чудинов М.В., 2019]. Согласно инструкции по применению, рибавирин разрешен к использованию при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, гепатите С, инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусами *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов.

Рибавирин часто является первым выбором при поиске ингибиторов репродукции плохо изученных вирусов *in vitro*. За время, прошедшее с момента его синтеза в 1972 г., по крайней мере, 36 видов вирусов из 17 родов были протестированы на чувствительность к рибавирину [Nikitina, A.A., 2019]. Предпринято ряд исследований эффективности рибавирина против вируса КЭ, результаты которых противоречивы.

В экспериментах С.Я. Логиновой с соавт. (2002) рибавирин (виразол) в высоких концентрациях умеренно подавлял репродукцию вируса ОГЛ (вирус комплекса КЭ) в культуре клеток при профилактическом применении (*до заражения*). При внесении рибавирина в культуральную среду после инфицирования не было отмечено значимого подавления репродукции даже при высоких концентрациях препарата. Защита белых мышей от гибели при введении рибавирина (1 раз в день в течение 9 суток) после заражения вирусом ОГЛ составила 25 %.

В 2014 г. Логиновой С.Я. с соавт. продемонстрировано в культуре клеток СПЭВ подавление рибавирином в дозе 100 мкг/мл накопления вируса КЭ на 3,2 lg БОЕ/мл по сравнению с контролем при воздействии через 1 час после инфицирования. Н.В. Крылова и Г.Н. Леонова (2016) подтвердили, что в культуре клеток СПЭВ рибавирин в дозах 125–500 мкг/мл демонстрирует активность против вируса КЭ, которая, однако в экспериментах на животных оказалась очень низкой. Введение этого препарата

перорально мышам в дозе 50 или 100 мг/кг через 1 час после заражения и затем ежедневно в течение 10 дней предотвращало смертность только на 5–10 %. Однако в экспериментах С.Я. Логиновой с соавт. (2015) рибавирин в дозе 20 мг/кг, введенный перорально после заражения через 1 час и затем 1 раз в день в течение 5 дней, защищал от гибели 50 % животных.

По мнению D. Ruzek et al. (2019), использованные в исследованиях *in vitro* концентрации рибавирина следует считать высокими, и это свидетельствует о его низкой терапевтической эффективности.

Eyer et al. (2015, 2016) не наблюдали какого-либо достаточного противовирусного эффекта рибавирина в культуре клеток почки свиньи (*Porcine kidney stable* — PS) и культуре клеток человеческой нейробластомы UKF-NB4. Gwon Y.D. et al. (2020) отмечали десятикратное снижение титра вируса КЭ в культуре клеток Vero B4 в присутствии рибавирина в концентрации 50 мкМ.

Триазавирин (риамиловир) — синтетический аналог основания пуриновых нуклеозидов (гуанозина), создан отечественными учеными и зарегистрирован в 2014 году в РФ для лечения гриппа у взрослых. Активность триазавирина против вируса КЭ в культуре клеток СПЭВ сравнима с рибавирином [Логинова С.Я. и др., 2014]. Пероральное введение триазавирина мышам в дозе 200–400 мг/кг массы животных через 1 час и затем ежедневно в течение 5 суток после заражения вирусом КЭ защищало от гибели 50–55 % животных [Логинова С.Я. и др., 2015]. Клиническое значение таких высоких доз остается под вопросом, поскольку в пересчете на среднюю массу взрослого человека суточная доза составит 12–24 г, а курсовая — 72–144 г.

Относительно недавно на ограниченном контингенте больных (суммарно 73 человека «опытной» и «контрольной» групп) показана возможность применения триазавирина в комплексном лечении больных КЭ [Тихонова Е.П. и др., 2018]. Включение триазавирина в схему лечения лихорадочных форм КЭ сопровождалось уменьшением всех клинических проявлений: в 2,3 раза быстрее

купирована лихорадка, в 1,8 раз — интоксикационный синдром; в 1,7 раза — катаральные явления. Возможно, по мере накопления клинических данных этот препарат и войдет в перечень этиотропных средств для лечения КЭ. Профилактическое его действие еще предстоит изучить.

Производные аденозина. Относительно хорошо изученные ингибиторы вируса КЭ на основе нуклеозидов включают 2'-С-метилзамещенные аналоги, первоначально разработанные для лечения хронического гепатита С. Они подавляют репликацию ВКЭ (штаммы Нург и Neudorfl) как в стабильных клетках почек свиньи (PS), так и в клетках нейробластомы человека (UKF-NB4) при низких микромолярных концентрациях с благоприятными профилями цитотоксичности [Eyer L. et al., 2015, 2016]. Одна из этих молекул, 7-деаза-2'-С-метиладенозин (7DCMA), значительно улучшает исходы заболевания, повышает выживаемость и уменьшает признаки нейроинфекции и вирусных титров в мозге мышей BALB/c, инфицированных смертельной дозой TBEV Нург [Eyer L. et al., 2017 б]. Однако при воздействии 7DCMA на инфицированные вирусом КЭ PS-клетки быстро формируется устойчивость к 2'-С-метилованным нуклеозидным ингибиторам, связанная с сигнатурной мутацией (S603T) в активном сайте вирусной RdRp (РНК-зависимая РНК-полимераза). Биологические свойства этого резистентного варианта вируса проявляются как потеря эффективности репликации в клеточной культуре и заметно сниженная вирулентность для мышей [Eyer L. et al., 2017 б].

Введение этинильного фрагмента в положение С2 'нуклеозида дает 7-деаза-2'-С-этиниладенозин (NITD008), который в нано- и микромолярных концентрациях подавляет репродукцию вируса КЭ в культуре клеток карциномы легкого человека (A549) [Lo M.K. et al., 2016].

Аналог аденозина ВСХ4430 в микромолярных концентрациях подавляет репликацию вируса КЭ в стабильных клетках почек свиньи (PS) [Eyer L. et al., 2017a].

Для нескольких N^6 -замещенных нуклеозидов, таких как N^6 -(9-антранилметил) аденозин, N^6 -(1-пиренилметил) аденозин, N^6 -бензил-5'-*O*-третиладенозин, N^6 -бензил-5'-*O*-триизопротил-силиладенозин, показана способность к ингибированию штамма Абсеттаров вируса КЭ *in vitro* в культуре клеток СПЭВ в микромолярной концентрации [Orlov A.A. et al., 2017]. Среди возможных механизмов действия этих нуклеозидов авторы рассматривают ингибирование проникновения вируса или взаимодействие с неструктурными доменами протеин-5-метилтрансферазы ВКЭ или РНК-зависимой РНК-полимеразой.

Производные цитидина. Важным семейством нуклеозидных ингибиторов являются 4'-азидозамещенные аналоги цитидина, в частности 4'-азидоцитидин (RO-1479) и его арабино-аналог 4'-азидо-арацитидин (RO-9187), эффективность которых против ВКЭ зависит от типа клеток, так как они проявляют противовирусную активность только в клетках PS, но не в клетках нейробластомы UKF-NB4 [Eyer L. et al., 2016].

Периленилтриазолы. Жесткие ингибиторы амфипатического слияния (*rigid amphipathic fusion inhibitors — RAFIs*) первоначально были описаны как аналоги нуклеозидов, несущие периленовый фрагмент [Orlov et al., 2016; Aralov et al., 2017; Proskurin et al., 2018]. Эти соединения ингибируют проникновение оболочечных вирусов в клетку путем механического или фотохимического нарушения функции вирусной оболочки [Colpitts C.C. et al., 2013; Vigant F. et al., 2014]. На сегодняшний день RAFIs считают наиболее эффективными ингибиторами ВКЭ среди всех соединений, протестированных методом уменьшения бляшкообразования в культуре клеток СПЭВ. В наномолярных концентрациях RAFIs эффективно снижают вирусный титр и могут полностью элиминировать дозы вируса до 10^5 БОЕ [Orlov et al., 2016].

Более растворимые аналоги RAFIs демонстрируют более высокую активность против ВКЭ [Proskurin et al., 2018]. Нуклеозидная часть молекулы, по-видимому, не является принципиально важной для противовирусной активности, а отвечает за ее моду-

ляцию [Aralov A.V. et al., 2017; Proskurin G.V. et al., 2018], тогда как замена периленила длинной алкильной цепью снижает активность против ВКЭ [Kozlovskaya L.I. et al., 2018]. Предполагается, что RAFIs имеют низкую цитотоксичность из-за наличия механизмов восстановления клеточных мембран.

Соединения ненуклеозидной природы

Метод лечения КЭ ферментным препаратом — рибонуклеазой (РНК-аза) был предложен А.П. Иерусалимским в 1965 г. Активность РНК-азы против вируса КЭ была доказана экспериментально в культурах тканей и на животных (белые мыши) [Иерусалимский А.П. и др., 1967, 1970]. С разрешения МЗ СССР в очагах КЭ Новосибирской, Свердловской областей и Хабаровского края были проведены широкие клинические испытания с использованием плацебо контролируемого двойного слепого метода, по результатам которых в 1972 г. Фармакологическим комитетом МЗ СССР принято решение рекомендовать РНК-азу для лечения КЭ [Иерусалимский А.П., 2001].

Производные адамантана. В низких концентрациях (< 1 мкг/мл) амантадин (1-адамантамин, противопаркинсонический ЛП) и римантадин (α -метил-1-адамантанметиламин, противогриппозный ЛП) *in vitro* подавляют репродукцию вирусов гриппа А (за исключением гриппа А/Н1N1, Н3N2 и высоко патогенного птичьего Н5N1), а более высоких концентрациях (от 10 до 50 мкг/мл) способны ингибировать и другие оболочечные вирусы: парагриппа, гриппа В, краснухи, денге, Хунин, Ласса, Пичинде, бешенства и вирус африканской чумы свиней. Однако такие высокие концентрации клинически недостижимы и могут быть цитотоксичными *in vitro*. Римантадин обладает рН-зависимой трипаноцидной активностью при концентрациях примерно 1 мкг/мл; амантадин в той же концентрации в сочетании с доксициклином подавляет *Coxiella burnetii*. Амантадин может временно подавлять репликацию вируса гепатита С (ВГС) у людей. Как противогриппозное средство римантадин в несколько раз активнее амантадина [Aoki F.Y., 2015].

В противовирусном действии *амантадина* и *римантадина* различают два зависимых от концентрации механизма. Низкие концентрации подавляют функции ионного канала белка М2 вирусов гриппа А, нарушая процессы «раздевания» и сборки вирионов. Широкий противовирусный спектр действия высоких концентраций объясняют накоплением амантадина и ремантадина в лизосомах и увеличением их рН, что может ингибировать индуцированное вирусом слияние мембран и проникновение вируса в клетку. Амантадин подавляет активность ионного канала экспрессированного белка р7 ВГС при низких концентрациях, что может объяснять его зарегистрированные анти-ВГС эффекты *in vivo* [Aoki F.Y., 2015].

Согласно докладу Центра по контролю и профилактике заболеваний США (2011) около 100 % современных штаммов вируса гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1) устойчивы к действию римантадина, и его назначение более не рекомендуется [Fiore A.E. et al., 2011].

Публикаций о результатах доклинического изучения активности амантадина против вируса КЭ в доступной литературе найти не удалось. О клиническом применении амантадина найдена одна публикация. Н.Н. Воробьева с соавт. (2008а) исследовала эффективность амантадина сульфата (ПК-Мерц) для экстренной профилактики КЭ у пациентов, подвергшихся присасыванию вирусофорного клеща. Амантадин (по 1 табл. 2 раза в сутки в течение 5 дней) получали 24 пациента, из них 13 человек — вместе с противоэнцефалитным ИГ (титр 1/160, 0,1 мл/кг массы тела), введенным в первые 48 часов от момента присасывания клеща, а 11 человек — в виде монотерапии. В «контрольные» группы вошли 148 пациентов с присасыванием вирусофорного клеща, в том числе 84 человека получили специфический ИГ в качестве монотерапии в первые 48 часов от момента присасывания клеща, а 64 пациента были без медикаментозной профилактики вследствие позднего обращения. Авторы констатируют эффективность амантадина в качестве средства поздней профилактики КЭ, когда введение ИГ уже нецелесообразно. Однако доказательность представленных в публикации результатов и выводов, снижают: малая численность

«опытных» групп, отсутствие информации, позволяющей оценить сопоставимость сравниваемых групп по половозрастному составу, риску заражения и риску заболевания.

Публикаций по доклиническому и клиническому изучению ремантадина для экстренной профилактики КЭ найти не удалось ни в базе данных eLibrary.ru, ни в базе PubMed, несмотря на то что профилактика КЭ включена в показания к применению¹.

В настоящее время адамантановую основу используют процессе создания новых соединений, обладающих активностью против вируса КЭ. В 2015 г. синтезирована серия производных 4-аминотетрагидрохиназолина, содержащих алифатические и ароматические заместители, а также адамантановый каркас, и изучена их активность в отношении репродукции вируса клещевого энцефалита. Обнаружено, что девять соединений ингибируют проникновение ВКЭ в клетки, и адамантановая группа важна для противовирусной активности [Sedenkova K.N. et al., 2015].

В 2019 г. опубликованы результаты изучения противовирусной активности серии вновь синтезированных веществ на основе адамантана и изоксазола. Вариации соединений изоксазольного ядра с адамантаном позволили получить два адамантанзамещенных 5-аминоизоксазолов с хорошим терапевтическим индексом и выраженной активностью против вирусов КЭ, ОГЛ и Повассан, доказанной методом снижения бляшкообразования в культуре клеток СПЭВ. В экспериментах по «времени добавления» показано, что противовирусное действие этих соединений реализуется на этапах адсорбции и проникновения вируса в клетку [Vasilenko D.A. et al., 2019].

Относительно недавно появилось сообщение, что умифеновир (арбидол) ингибирует репродукцию вирусов КЭ, Зика и лихорадки Западного Нила в культуре клеток Vero. Однако противовирусное действие арбидола оказалось сильно зависимым от типа клеток и не наблюдалось в инфицированных вирусом стабильных клетках почек свиней (PS), клетках нейробластомы человека (UKF-NB-4) и

¹ https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5064.htm; доступ 06.08.2020 г.; https://www.vidal.ru/drugs/remantadin__113874; доступ 06.08.2020 г.

клетках гепатомы человека (клетки Huh-7) [Naviernik J. et al., 2018]. До настоящего времени не было проведено ни одного исследования на животных или людях, подтверждающего эффективность арбидола против вируса КЭ.

К числу новых перспективных противовирусных соединений следует отнести Бензавир-2 (2-[4,5-Дифтор-2-(2-фтор-бензоиламино)-бензоиламино] бензойная кислота), эффективно ингибирующий *in vitro* репродукцию ДНК-содержащих аденовирусов [Andersson E.K. et al., 2010; Oberg C.T. et al., 2012] и вирусов простого герпеса типа 1 и типа 2 [Strand M. et al., 2012], а также РНК-содержащего вируса лихорадки долины Рифт [Islam M.K. et al., 2018]. В 2020 г. опубликованы результаты изучения противовирусной активности бензавира-2 против шести представителей флавивирусов: Зика, клещевого энцефалита, лихорадки Западного Нила, японского энцефалита, желтой лихорадки, Денге [Gwon Y.D., et al., 2020]. В культуре клеток Vero B4 в присутствии 2,5 мкМ бензавира-2 титры всех названных флавивирусов снижались в 10^3 раз по сравнению с контролем. По предварительным данным, бензавир-2 действует на ранних этапах инфекции. Выяснение точной клеточной мишени и механизма действия бензавира-2 и его эффективности *in vivo* продолжается.

Многообещающая активность против вирусов КЭ, ОГЛ и Повассан обнаружена *in vitro* методом уменьшения бляшкообразования в культуре клеток СПЭВ у селеноорганических соединений [Orlov et al., 2018], производных 1,4-дигидропиридина, пиридо[2,1-b][1,3,5]-тиадиазинов [Osolodkin D.I. et al., 2013].

В экспериментах на культуре клеток СПЭВ показано наличие вирулицидной активности и умеренное вирусингибирующее действие гистохрома в отношении вируса КЭ [Крылова Н.В. и др., 2019]. Гистохром — ЛП с антиоксидантным действием, разрешенный в РФ к применению в офтальмологии при патологии сетчатки, роговицы, стекловидного тела и т. п., представляет собой лекарственную форму эхинохрома А — природного хиноидного пигмента морских ежей.

В качестве потенциальных средств для лечения и профилактики КЭ многие авторы рассматривают комплексы веществ, получаемых из растений или бактерий и проявивших в эксперименте ингибирующее действие в отношении вируса КЭ: полифенольный комплекс из морских трав семейства *Zosteraceae* (розмариновая кислота, дисульфат лютеолина, лютеолин) [Крылова Н.В. и др., 2011а, 2011б; 2017], экстракт семян терминалии (*Terminalia chebula Retz*) [Соловаров И.С. и др., 2017], флавоноиды байкальского шлемника (*Scutellaria baicalensis*) [Леонова Г.Н. и др., 2019], фукоиданы (сульфатированные полисахариды) из бурых водорослей *Laminaria japonica*, *Laminaria cichorioides*, *Fucus evanescens*, *Costaria costata* [Макаренкова И.Д. и др., 2012], экзополисахарид, полученный из морских бактерий *Pseudoalteromonas nigrifaciens* штамма КММ 156 [Смолина Т.П. и др., 2018].

Сегодня поиск эффективных и безопасных ингибиторов репродукции флавивирусов, к которым наряду с вирусом КЭ относятся возбудители многих тяжелых природно-очаговых инфекций, передающихся членистоногими, следует рассматривать в качестве одного из важнейших приоритетов научных исследований в области обеспечения биологической безопасности.

Создание подавляющего большинства ингибиторов репродукции вируса КЭ находится на начальном этапе доклинических исследований, преимущественно, *in vitro*. Необходимо продолжение изучения их эффективности и безопасности на лабораторных животных, а затем в клинических наблюдениях, организованных в соответствии с принципами доказательной медицины, отраженными в законодательных и нормативно-методических документах [ГОСТ Р 53434–2009. «Принципы надлежащей лабораторной практики», ГОСТ Р 52379–2005. «Надлежащая клиническая практика», приказ МЗ РФ «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» № 199 н от 01.04.2016 г.; приказ МЗ РФ «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» № 200 н от 01.04.2016 г., ФЗ № 61 от 12.04.2010 г. с изм. от 13.07.2020 г. «Об обращении лекарственных средств»; Правила

надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11. 2016 г., № 79; Руководство по общим вопросам клинических исследований. Рек. 17 июля 2018 г. № 11 Коллегией Евразийской экономической комиссии].

Несмотря на наличие разрешений к использованию при КЭ целого ряда иммуномодулирующих противовирусных лекарственных средств широкого спектра действия, необходимо дополнительное проведение серьезных исследований для установления степени эффективности и безопасности различных схем их применения для экстренной профилактики КЭ у людей.

Для подавляющего большинства проанализированных публикаций об эффективности ЛП для экстренной профилактики КЭ у людей, характерно наличие в организации исследований недостатков, приводящих к возникновению систематической ошибки отбора, снижающей уровень доказательности полученных результатов, несмотря на их «статистическую достоверность». Статистическая обработка результатов способна нивелировать только случайные ошибки, а при систематических ошибках создает лишь видимость «наукообразия», маскируя дефекты организации исследования.

Высокий уровень доказательности может быть обеспечен только при условии достаточной численности и максимальной сопоставимости сравниваемых групп по риску заражения и риску заболевания. *Риск заражения* зависит от наличия вируса в клеще, а *риск заболевания* — от количества (заражающей дозы) вируса и его вирулентности, восприимчивости к вирусу у пострадавшего, что, в свою очередь, определяется состоянием специфического и неспецифического иммунитета, обусловленного полом, возрастом, генетическими особенностями, наличием хронических заболеваний и стрессовых воздействий и пр. Чем полнее учтены факторы, определяющие риск заражения и риск заболевания, при формировании сравниваемых групп, тем достовернее (доказательнее) результат оценки эффективности изучаемого лекарственного средства.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ЗАЩИТНОЙ СПОСОБНОСТИ ЭТИОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВ КТИ НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

По своему содержанию научно-исследовательские работы по оценке защитной способности ЛП в реальных эпидемиологических условиях относятся к *фармакоэпидемиологическим исследованиям* — ФЭИ (pharmacoepidemiology studies), изучающим с помощью эпидемиологических методов эффективность и безопасность ЛС в реальной клинической практике на уровне популяции или больших групп пациентов, способствуя рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов [Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., 2017]. Поскольку речь идет о ЛП, получивших государственную регистрацию, такие исследования называют *пострегистрационными*. По источнику получаемой информации ФЭИ можно разделить на две категории: описательные и аналитические (*табл. 7.1*).

Таблица 7.1

Классификация фармакоэпидемиологических исследований
[по Белоусову Д.Ю., Чеберда А.Е., 2017, с. 34]

Фармакоэпидемиологические исследования					
Описательные			Аналитические		
Неинтервенционные			Неинтервенционные	Интервенционные	
<i>Описание случая</i>	<i>Описание серии случаев</i>	<i>Экологические</i>	<i>Случай-контроль</i>	<i>Когортные</i>	<i>РКИ</i>

Описательные ФЭИ (описание случая, серии случаев, «экологические» — изучение долговременных тенденций) не используют контрольных групп и могут только генерировать гипотезы, но не проверять их. Такие исследования необходимы для описания структуры потребления ЛС и определения проблем, требующих более пристального изучения.

Аналитические ФЭИ включают два типа исследований: неинтервенционные («случай-контроль», когортные) и интервенционные исследования (рандомизированные клинические исследования — РКИ и когортные). Аналитические исследования сравнивают группу воздействия с контрольной и, как правило планируются с целью проверки какой-либо гипотезы.

В ходе *неинтервенционных* исследований («исследования без вмешательств») данные собирают путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно. В качестве синонимических к термину «неинтервенционные» часто используют определения «наблюдательные» или «обсервационные». При этом пациенту назначается ЛП, имеющий Регистрационное удостоверение (РУ), по разрешенным (указанным в инструкции по применению) показаниям, в рамках существующей лечебной практики. Такое назначение не связано с решением включить пациента в исследование. Применяют рутинные диагностические или мониторинговые процедуры в рамках выбранной терапевтической стратегии [Белюсов Д.Ю., 2017б, с. 24].

Пострегистрационное клиническое исследование, проводимое с целью расширения показаний к применению ЛП (то есть назначают ЛП по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению — *off-label*), относят к *интервенционным КИ*, которые иногда называют IV фазой клинических испытаний [Белюсов Д.Ю., 2017а, с. 20].

Общие требования к организации исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности лекарственных препаратов, изложены в соответствующих законодательных и нормативных документах: Федеральный закон РФ от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ГОСТ Р 52379–2005 от

27.09.2005 г. «Надлежащая клиническая практика», приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 200 н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г., № 79; Руководство по общим вопросам клинических исследований, рек. 17 июля 2018 г. № 11 Коллегией Евразийской экономической комиссии. Вопросы планирования, проведения и интерпретации результатов исследований эффективности и безопасности лекарственных средств в условиях реальной практики отражены в правилах надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований (Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices — GPP) и рекомендациях по надлежащей эпидемиологической практике (Good epidemiological Practice — GEP). Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов рассмотрены в обзорах Е.А. Вольской (2011), Д.Ю. Белоусова и А.Е. Чеберда (2017), С.Ю. Марцевич с соавт. (2016, 2017), Т.А. Гольдиной и Н.И. Суворова (2018).

Уровень требований, предъявляемый к организации аналитических интервенционных исследований, выше, чем для неинтервенционных, однако обязательной методологической основой тех и других является обеспечение максимальной сопоставимости сравниваемых групп пациентов по всем факторам, которые могут оказать влияние на результат, кроме факта применения лекарственного препарата (вмешивающиеся факторы).

Применительно к проблеме этиотропной профилактики КТИ к таким факторам, которые могут исказить (сместить) результат оценки эффективности ЛП, следует отнести разные степени рисков заражения и/или заболевания после присасывания переносчика.

Существовавшие долгое время методологические подходы к организации когортных эпидемиологических исследований по изучению профилактической эффективности антимикробных (в том числе противовирусных) лекарственных средств не учитывали индивидуальных рисков заражения и заболевания лиц в изучаемых контингентах. Тогда как общеизвестен факт, что клинических

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 (или профилактики), 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 химиопрофилактики (например, при менингококковой или туберкулезной инфекции), не известно. Возможно, в том числе потому, что определить дозу возбудителя при воздушно-капельном или фекально-оральном путях заражения в реальной эпидемической обстановке 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, или нуклеиновых кислот) в переносчике, определить градации заражающей дозы: высокая, умеренная, низкая. Соответственно можно говорить о высоком, умеренном и низком индивидуальном риске заражения или заболевания.

В 1986 г. нами была продемонстрирована возможность определения индивидуального риска заражения людей вирусом КЭ по результатам экспресс-индикации антигена возбудителя в присосавшемся переносчике прямым твердофазным вариантом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием экспериментальных серий тест-системы на основе мышинных антител к штамму 4072 [Субботина Л.С. и др., 1986¹; Наволокин О.В. и др., 1989; Пенъевская Н.А., 1989]. Выявление из общего числа «покусанных» людей, наиболее вероятно инфицированных при

¹ Вирусологическое исследование отдельных экземпляров иксодовых клещей с использованием методов микроанализа : метод. рекомендации, утв. МЗ СССР 11.08.1986 г.

присасывании клеща позволило рационально расходовать имеющиеся ресурсы препарата, что значительно облегчило проблему его дефицита. В настоящее время дифференцированный подход к определению показаний к назначению экстренной профилактики КЭ и других ИПК рекомендован Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.11.2015).

Сегодня уже не вызывает сомнения целесообразность индикации возбудителя в присосавшемся клеще перед проведением экстренной профилактики инфекции не только в связи с возможностью экономии и перераспределения ограниченных ресурсов ИГ, но и в связи с уменьшением риска неблагоприятных побочных реакции на применяемые ЛС. Нередкие случаи микст-инфицирования требуют одновременного применения противовирусных и антибактериальных препаратов. Однако любые антибиотики, как и препараты ИГ, ИФН и ИИФН, обладают побочным действием, а вопросы фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия названных групп лекарственных средств, а также характер влияния этого взаимодействия на инфекционный процесс, практически не изучены.

Кроме того, обнаружение возбудителя в присосавшемся клеще позволяет проводить целенаправленный отбор пациентов для изучения защитной способности этиотропных препаратов. Заболевание клещевым энцефалитом — относительно редкое событие, поэтому для получения статистически значимых результатов в ходе эпидемиологических испытаний действенности препаратов, численность контингента должна измеряться десятками тысяч человек. Расчетная численность контингента может быть меньше, если проводить наблюдение в очагах высокой степени эпидемической опасности или, если формировать группы на основании конкретизации индивидуального риска заражения, например, по результатам исследования клеща, снятого после присасывания, методом ИФА. При этом нужно помнить, что понятия *риск заражения* и *риск заболевания* в эпидемиологии имеют различные

значения [Черкасский Б.Л., 2007], а использование ИФА или других экспресс-методов микроанализа для выявления группы риска заражения или заболевания должно иметь свои методологические особенности.

7.1. Принципы применения методов микроанализа для отбора группы лиц высокого индивидуального риска заболевания

Основными характеристиками диагностического теста, который используется для прогнозирования риска развития заболевания, являются чувствительность и специфичность [Флетчер Р. и др., 1998; Власов В.В., 2001]. Чувствительность — вероятность получения положительного результата при наличии риска (истинно положительный результат). Специфичность — вероятность получения отрицательного результата при отсутствии риска (истинно отрицательный результат). Операционные характеристики теста взаимосвязаны. Как правило, при повышении специфичности чувствительность снижается, и появляются ложноотрицательные результаты. Разработчики диагностических тест-систем стараются выбрать такую «точку разделения»¹ (cut-off), которая обеспечивает наилучшее соотношение чувствительности и специфичности. Критерием выбора точки разделения является цель использования тест-системы.

Если использовать ИФА в качестве скринингового теста при оценке риска заражения вирусом КЭ с целью определения показаний к проведению экстренной профилактики, необходимо учитывать следующее: ИФА с использованием коммерческих тест-систем следует рассматривать не как инструмент с заранее заданными чувствительностью и специфичностью, а как инструмент, который может и должен быть настроен. Настройка касается выбора точки

¹ Величина показателя, которая служит границей, отделяющих «здоровых» от «больных» (для клинических тестов), зараженных клещей от незараженных (для тест-систем, используемых в вирусологии).

разделения показателей, характеризующих наличие риска заражения или его отсутствие. Если целью ИФА является не определение вирусофорности клещей, собранных с растительности, а скрининг присосавшихся клещей с целью определения показаний к экстренной профилактике, то основное внимание должно быть уделено опасности получения ложноотрицательного результата, то есть уровню чувствительности теста. Если целью исследования является выявление только тех клещей, из которых методом биопроб наверняка удастся выделить инфекционный вирус, то предпочтению должно быть отдано специфичности теста. Методологические вопросы оценки чувствительности и специфичности диагностических тестов подробно освещены в руководствах по доказательной медицине [Флетчер Р. и др., 1998; Власов В.В., 2001].

Известно, что специфичность и чувствительность ИФА, определяющие его преимущества перед другими методами экспресс-индикации, зависят не только от качества основных ингредиентов тест-систем и свойств твердофазного носителя, но и множества факторов, касающихся условий забора материала, проведения и учета результатов анализа [Mathiesen L.R. et al., 1978; McCullough R.C., 1984; Масыго А.В., 2006; Шаркова, В.Е. и др., 2007]. Все возможные ошибки постановки ИФА и неисправности оборудования перечислить невозможно [Масыго А.В., 2006]. Не менее значимой проблемой, касающейся надежности результатов обнаружения антигена вируса в ИФА, на наш взгляд, является существующая природная генетическая неоднородность возбудителя КЭ. В литературе неоднократно поднимался вопрос о возможности возникновения случаев заболеваний этой нейроинфекцией у вакцинированных из-за различий в антигенных и генетических свойствах штаммов, используемых для приготовления вакцин и циркулирующих на той или иной территории [Вотяков В.И. и др., 2002; Хольцман Х. и др., 2003; Погодина, В.В., 2006; Львов Д.К., Злобин В.И., 2007]. Очевидно, не меньшую актуальность имеет вопрос о влиянии генетической и антигенной неоднородности штаммов вируса КЭ, циркулирующих в различных

природных очагах, на чувствительность коммерческих иммуноферментных тест-наборов (ИФТН), особенно применяемых для индикации вирусного антигена в переносчике или крови пациентов, укушенных клещами, для определения показаний к проведению экстренной профилактики. Об этом свидетельствуют результаты наших исследований и данные других авторов. В частности, С.Ю. Ковалев с соавт. (2007) на основании результатов сравнительного изучения диагностической эффективности ПЦР и некоторых коммерческих ИФА тест-систем делает вывод о низкой чувствительности и специфичности последних и невозможности их использования для выявления вируса КЭ в иксодовых клещах. Материалом для исследования были клещи, снятые с людей после присасывания. При сравнительном изучении вирусофорности иксодовых клещей в Приангарье разными методами оказалось, что из 165 положительных в ИФА суспензий отдельных особей клещей методами биологической пробы на НБМ или культуре клеток удалось выделить только 68 штаммов вируса КЭ ($41,2 \pm 3,8 \%$). При этом из 382 пулов, сформированных из 2892 отрицательных в ИФА суспензий отдельных экземпляров клещей, выделено 62 штамма вируса КЭ.

Результаты этих исследований стали основанием для вывода о том, что широко применяемый при скрининговых исследованиях клещей, как в природных очагах КЭ, так и в центрах профилактики «клещевых» инфекций метод ИФА не позволяет корректно оценивать их вирусофорность, поэтому существует необходимость включения в экспресс-диагностику КЭ в центрах профилактики дополнительных методов [Титенко А.М. и др., 2004; Андаев Е. И., 2009]. Г.Н. Леонова (2019) рекомендует для определения зараженности клещей, снятых с людей после присасывания, проводить исследование сразу одновременно в ИФА и ПЦР и только при наличии положительных результатов в обоих тестах считать реальным риск заражения человека вирусом КЭ.

Метод ПЦР в последние годы широко используется для индикации вируса КЭ в клещах. Сравнительная эффективность де-

текции вируса КЭ в иксодовых клещах с использованием современных коммерческих тест-наборов для ИФА и ПЦР стала предметом исследований ряда авторов [Белова О.А. и др., 2014; Холодилов И.С. и др., 2014; Леонова Г.Н., 2019].

При изучении специфичности методов И.С. Холодиловым с соавт. (2014) в работе с экспериментально инфицированными иксодовыми клещами показано, что ИФА-тест-набор «ВекторВКЭ-антиген» (ЗАО «Вектор-Бест») выявлял три основных генотипа ВКЭ: вирус ОГЛ, вирус Лангат и вирус шотландского энцефаломииелита овец (ШЭО), — но в разных концентрациях. Коммерческий набор для ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) (ИнтерЛабСервис, АмплиСенс*ТВЕV) выявлял три генотипа ВКЭ и ШЭО. Иными словами, ИФА может давать перекрестную реакцию с бóльшим количеством вирусов серокомплекса КЭ, чем ПЦР. Кроме того, установлено, что одной из причин ложноположительных реакций при проведении ИФА может быть неспецифическое взаимодействие с микроорганизмами, обитающими в клещах.

О.А. Беловой с соавт. (2014) отмечена зависимость чувствительности ИФА от субтипа ВКЭ, значительно меньшая чувствительность ИФА по сравнению с ПЦР-РВ, а также зависимость операционных характеристик ИФА от условий проведения анализа. Метод ПЦР-РВ продемонстрировал 100 %-ю чувствительность при анализе клещей с титром вируса 2 IgБОЕ/клещ и более, тогда как чувствительность ИФА «ВекторВКЭ-антиген» была около 50 % при титрах ВКЭ 3-4 IgБОЕ/клещ.

По данным Г.Н. Леоновой (2019), эффективность выявления слабопатогенного штамма ВКЭ в ПЦР выше по сравнению с ИФА в 10 раз, а для высокопатогенного штамма — в 5000 раз. Вместе с тем при изучении вирусофорности клещей нередко положительные в ИФА пробы оказываются отрицательными в ПЦР. Несовпадения результатов ИФА и ПЦР Г.Н. Леонова (2019) объясняет различиями выявляемого субстрата: положительный результат ИФА отражает присутствие антигена оболочечного белка Е вируса КЭ, а положительный результат ПЦР — обнаружение участка

гена NS1. По мнению автора, только сочетание положительных результатов обоих тестов указывает на выявление вируса в концентрации, которая может обеспечить его активную репликацию. Выделить в биопробе полноценный инфекционный вирус, реально представляющий опасность, удавалось только при совпадении положительных результатов ИФА и ПЦР, когда количество вируса более $1 \log \text{TCID}_{50}/\text{мл}$.

В связи с вышеизложенным перед организацией эпидемиологического изучения протективной активности средств этиотропной профилактики КЭ (или другой ИПК) на основе выделения группы высокого индивидуального риска заболевания абсолютно необходимо испытание чувствительности тест-наборов для ИФА или ПЦР непосредственно на материале из природного очага КЭ, в котором предполагается проведение исследований. Внутренние контроли (ОП К+ и ОП К-) коммерческих тест-систем для ИФА далеко не всегда в достаточной мере отражают их чувствительность и специфичность [Масяго А.В., 2006]. Поскольку панели стандартных образцов антигенных вариантов вируса КЭ недоступны, целесообразно провести изучение диагностических характеристик нескольких серий тест-систем в сравнении с классическим методом биопроб на чувствительных объектах (например, новорожденных белых мышах или культуре клеток). В дальнейшем нужно использовать только испытанные серии тест-наборов, так как разные серии одного и того же производителя могут отличаться по методикам подготовки реактивов и протоколам реакции. Это обстоятельство объясняют постоянным совершенствованием ИФА [Масяго А.В., 2006]. Вместе с тем малейшие нарушения протокола ИФА могут существенно снизить выявляемость слабopоложительных образцов, то есть привести к ложноотрицательным результатам.

Нами перед организацией исследований по выявлению группы высокого индивидуального риска заболевания клещевым энцефалитом были испытаны три экспериментальные серии тест-наборов для ИФА на основе мышинных антител к штамму 4072 ВКЭ. Две серии (№ 1 и № 2) позволяли выявлять АГ вируса КЭ

в коммерческом диагностикуме для РТГА в титре 1:12 800. При этом среднее отношение P/N^1 для АГ в разведении 1:100 составило $44,3 \pm 1,9$. Тест-набор № 3 в связи с низким качеством твердой фазы, обеспечивал меньшую чувствительность и воспроизводимость ИФА: титр контрольного АГ варьировал от 1:800 до 1:6400, составляя в среднем 1:3440, при величине P/N для разведения 1:100, равной $10,1 \pm 2,5$.

В ходе сравнительного изучения спонтанной зараженности отдельных экземпляров иксодовых клещей с помощью ИФА и метода биопроб установлена высокая надежность экспресс-индикации при использовании тест-наборов № 1 и № 2: ни в одном из 194 отрицательных, по данным ИФА, образцов при заражении новорожденных белых мышей (НБМ) или клеток СПЭВ не был обнаружен инфекционный вирус. Тест-набор № 3 характеризовался меньшей надежностью: из 151 пробы, отрицательной в ИФА, в одном случае вирус КЭ выделен при первичном заражении культуры клеток СПЭВ, во втором — в «слепом» пассаже на белых мышах. Меньшая чувствительность последнего тест-набора проявлялась и в том, что средняя величина P/N для положительных в ИФА образцов клещей составляла $7,7 \pm 1,0$, тогда как при использовании тест-наборов № 1 и № 2 — $24,4 \pm 3,9$. Последние использовали в дальнейших исследованиях по изучению диагностических возможностей ИФА в плане прогнозирования вероятности заражения и заболевания людей, укушенных вирусофорными клещами. Характеристика серий иммуноферментных тест-наборов, использованных для обнаружения антигена возбудителя КЭ в клещах, снятых с людей после присасывания, в сравнении с методом биопроб представлена в *таблице 5.6, с. 178*.

Высокая надежность выбранных нами тест-наборов для оценки индивидуального риска заражения в дальнейшем была подтверждена тем, что процент заболевших КЭ из числа лиц, укушенных клещами, не инфицированными по данным ИФА, за период

¹ P/N — отношение оптической плотности исследуемой пробы к оптической плотности отрицательного контроля.

наблюдения составил $0,04 \pm 0,01$ %. Более высокие показатели заболеваемости в «ИФА-отрицательной» группе (0,2–0,3 %), о которых сообщают литературные и официальные¹ источники [Жукова Н.Г. и др., 2002], свидетельствуют о недостаточной чувствительности применяемых коммерческих тест-систем и подтверждают необходимость изучения их характеристик в конкретных эпидемиологических условиях.

Одним из факторов, влияющих на достоверность оценки риска заражения или заболевания, является состояние образцов присосавшихся клещей, доставленных на исследование. В нашем наблюдении образцы клещей отличались как по степени сохранности (живые, павшие, высушенные, части клеща), так и по степени напитанности. Большая часть клещей (76,3 %) была снята на 1–2-й день после присасывания. Такие клещи при осмотре выглядели голодными (не напивавшиеся особи). Около 8 % проб было представлено отдельными частями клещей, разорванных при неумелом удалении. Кроме того, в ряде случаев (4,2 %) были доставлены по 2 и более клеща, снятых с одного человека, а также самцы (1 %) и нимфы (0,2 %) иксодовых клещей.

Около 15,8 % составляли особи разной степени напитанности. Длительность присасывания клещей определяли на основании сведений, полученных от пострадавших о времени посещения природного очага с учетом размеров клеща, снятого после присасывания. При осмотре слабо напивавшихся клещей, снятых через 2–3 суток, отмечалось незначительное увеличение их размеров, по сравнению с голодными: примерно в 1,5 раза. Объем клещей, снятых через 4 суток, составляли около половины максимально возможных размеров напивавшихся самок. Клещи, снятые позже, чем через 4 суток после присасывания, по размерам приближались к полному насыщению. В дальнейшем, по ходу изложения материала

¹ О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области : государственные доклады за 2005–2009 гг. URL : http://70.rospotrebnadzor.ru/documents/regional/gos_doklad/.

ла, особи, снятые на 4-е сутки и позже, будут обозначены как «напитавшиеся клещи».

Данные литературы свидетельствуют, что уже в процессе кровососания в зараженных клещах происходит усиление репродукции вируса КЭ [Benda R., 1958; Кондрашева З.Н., 1975; Коренберг Э.И., Пчелкина А.А., 1984]. Поэтому, с целью определения особенностей оценки риска заболевания по результатам исследования в ИФА полунапитавшихся клещей проведено сравнительное изучение содержания вируса в самках разной степени напитанности, а также частоты развития КЭ у людей, снявших клещей в разные сроки от момента присасывания.

Установлено, что по мере насыщения клещей происходит увеличение числа особей, содержащих пороговые для выявления в ИФА дозы вирусного антигена (9,7 % среди ненапитавшихся клещей, 14,0 % среди слабо напавшихся клещей, 34,7 % среди клещей, питавшихся 4 и более суток). Кроме того, увеличивается доля особей, содержащих инфекционный вирус в дозе, достаточной для обнаружения методом биопроб: 1,9 % (12 из 628 особей) среди ненапитавшихся клещей; 2,3 % (1 из 43) среди слабо напавшихся клещей; 2,7 % (2 из 75 особей) среди питавшихся 4 суток и более. При этом в течение 5–6 суток кровососания увеличение количества антигена опережает рост инфекционной активности. Так из содержащих антиген ненапитавшихся клещей инфекционный вирус выделен в 19,7 % случаев, из слабонапитавшихся клещей — в 16,7 % случаев, из напавшихся — только в 2,7 % случаев [Пеньевская Н.А., 1989]. Более медленное увеличение инфекционной активности по сравнению с антигенной связано с особенностями морфогенеза вируса в клетках переносчика. Необходимость определенного времени для «дозревания» вируса в напавшихся клещах отмечена многими авторами [Бурлаков С.А., 1975; Мишалева Н.П., Вотяков В.И., 1982; Алексеев А.Н., 1993].

Данный феномен был подтвержден при сравнительном анализе заболеваемости КЭ людей, снявших клещей в разные сроки от момента присасывания: 1-е сутки, 2–3-и сутки, 4-е сутки и позднее.

Оказалось, что при обнаружении антигена вируса КЭ в ненапитавшемся клеще, вероятность заболевания была статистически значимо ($F = 5,4$; $p < 0,05$) в 2 раза выше, чем при обнаружении антигена вируса КЭ в питавшемся клеще (3,5 и 1,8 % соответственно).

В целом, процент заболевших КЭ в пересчете на общее число укушенных с увеличением длительности питания клещей до 4 суток и более вырос с 0,4 до 0,7 % ($F = 4,5$; $p < 0,05$), что, учитывая выше изложенное, объясняется не увеличением инфицирующей дозы, а поздним введением ИГ относительно момента присасывания клеща. Известно, что вирус КЭ впрыскивается хозяину в первые секунды присасывания и депонируется в его коже в первые же минуты выделения в ранку первых порций цементобразующей слюны. Количество вируса в цементной пробке уже в первые часы после прикрепления клеща становится сравнимым с таковым во всем его теле [Алексеев А.Н., 1993]. Богатство цемента зрелыми вирионами, сформировавшимися еще до начала питания [Стефуткина Л.Ф., 1989], обеспечивает начало инфекционного процесса сразу же, как клещ начал питание. Удаление клеща из кожи с сохранением в ней цементного конуса не препятствует началу инфекционного процесса.

Таким образом, в случае проведения экстренной профилактики КЭ у пациента, снявшего клеща только через несколько суток после присасывания, эффективность ее будет заведомо ниже, чем у человека, обратившегося в первые сутки от момента укуса клещом. Это необходимо учитывать при формировании когорты для изучения эффективности средств этиотропной профилактики.

Проведено сравнительное изучение эффективности экспресс-индикации антигена вируса КЭ в клещах, снятых после присасывания, в зависимости от сохранности исследуемых образцов. Установлено, что при исследовании высушенных экземпляров членистоногих, а также частей от клещей, наблюдается достоверное ($p < 0,01$) снижение процента положительных в ИФА находок в 1,4–1,5 раза. Это свидетельствует о том, что перед началом эпидемического сезона необходимо проведение широкой санитарно-

просветительной работы среди населения о правилах доставки клеща на исследование и о приемах удаления клеща, исключая травматизацию последнего. Кроме того, снижение чувствительности ИФА при исследовании высушенных экземпляров присосавшихся клещей, необходимо обязательно учитывать при определении показаний к назначению экстренной профилактики и отборе группы лиц высокого индивидуального риска заболевания.

С целью определения различий в степени риска заражения людей, укушенных клещами разного пола, проведено сравнительное изучение содержания вируса КЭ в самках и самцах иксодовых клещей, собранных в природном очаге, а также частоты развития КЭ у людей в зависимости от пола присосавшегося клеща и содержания в нем вирусного антигена. Методом биопроб не установлено существенных различий между самцами и самками по удельному весу вирусосодержащих особей ($2,9 \pm 0,6 \%$ и $2,4 \pm 0,6 \%$ соответственно). Вместе с тем при использовании ИФА для индикации вируса КЭ в голодных клещах, собранных с растительности, обнаружены значимые ($p < 0,05$) различия между самцами и самками по числу антигеносодержащих особей ($7,5 \pm 1,0 \%$ и $12,0 \pm 1,1 \%$ соответственно). Из самцов, содержащих АГ вируса КЭ, вирус удавалось выделить в два раза чаще, чем из АГ-содержащих самок ($38,7 \pm 5,6 \%$ и $19,8 \pm 4,6 \%$ соответственно) [Пеньевская Н.А., 1989].

Анализ частоты развития КЭ среди людей, подвергшихся нападению инфицированных по данным ИФА клещей, показал, что заболеваемость КЭ после укусов зараженными самцами была в 4,5 раза статистически значимо ($p < 0,01$) выше, чем после укусов зараженными самками ($15,8 \pm 4,3 \%$ и $3,5 \pm 0,5 \%$ соответственно), несмотря на то, что титры вируса в особях обоего пола статистически не различались ($3,1 \pm 0,2 \lg \text{КИД}_{50}$ и $2,6 \pm 0,2 \lg \text{КИД}_{50}$) [Пеньевская Н.А., 1989]. Это можно объяснить, исходя из данных А.Н. Алексеева (1993) о том, что слюнные железы самцов иксодовых клещей обладают большими адьювантными свойствами в отношении вируса КЭ, чем субстрат слюнных желез самок.

Таким образом, риск заболеваний КЭ после укусов инфицированными самцами в несколько раз выше, чем при присасывании инфицированных самок, хотя сам факт обнаружения присосавшегося самца крайне редок (в нашем наблюдении — 1 % из всех случаев присасывания клещей). Кратковременность периода кровососания у самцов может быть причиной того, что люди не замечают контакта с переносчиком. Это объясняет нередкие случаи заболеваний КЭ у людей, отрицающих укус клещом.

7.2. Организационные вопросы изучения защитной способности этиотропных лекарственных препаратов против КТИ на основе выявления групп риска заражения и заболевания в реальных эпидемиологических условиях

Изучение защитной способности этиотропных препаратов против КТИ наиболее целесообразно проводить на территориях высокой степени эпидемической опасности.

Организация экстренной профилактики КЭ (и др. КТИ) на основе оценки индивидуального риска заражения людей, контактировавших с клещами, предполагает реализацию комплекса мероприятий, направленных на обеспечение своевременного и наиболее полного охвата лиц, подвергшихся присасыванию зараженных вирусом КЭ (или другим возбудителями КТИ) клещей. К мероприятиям такого рода относятся: санитарное просвещение; прием лиц, укушенных клещами, и исследование переносчиков в ИФА и/или ПЦР; проведение экстренной серопротекции или химиопротекции. Для оповещения населения города о месте нахождения диагностического пункта, куда необходимо обращаться с целью исследования присосавшихся клещей, и о правилах доставки клещей в лабораторию необходимо широкое использование средств массовой информации: телевидение, радио,

печать, а также интернет-ресурсы: социальные сети, мессенджеры и пр.¹.

Диагностические пункты должны быть развернуты на базе учреждений, имеющих соответствующее разрешение на работу с возбудителями инфекций, передающихся клещами. Работа должна осуществляться в три смены. Особое внимание при организации исследований по изучению протективной активности препаратов следует уделить длительности временного периода от момента обращения человека в диагностический пункт до выдачи результата анализа и направления на профилактику. Принципиально важными являются несколько аспектов. *Во-первых*, заражение вирусом КЭ происходит в первые секунды присасывания клеща. *Во-вторых*, очень незначительное число людей обращаются в первые часы после укуса клещом. Как правило, от момента инфицирования до обращения проходит не менее 8 часов, часто около 15–20 часов. В нашем наблюдении наибольшее число обращений отмечалось после 20.00 по выходным и праздничным дням. Многие, вернувшись с дачного участка в воскресенье вечером, обращались в диагностический пункт только в понедельник. *В-третьих*, эффективность экстренной профилактики тем ниже, чем больше времени прошло после момента инфицирования (присасывания

¹ Первый в истории эпидемиологии диагностический пункт по исследованию зараженности клещей, снятых с людей после присасывания, был развернут с целью определения показаний к экстренной профилактике в 1986–1987 гг. на базе вирусологической лаборатории Пермской областной СЭС, а в 1988 г. — в помещении базовой бактериологической лаборатории городской СЭС г. Перми. Работа осуществлялась в 2 смены без выходных дней с 8.00 до 22.00 в течение всего эпидсезона (конец апреля – август включительно). В каждую смену работали бригады в составе 1 врача, 1-2 лаборанта, 1-2 регистратора (в зависимости от количества обращающихся за сутки), 3 медсестры, в том числе 2 — на пунктах серопрофилактики. Результаты анализов и направления на серопрофилактику выдавали в 58,8 % случаев через 6–8 часов после обращения, в 41,2 % — через 15–20 часов (лицам, обратившимся в диагностический пункт после 15.00). В течение дня исследовали до 700 экземпляров клещей, снятых после присасывания. При обнаружении в присосавшемся клеще антигена вируса КЭ, независимо от его количества, пострадавших направляли на пункты серопрофилактики, расположенные на базе лечебно-профилактических учреждений, территориально приближенных к диагностическому пункту. Для экстренной профилактики КЭ использовали несколько серий препаратов гомологичного донорского 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.

клеща). Таким образом, любая задержка оказания медицинской помощи, тем более на сутки в связи с процедурой исследования клеща и ограниченным режимом работы диагностического пункта, может сделать проведение профилактики бесполезным. В связи с этим необходима широкая просветительная работа среди населения с акцентом на скорейшее обращение за медицинской помощью, круглосуточная работа диагностического пункта, а также совершенствование методов индикации возбудителя с целью максимального сокращения времени от обращения укусанного до проведения ему экстренной профилактики.

Для получения статистически значимых результатов в ходе контролируемого испытания эффективности препарата в реальных эпидемиологических условиях необходимая численность контингента должна быть не менее расчетной величины, которая определяется по формуле (см. раздел 6.1, с. 215). Количество испытуемых в группах зависит от ожидаемой заболеваемости в контрольной группе (m) и предполагаемого индекса эффективности препарата (k). Если принять k , равным 2, а m , равным 300 ‰, то минимальная численность наблюдаемого контингента должна быть 1536 человек. Чем больше k и (или) m , тем меньше необходимая численности контингента, и наоборот — чем меньше k и (или) m , тем численность контингента должна быть больше.

Отсюда следует вывод о том, что для проспективных исследований нужно выбирать территории с высокой степенью эпидемической опасности, тогда доказательность результатов будет наибольшей. Численность наблюдаемых групп может быть меньше без ущерба для уровня доказательности исследования, если их формирование осуществлять путем определения индивидуального риска заболевания, например, с помощью индикации вируса КЭ и его количества в присосавшемся переносчике. В этом случае ожидаемая минимальная заболеваемость в контрольной группе (m) будет значительно выше, а значит N — меньше.

Качественное («да – нет») обнаружение в присосавшемся клеще или в крови пострадавших специфических антигенов или

РНК возбудителя без количественной характеристики, отражая риск заражения, не позволяет реально оценить риск развития клинически явного заболевания. В частности, прогностичность качественного обнаружения АГ вируса КЭ методом ИФА в присосавшемся клеще в плане предсказания развития манифестной формы заболевания, в наших наблюдениях не превышала 8 %. Серологические исследования крови пациентов, подвергшихся присасыванию инфицированных по данным ИФА клещей, показало, что в большинстве случаев присасывание клеща, содержащего антиген вируса КЭ, оказывает иммунизирующий эффект без клинических проявлений болезни. У 42 % лиц, укушенных антиген-содержащими клещами в РТГА выявляли сероконверсию к вирусу КЭ. Однако среди них шансы заболеть были только у 1 человека из 13 [Пеньевская Н.А., 1989]. Иными словами, один факт обнаружения антигена вируса КЭ в присосавшемся клеще не позволяет четко характеризовать риск заболевания. Тот же вывод справедлив и при использовании других методов микроанализа для обнаружения РНК вируса КЭ в клеще или обнаружении АГ и РНК вируса КЭ в крови пострадавших.

Наибольший практический интерес с позиций экономических интересов системы здравоохранения и социального обеспечения, представляет развитие клинически явных форм инфекции. Поэтому при оценке профилактической эффективности ЛС исходом заражения (конечной точкой исследования¹) следует считать развитие манифестных форм заболевания, подтвержденных лабораторно. Выявление инаппарантных форм, не приводящих к утрате трудоспособности, несомненно, важно для понимания особенностей эпидемического и инфекционного процессов при «клещевых» инфекциях и прогнозирования заболеваемости в конкретном регионе. Однако инаппарантные формы инфекции имеют место и при отсутствии специфической профилактики, а увеличение их количества в последние годы может свидетельствовать

¹ В терминологии медицины, основанной на доказательствах, означает конец исследования данного пациента в связи с наступлением исследуемого события (заболевания).

не столько об эффективности ЛС, сколько о повышении чувствительности диагностических методов.

Прогностичность методов микроанализа для определения риска заболевания можно повысить, используя количественные способы учета результатов обнаружения антигенов или РНК возбудителя в исследуемом материале. В частности, в наших исследованиях, обнаружение методом ИФА в присосавшемся клеще высокого уровня вирусного АГ (что соответствовало наличию инфекционного вируса КЭ в количестве 3 и более $1g$ культуральных инфицирующих пятидесятипроцентных доз), позволяло в 45 % случаев у взрослых и в 70 % случаев у детей прогнозировать развитие клинически явного заболевания. Риск развития заболевания КЭ у взрослых в данной группе снижался в случае проведения ИГП препаратом с титром антигемагглютининов 1:160 не позднее 5 суток от момента присасывания клеща, а также в случае предшествующей вакцинации. При этом коэффициенты эффективности указанного препарата ИГ и вакцины, применяемой в период эпидемиологического наблюдения (1986–1987 гг.), у людей, укушенных вирусофорными клещами, статистически не различались и составляли 75 и 65 % соответственно.

Вместе с тем при расчетах коэффициента эффективности ИГ или вакцины только по результатам скрининга, без учета количественного содержания вируса КЭ в присосавшихся клещах, можно получить величины, близкие к 100 %, что не соответствует истине, поскольку факты развития клинически явных форм КЭ как среди вакцинированных, так и среди получивших ИГ-профилактику, широко известны.

Таким образом, при организации когортных исследований для получения доказательных выводов об эффективности препаратов специфической профилактики «клещевых» инфекций при формировании сравнимых групп необходимо проводить стратификацию инфицированных по степени реального риска развития манифестной формы заболевания. Для конкретизации риска

заболевания необходимо использовать количественные методы обнаружения возбудителя, его антигенов или РНК.

Обязательным условием применения для указанных целей экспресс-методов микроанализа должно быть предварительное изучение чувствительности и специфичности соответствующих тест-систем в данном природном очаге инфекции, а также их «калибровка» относительно метода биопроб.

При использовании ИФА для определения индивидуального риска заболевания по результатам определения АГ возбудителя в присосавшемся переносчике, в статистический анализ не следует включать случаи, когда состояние образцов клещей могло повлиять на достоверность метода. В частности, чувствительность определения индивидуального риска заражения (и заболевания) снижается в 1,5–2 раза при исследовании в ИФА сильно высушенных клещей или их фрагментов. Специфичность определения риска заражения может снижаться при исследовании в ИФА напитавшихся клещей, так как в процессе питания в клеще активируется синтез вирусспецифических белков, но при этом увеличение количества АГ ВКЭ в теле клеща, может не коррелировать с увеличением количества инфекционного ВКЭ в слюнных железах переносчика. Поэтому для изучения эффективности средств специфической профилактики КЭ в анализируемую группу следует включать только людей, снявших клещей не позднее первых суток после присасывания. Кроме того, инфицирование человека вирусом КЭ происходит уже в первые секунды после начала кровососания, поэтому «напитанность» клеща свидетельствует о том, что, заражение человека могло произойти уже несколько дней назад. Таким образом, включение в анализ людей, доставивших на исследование напитавшихся клещей, приведет к систематической ошибке при оценке влияния инфицирующей дозы вируса и сроков проведения экстренной профилактики на ее эффективность.

Следует учитывать пол клеща, доставленного на исследование. Риск развития заболевания в случае присасывания самцов выше, как и в случае множественного присасывания клещей.

При сборе сведений о укусах нельзя ограничиваться только ФИО, адресом и контактным телефоном. Следует фиксировать возраст, пол, массу тела, наличие хронических или острых сопутствующих заболеваний, физиологическое состояние, частоту контактов с природным очагом и частоту присасывания клещей в текущем и предшествующим эпидсезонах, географическое и административное расположение природного очага; наличие, сроки и схемы вакцинации против изучаемой инфекции, тип вакцины; применение лекарственных средств (иммуномодуляторов, адаптогенов, антибактериальных и др.) в период обследования. Все эти обстоятельства необходимы для анализа вмешивающихся факторов, влияющих на эффективность экстренной профилактики. В случае множественных укусов важно выяснить, все ли клещи доставлены на исследование.

При изучении эффективности средств экстренной профилактики, вводимых парентерально, необходимо организовывать централизованные пункты ее проведения, что позволяет получать документированные точные сведения о сроках, дозах и характеристиках введенного препарата. В случае если ЛС назначают перорально, необходимы дополнительные исследования по изучению комплаентности пациентов (соблюдений врачебных рекомендаций), особенно при многодневных схемах приема препарата.

Крайне важно полное параллельное (по нескольким каналам) выявление всех заболевших из числа обратившихся с использованием не только официальных учетных форм, принятых в практике эпиднадзора, но и других источников, например, лабораторных журналов регистрации материала от больных, госпитализированных с подозрением на изучаемую инфекцию, поскольку официальная регистрация не всегда отражает реальное число заболевших. Широкое распространение сотовой связи значительно упрощает активное выявление заболевших, уточнение факта и пункта проведения специфической профилактики, а также соблюдения режима и кратности приема ЛП, назначенного перорально.

Особого внимания заслуживает документированный сбор данных о заболевших из группы риска для учета длительности инкубационного периода, лабораторного подтверждения диагноза, формы и тяжести заболевания, исходов (выздоровление, остаточные явления, инвалидизация, хронизация), длительности госпитализации, количества дней нетрудоспособности и пр.

В статистический анализ должны быть включены только случаи заболеваний, подтвержденных и клинически, и лабораторно. В сложных случаях вопрос о заключительном диагнозе должен решаться комиссионно.

Неотъемлемой частью исследования является создание электронного регистра, содержащего максимально полный набор сведений обо всех обратившихся в пункт исследования присосавшихся клещей, а не только о пациентах из группы риска. Сбор сведений и внесение информации в регистр, как и выполнение экспресс-анализа и других технических операций, должны осуществлять наиболее ответственные и подготовленные сотрудники, чтобы исключить возможность ошибок, связанных с «человеческим фактором». Внесение данных в электронный регистр следует проводить регулярно, в случае обращения большого числа покушенных — ежедневно.

Наиболее сложный вопрос — это формирование «контрольной» группы (группы сравнения) среди лиц с высоким индивидуальным риском заражения. Проведение плацебо-контролируемого исследования невозможно по этическим причинам, поэтому в качестве контроля целесообразно выделить когорту лиц, получавших этиотропную профилактику с использованием лекарственного препарата, действенность которого хорошо изучена. Применительно к КЭ это может быть группа вакцинированных против КЭ или группа лиц, которым проведена экстренная ИГ-профилактика с соблюдением правил, указанных в инструкции по применению. При этом принципиально важно обеспечить максимальную сопоставимость сравниваемых групп пациентов в отношении факторов, которые могут оказать влияние на прогностичность метода, используемого

для определения индивидуального риска заражения, и факторов, повышающих риск (вероятность) заболевания в случае состоявшегося заражения.

При сравнительной оценке эффективности двух лекарственных средств для профилактики КТИ, с целью достижения высокого уровня доказательности результатов необходимо обеспечить качественный сбор достаточно большого объема информации. Ниже на примере экстренной профилактики КЭ приведены контрольные вопросы, ответы на которые необходимы при сборе информации о каждом пациенте, участвующем в эпидемиологическом наблюдении по изучению различных факторов (включая применение этиотропных ЛП) на прогноз развития заболевания у лиц, подвергшихся присасыванию переносчиков.

Сведения о пациенте

- ФИО
- Пол
- Возраст
- Домашний адрес
- Телефон, WhatsApp или др. средства оперативной связи
- Место работы (учебы), должность
- Наличие хронических заболеваний у обратившегося (перенесенные заболевания гепатитом, ЧМТ, хр. болезни ЖКТ, ССС, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, ВИЧ-инфекция и пр.)
- Какие ЛП пациент принимает в постоянном режиме
- Наличие острого заболеваний (температура тела) в момент обращения и перед началом приема ЛП
- Сведения о вакцинации против КЭ (сроки, производитель вакцины)

Эпидемиологический анамнез

- Дата обращения по поводу присасывания клеща
- Дата присасывания клеща (дата посещения природного очага)
- Цель посещения природного очага
- Местоположение природного очага (район, населенный пункт, где произошло присасывание клеща)
- Количество снятых с обратившегося (присосавшихся и ползающих) клещей в течение последних 4 недель
- Дата снятия клеща (клещей), доставленных на исследование
- Количество клещей, доставленных на исследование

Характеристика образцов клещей, доставленных на исследование

- Состояние образцов клещей (живой, сухой, части клеща: голова или др. фрагменты)
- Вид клеща (клещей), доставленных на исследование
- Пол клеща (клещей), доставленных на исследование
- Степень напитанности клеща (клещей), доставленных на исследование
- Дата исследования клеща (клещей)

Результат исследования клеща (клещей):

- Результат ИФА (качественная и количественная оценка)
- Результат ПЦР (если исследовали клещей в ПЦР) (качественная и количественная оценка)
- Соответствие результата микроанализа количественному содержанию вируса в биопробе

Результат обследования пациента:

- Даты взятия крови у пациента
- Результат определения IgM к вирусу КЭ у пациента при обращении (до введения препарата) и через 10–14 дней
- Результаты определения IgG к вирусу КЭ у пациента при обращении (до введения препарата) и через 10–14 дней

Применение лекарственных препаратов:

- Дата введения иммуноглобулина (ИГ)
- Титр антител в препарате ИГ
- Доза (к-во мл) ИГ
- Причина отказа во введении ИГ
- Дата начала приема йодантипирина (ЙА) или другого ЛП
- Соблюдение схемы приема ЙА или другого ЛП (да, нет, общее к-во принятых таблеток на курс)

Исходы:

- Развитие заболевания (да, нет)
- Дата заболевания КЭ
- Клиническая форма КЭ
- Лечебное учреждение, куда госпитализирован пациент
- Даты и результаты лабораторного подтверждения диагноза КЭ
- Длительность госпитализации

Только при условии полного и качественного заполнения представленной таблицы для каждого пациента (а их должно быть достаточное количество) можно говорить о возможности свести к минимуму опасность возникновения систематической ошибки отбора (смещения) и получить результаты высокого доказательного уровня.

Несмотря на наличие разрешений к использованию при КЭ целого ряда иммуномодулирующих противовирусных лекарственных средств широкого спектра действия, необходимо дополнительное проведение серьезных исследований для установления степени эффективности и безопасности различных схем их применения для экстренной профилактики КЭ у людей. При этом организации таких исследований должна обеспечивать максимальную сопоставимость сравниваемых групп по риску заражения и риску заболевания КЭ.

Совершенствование молекулярно-биологических методов микроанализа вселяет надежду на то, что в недалеком будущем определение иммунного статуса и генетической предрасположенности к заболеванию КЭ у людей, а также генетических маркеров штаммов вируса КЭ станут рутинными в проведении массовых исследований. Это позволит еще в большей степени конкретизировать индивидуальный риск заболевания и будет способствовать повышению уровня доказательности результатов оценки эффективности средств для фармакопрофилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

Несомненный научный интерес представляет дальнейшее совершенствование методов экспресс-анализа в плане повышения их чувствительности и специфичности при одновременном уменьшении времени получения результата, изучение влияния на эффективность до- и постэкспозиционной профилактики молекулярно-генетических особенностей инфицирующих штаммов вируса КЭ и микст-инфицирования, наличия и специфичности АТ к неструктурным вирусным белкам и бактериальным патогенам в препаратах ИГ, иммуногенетических особенностей людей, подвергшихся присасыванию клещей.

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕРОПРИЯТИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ СРЕДСТВ ЭТИОТРОПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Оценка эпидемиологической эффективности вакцинации, иммуноглобулинопрофилактики или другого вида этиотропной профилактики должна означать *доказательство влияния мероприятия с применением лекарственного средства (вакцины, ИГ, ИФН, ИИФН, антибиотика и пр.) на проявления эпидемического процесса во времени, в пространстве или среди различных групп населения, а не изучение действенности препарата, которая должна быть определена заранее в специально организованных проспективных исследованиях. Эффективность мероприятия зависит от комплекса условий, и эффективность (защитная способность) препарата является лишь одним из этих них (см. рис. 3.1 в гл. 3)*. Как правило, чем эффективнее вакцина (или другое ЛС), тем эффективнее мероприятие с использованием данного препарата. Однако недостаточно обладать действенным этиотропным средством, чтобы добиться снижения заболеваемости. С другой стороны, невозможно судить об эффективности мероприятия, если точно не установлено, в какой степени применяемый препарат является эффективным.

Оценка эффективности противоэпидемических мероприятий при КТИ предполагает проведение глубокого анализа многолетних данных, включающих несколько периодов циклических подъемов и спадов заболеваемости и характеризующих *популяционный риск* заражения и заболевания конкретных контингентов на конкретной территории, объемы и качество организации профилактических мероприятий. Основная задача анализа — определить наличие влияния (или его отсутствия) мероприятия на проявления эпидемического процесса во времени, пространстве и среди различных групп населения.

8.1. Концептуальные и проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности мероприятий с использованием этиотропных препаратов

Наиболее частая причина ошибочных выводов об эффективности противоэпидемических мероприятий с применением этиотропных препаратов — смешение понятий «эффективность препарата» и «эффективность мероприятия» и, как следствие, применение показателей (КОЭФ или ИЭФ), характеризующих защитную способность ЛП (т. е. способность препарата снижать *индивидуальный риск* заболевания), для оценки мероприятия, предназначенного для снижения *популяционного риска*.

Ошибочное представление о влиянии противоэпидемических мероприятий на заболеваемость возникает в случае игнорирования цикличности эпизоотического и эпидемического процессов; при использовании экстенсивных показателей, характеризующих структуру заболевших по признаку наличия или отсутствия этиотропной профилактики; при попытке установить связь (корреляцию) между показателями привитости и заболеваемости на разных территориях без учета различий в степени их эпидемической опасности (популяционном риске заражения).

8.1.1. Источники систематических ошибок при ретроспективной оценке эффективности противоэпидемических мероприятий

Неправомерность использования КОЭФ и ИЭФ для оценки эффективности противоэпидемических мероприятий на примере вакцинации подробно рассмотрена в *разделе 4.5*. Вместе с тем этот некорректный методологический подход широко распространен. Эффективность этиотропной профилактики КЭ (вакцинопрофилактики, ИГ-профилактики и профилактики йодантипирином) как противоэпидемического мероприятия оценивают *ретроспективно*, используя данные официальной отчетности о заболеваемости, количестве получивших и не получивших профилактику среди населения и в общей структуре заболевших КЭ на изучаемой

территории за определенный период времени. К сожалению, существующие формы статистической отчетности не содержат информации, позволяющей выделить необходимую для расчета КОЭФ или ИЭФ «контрольную» группу не привитых против КЭ (или не получивших экстренную профилактику — ЭП) лиц, которые при этом не обладали бы иммунитетом к данной инфекции, полученным в результате латентной или отдаленной активной иммунизации, и подвергались бы риску заражения в той же степени, что и группа лиц, привитых против КЭ (или получивших ЭП).

Иными словами, при *ретроспективных расчетах КОЭФ или ИЭФ по данным официальной статистической отчетности практически неизбежно возникновение систематической ошибки отбора*, а, следовательно, ошибочных выводов в результате невозможности сформировать «опытную» и «контрольную» группы, сопоставимые между собой не только по полу и возрасту, но и по рискам заражения и заболевания. Важно иметь в виду, что наличие специфического иммунитета (иммунологической памяти) — не единственный фактор, определяющий риск заболевания при состоявшемся заражении, среди которых — генетические особенности макроорганизма, наличие хронических заболеваний, прием некоторых лекарств, различные стрессовые и другие воздействия, снижающие неспецифическую резистентность. Кроме отсутствия учета различий в рисках заражения и заболевания, как правило, численность «опытной» группы во много раз меньше «контрольной», что также нарушает правила доказательности.

Различие в заболеваемости лиц, получивших и не получивших ЭП является критерием эффективности лекарственного препарата и основой для определения его защитного эффекта (действенности), который принято выражать в процентах. КОЭФ — это снижение относительного риска заболевания конкретного человека, благодаря защитному действию препарата. Иными словами, *КОЭФ характеризует снижение индивидуального риска заболевания*. Это относительный показатель, который при условии стандартности всех серий препарата, соблюдении правил его применения и

равноценности сравниваемых групп по всем признакам кроме факта вакцинации должен быть примерно одинаковым и не зависеть от степени эпидемиологической опасности территорий, так как в зонах высокого риска заболеваемость привитых будет больше, но и заболеваемость среди непривитых тоже будет больше. В зонах меньшей эпидемической опасности — заболеваемость будет меньше в обеих группах, а КОЭФ — такой же, как на других территориях.

Учет степени эпидемической опасности сравниваемых территорий принципиально необходим при оценке влияния объема профилактических мероприятий на заболеваемость по наличию взаимосвязи (корреляции) между показателями охвата населения этиотропной профилактикой (для вакцинации – показатель привитости) и заболеваемостью. Сопоставление указанных показателей для территорий различной степени эпидемиологической опасности может привести к абсурдному заключению, что данный вид профилактики бесполезен и даже вреден. Например, привитость детского населения Омской области, проживающего в подзоне южной тайги в 1999–2009 гг., была в 1,5 раза выше, чем в подзоне СЛС (55,4 и 37,8 % соответственно), и, несмотря на это заболеваемость КЭ выше в 12 раз (ранговый коэффициент корреляции Spearman = 0,54; $t = 2,31$; $p = 0,04$). Однако это отнюдь не означает, что вакцинация не противодействует, а способствует заболеванию КЭ, поскольку риск заражения вирусом КЭ жителей ЮТ выше, чем жителей северной лесостепи, в связи с более частым контактом с клещами и более высокими показателями вирусофорности переносчиков. Чтобы судить о влиянии объемов профилактических мероприятий на заболеваемость, необходимо, чтобы сравниваемые территории, как и группы испытуемых при определении эффективности препаратов, были максимально сопоставимы по риску заражения людей. При оценке эффективности мероприятий речь идет о *популяционном* риске заражения, а при оценке препаратов — об *индивидуальном* риске заражения, но принципы доказательности должны быть одни и те же.

В том случае, когда целью исследования является изучение (оценка) *снижения популяционного риска заболевания*, то есть оценка эффективности противоэпидемического мероприятия, критерием эффективности должно быть положительное влияние на уровень заболеваемости КЭ на конкретной территории (например, усиление циклического спада заболеваемости, предотвращение ее подъема и пр.). При этом требуется доказать, что именно этот вид профилактики, а не другие факторы (другие виды профилактических мероприятий, природные или социальные факторы) обеспечил положительное влияние на уровень заболеваемости. В этой связи доказательство противоэпидемической эффективности вакцинации против КЭ на основе сопоставления заболеваемости до и после введения иммунизации представляет значительные трудности, так как заболеваемость этой тяжелой нейроинфекцией подвержена цикличности и зависит от многих биотических и не биотических факторов. Различные авторы отмечают, что периоды таких колебаний заболеваемости КЭ могут составлять 3–5, 8–10, 14–17, 20–25, 30 лет [Наумов Р.Л. и др., 1990, 1999; Коренберг Э.И., 2008; Коротков Ю.С. и др., 2008; Злобин В.И. и др., 2015]. Поэтому при проведении профилактических мероприятий на волне циклического спада или подъема заболеваемости существует опасность как недооценки, так и переоценки значимости изучаемого метода профилактики.

8.1.2. Использование экстенсивных показателей как причина ошибочных выводов об эффективности этиотропной профилактики

Одной из распространенных ошибок оценки эффективности этиотропной профилактики, особенно при сравнении нескольких ее способов (например, вакцинации и экстренной профилактики), является использование экстенсивных показателей вместо интенсивных. В частности, на основании того, что в общей структуре заболевших КЭ доля получавших ИГ превышает долю вакцинированных, исследователи делают вывод о том, что «вакцинопрофи-

лактика значительно эффективнее экстренной профилактики...»¹. При этом не учитывают различия в объемах охвата населения этими видами профилактики.

Вместе с тем, например, тот факт, что в Новосибирской области в 2001–2008 гг. в общей структуре заболевших КЭ доля получивших ИГП составляла в среднем 18,8 %, а вакцинированных — 5 %, означает только то, что охват населения вакцинацией был значительно меньше, чем охват ИГ-профилактикой. Действительно, как следует из данных, приведенных в государственных докладах за 2002–2008 гг., в Новосибирской области было охвачено вакцинацией не более 10 % населения (среди которых укушенных клещами еще меньше), тогда как ИГ-профилактику получали 90 % обратившихся по поводу присасывания клеща.

На том основании, что среди заболевших КЭ невакцинированных детей Свердловской области доля получивших ИГ больше, чем доля не получивших ИГ, Е.С. Шелкова (2008) делает вывод, что «введение ИГ не оказывает существенного влияния на предупреждение развития КЭ». Автор не учитывает тот факт, что экстенсивные показатели характеризуют только состав отдельной совокупности больных КЭ, но не дают никакой информации о совокупности всех тех, кто пострадал от присасывания клеща и не заболел КЭ, благодаря проведению специфической профилактики.

Для того, чтобы сделать правильный вывод об эффективности или преимуществах того или иного способа профилактики, необходимо рассчитать интенсивные показатели: частоту развития заболеваний КЭ среди всех людей, получивших ИГ, и отдельно — частоту развития заболевания КЭ среди тех вакцинированных, которые подвергались присасыванию клеща. То есть в сравниваемых группах риск заражения (факт присасывания клеща) должен

¹ О санитарно-эпидемиологической обстановке и соблюдении законодательства в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Новосибирской области : государственные доклады за 2002–2008 гг. / Управление Федеральной службы Роспотребнадзора по Новосибирской области [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.saniped-nso.ru/site/documents/> (дата обращения: 20.05.2009); Herzig R. et al. (2002).

быть одинаков. Нельзя сравнивать заболеваемость КЭ среди общей массы вакцинированных (из которых только часть, подверглась нападению переносчиков) с заболеваемостью КЭ получивших ИГ людей, все из которых были подвержены присасыванию клещей.

К ошибочным выводам об эффективности вакцинации или ИГП может привести изучение динамики изменения доли лиц, получивших данный вид профилактики, в общей структуре заболевших КЭ. Некоторые авторы на основании увеличения на протяжении ряда лет удельного веса больных, получавших ИГ с целью экстренной профилактики, в общей структуре заболевших КЭ делают вывод о необходимости «принципиально быстрого сокращения применения иммуноглобулина и постепенного искоренения его из практики» [Толоконская Н.П. и др., 2006]. Эти авторы также не учитывают, что удельный вес вакцинированных или получивших ИГП в общей структуре заболевших КЭ не может характеризовать эффективность препаратов, а лишь отражает широту охвата населения этим видом профилактики. Например, в Свердловской области, где в 2005–2006 гг. около 70 % населения было вакцинировано [Волкова Л.И., 2009], доля привитых в общей структуре заболевших КЭ составляла 20 % [Романенко В.В. и др., 2007].

Если представить себе, что когда-нибудь 100 % населения будет вакцинировано против КЭ, то в структуре заболевших абсолютно все будут вакцинированными. Совпадение тенденций роста охвата населения вакцинацией против КЭ и роста доли вакцинированных в общей структуре заболевших КЭ демонстрирует *рисунок 8.1*, на котором отражена динамика этих показателей в районах подзоны южной тайги Омской области в 1999–2009 гг. С увеличением уровня привитости против КЭ населения природных очагов подзоны ЮТ от 35,7 % в 1999–2002 гг. до 49,2 % в 2007–2009 гг. доля вакцинированных среди больных КЭ увеличилась с 6,1 до 27,5 % соответственно.

Таким образом, следует считать методологически неверной, поэтому недоказательной, отрицательную оценку эффективности профилактических мероприятий на основании увеличения доли больных, получивших профилактическое (до- или постэкспозиционное) введение препарата, в общей структуре заболевших КЭ.

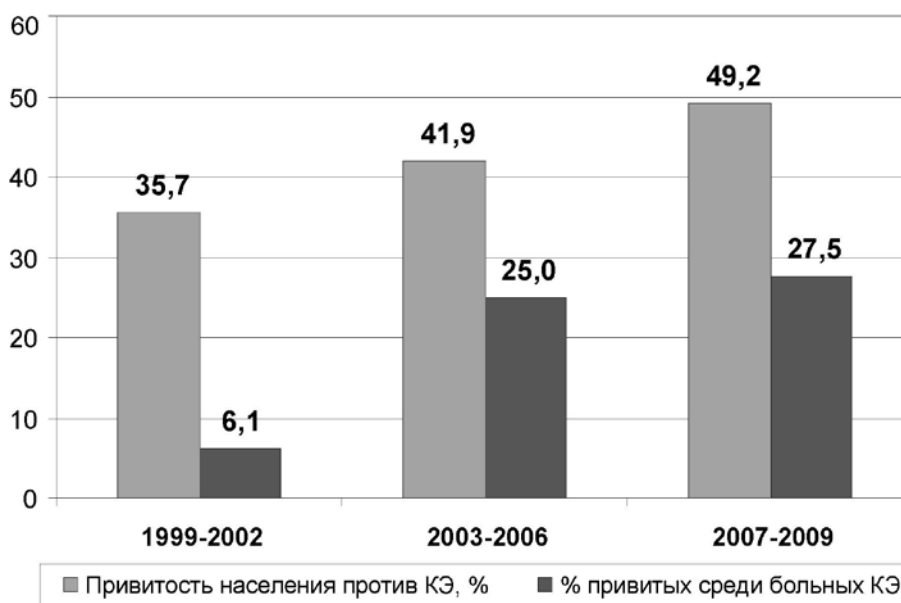


Рис. 8.1. Динамика среднегодовых показателей привитости против КЭ населения зоны южной тайги и удельного веса привитых в структуре заболевших КЭ за период 1999–2009 гг.

Точно так же ошибочно делать вывод об отсутствии влияния профилактики на тяжесть течения КЭ при отсутствии статистически значимых отличий между долей тяжелых (очаговых) форм КЭ среди заболевших после проведения профилактики и аналогичным показателем в общем числе заболевших или заболевших без профилактики. Адекватный вывод по этому вопросу можно сделать в результате сравнения доли очаговых форм среди всех пациентов, получивших профилактику (включая незаболевших), и доли очаговых форм среди всех лиц, укушенных клещами.

С большой осторожностью следует интерпретировать результаты сравнительного изучения клинических особенностей заболевания КЭ среди лиц, не получавших и получавших профилактический препарат, в плане оценки влияния вакцинации или экстренной профилактики на тяжесть течения инфекции. Важно помнить,

что клинические и лабораторные показатели, которые анализируют в подобных случаях, характеризуют только конкретную совокупность больных, а не свойства препарата, который у значительного числа людей, инфицированных вирусом, предотвратил развитие манифестной формы инфекции. Вместе с тем результат взаимодействия макроорганизма и микроорганизма, реализующийся в виде клинически явной или бессимптомной формы инфекции, зависит не только от характеристик препарата, применявшегося для профилактики, но и от свойств вируса и организма человека.

Данные литературы свидетельствуют, что вариабельность патогенеза и зависящие от этого клинические проявления КЭ обусловлены свойствами инфицирующего штамма вируса [Покровский В.И. и др., 1993]. Нами установлено, что риск развития заболевания зависит от инфицирующей дозы вируса [Пеньевская Н.А., 2010]. Кроме того, продемонстрирована взаимосвязь клинического полиморфизма КЭ с генетически обусловленными индивидуальными особенностями иммунной системы организма человека [Черницына Л.О., Иерусалимский А.П., 1989; Захарычева Т.А. и др., 2001; Иерусалимский А.П., 2006; Насырова Р.Ф. и др., 2006; Рязанцева Н.В., 2008; Ханипова Л.В., 2002; Бархаш А.В. и др., 2019а, 2019б]. Не исключено, что среди всех заболевших КЭ, несмотря на до- или экспозиционную профилактику, большую часть составляют люди с преморбидно неблагоприятным иммунопатологическим фоном. Ханипова Л.В. (2002), Кашуба Э.А. с соавт. (2007) показали, что наличие преморбидной иммунокомпрометированности оказывает отягощающее влияние на течение КЭ. Аналогичные выводы сделаны D. H. Libraty et al. (2002) в отношении японского энцефалита. Окишев М. А. и соавт. (2009) отмечают, что факторами, провоцирующими развитие КЭ, являются состояния, сопровождающиеся снижением неспецифической резистентности организма, такие как пожилой возраст, наличие хронической соматической патологии, а также высокий уровень вирусифорности клещей, отсутствие вакцинации и отсроченная

серопротекция. Исследованиями Леоновой Г. И. (2007) установлено, что у людей с иммунодефицитными состояниями не всегда удается с помощью вакцинации против КЭ добиться полноценного протективного эффекта, так как формирование стойкого иммунитета затруднено из-за нарушения нормального функционирования иммунной системы.

Другие авторы также отмечают, что характер иммуномодулирующего действия препаратов (вакцин, ИГ, ИИФН, ИФН) зависит не только от их свойств, но и от исходного состояния иммунной системы. Любые иммуномодуляторы в зависимости от состояния макроорганизма могут как повышать, так и снижать его неспецифическую резистентность [Плоскирева А.А. и др., 2006; Медуницын Н. В., 2000, 2004].

Еще одна проблема, связанная с возникновением заболеваний на фоне вакцинации, это излишняя иммунизация — *гипериммунизация*. Гипериммунизация возникает, главным образом, при ревакцинации, которая требуется в соответствии с инструкцией по применению для большинства коммерческих вакцин. Лица с высоким уровнем предшествующих антител плохо реагируют на ревакцинацию, в результате чего титры АТ могут стать ниже исходных [Медуницын Н. В., 2000].

Высокий уровень предшествующих антител может инактивировать вводимый антиген, подавлять приживание вакцинных штаммов при введении живых вакцин против кори, паротита, краснухи, полиомиелита и других живых вакцин. Интенсивность реакции АГ-АТ способствует возникновению аллергических реакций. Таким образом, с точки зрения целесообразности, медицинской этики и экономичности избыточная иммунизация не оправдана [Медуницын Н.В., 2004]. В этой связи снова возникает вопрос о трактовке понятия «привитости» против КЭ и рекомендаций к проведению вакцинации по начальной схеме, если нет документированных доказательств предшествующей вакцинации — ревакцинации или нарушена их схема и нет возможности проведения серологических исследований.

8.1.3. Цикличность заболеваемости как источник методологических проблем при оценке эффективности профилактических мероприятий

В разделе 8.1.1. был сделан вывод о том, что нельзя проводить оценку эффективности массовой иммунизации на основании ретроспективного сопоставления заболеваемости привитых и непривитых, используя при этом данные официальной отчетности. Во-первых, потому, что при этом фактически оценивается действенность препарата, а не его влияние на уровень заболеваемости. Во-вторых, в этом случае очень высока вероятность возникновения систематической ошибки из-за невозможности учесть степень риска заражения, наличие грунд-иммунитета, преморбидное состояние заболевших и не заболевших, а также другие факторы, которые могли повлиять на вероятность заболевания в сравниваемых контингентах.

Не меньшую трудность в плане получения доказательных выводов представляет изучение эффективности мероприятия на основе сопоставления заболеваемости до и после введения иммунизации; так как заболеваемость КЭ подвержена цикличности и зависит от многих биотических и не биотических факторов. Различные авторы отмечают, что периоды таких колебаний заболеваемости КЭ могут составлять 3–5, 8–10, 14–17, 20–25, 30 лет [Наумов Р.Л. и др., 1990, 1999; Леонова Г.Н., 1997; Коренберг Э.И., 2008; Коротков, Ю. С. и др., 2008]. Поэтому при проведении профилактических мероприятий на волне циклического спада или подъема заболеваемости существует опасность как недооценки, так и переоценки значимости изучаемого метода профилактики.

На *рисунке 8.2* и в *таблице 8.1* представлены полиномиальные тренды заболеваемости КЭ в 1990–2019 гг. в семи областях Сибири, Урала и Приуралья: Новосибирской, Тюменской, Омской, Кемеровской, Иркутской, Пермской и Свердловской.

Во всех этих областях, различающихся по характеру и объемам профилактических мероприятий, с середины 1990-х гг. на протяжении 20 лет заболеваемость КЭ неуклонно снижалась и в

дальнейшем варьировала незначительно. Интересно отметить, что в Свердловской области тенденция к снижению заболеваемости появилась до 2001 г., когда началась реализация программы массовой иммунизации населения против КЭ. К 2007 г. на этой территории было вакцинировано более 70 % населения [Романенко В.В. и др., 2007]. В остальных областях, где в тот же период количество вакцинированных не превышало 10 % всего населения, также налицо тенденция снижения уровня заболеваемости КЭ к 2007 г.

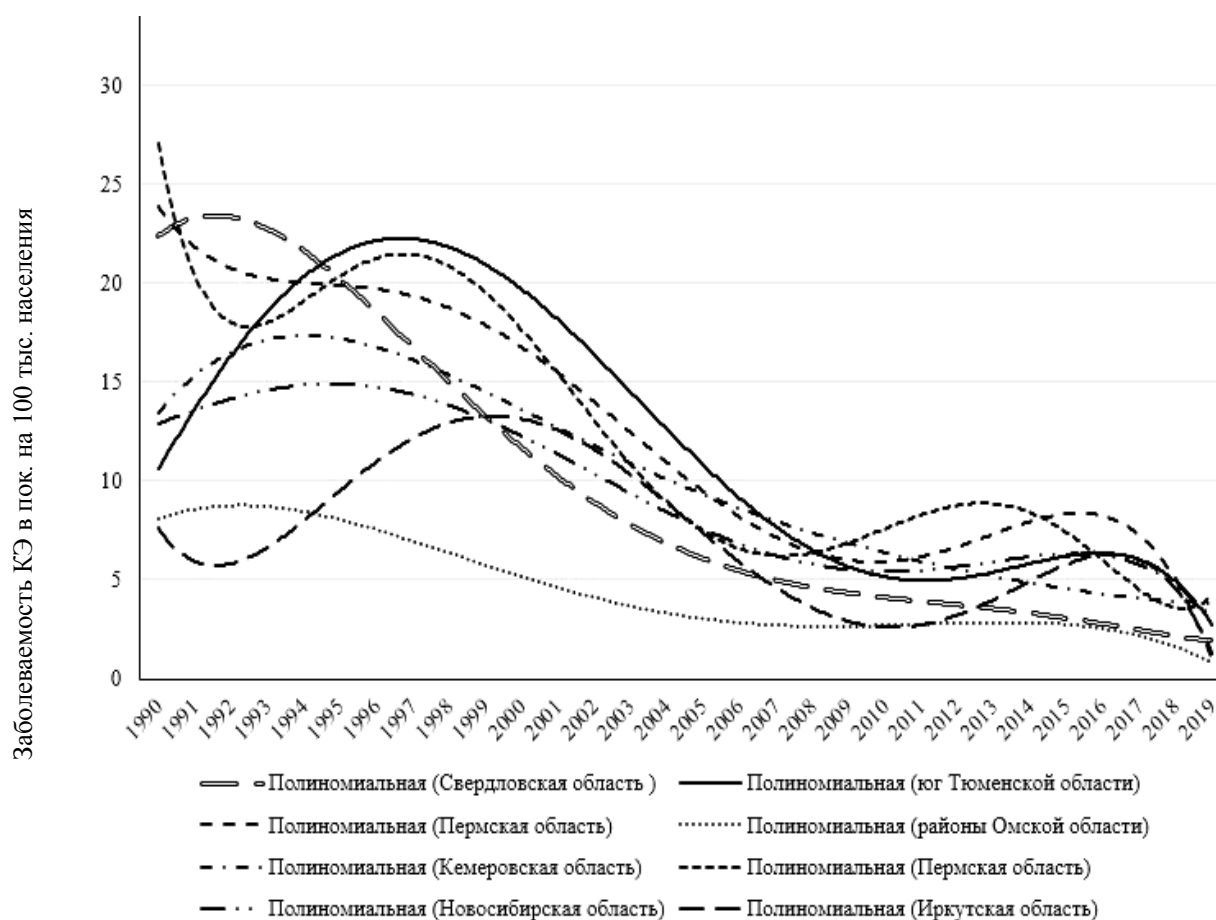


Рис. 8.2. Полиномиальные тренды заболеваемости КЭ на некоторых административных территориях Сибири, Урала и Приуралья в 1990–2019 гг.

В целом по всей России и во всех федеральных округах, включающих наиболее опасные эндемичные по КЭ территории, с 2000 по 2019 г. имеет место тенденция снижения заболеваемости. Наиболее выражена эта тенденция в Сибирском и Уральском федеральных округах, характеризующихся самыми высокими уровнями

заболеваемости КЭ в РФ [Никитин А.Я. и др., 2020]. Возможно, это связано с тем, что именно в этих регионах объемы противоэпидемических мероприятий были наибольшими. Однако это предположение нуждается в проверке, что мы попытались сделать на модели Омской области (см. ниже).

Таблица 8.1

Уравнения и показатели достоверности аппроксимации полиномиальных трендов заболеваемости КЭ на различных административных территориях Сибири, Урала и Приуралья в 1990–2019 гг.

Территории (области)	Уравнения регрессии для полиномиальных трендов заболеваемости КЭ	Достоверность аппроксимации
Свердловская	$y = 1E - 05x^5 - 0,0013x^4 + 0,0461x^3 - 0,6819x^2 + 2,673x + 20,327$	$R^2 = 0,678$
Тюменская	$y = -3E - 05x^5 + 0,002x^4 - 0,0364x^3 + 0,0083x^2 + 3,2201x + 7,4044$	$R^2 = 0,575$
Пермская	$y = -5E - 05x^5 + 0,0036x^4 - 0,0899x^3 + 0,9136x^2 - 4,1713x + 27,192$	$R^2 = 0,533$
Новосибирская	$y = -2E - 05x^5 + 0,0011x^4 - 0,0193x^3 + 0,0499x^2 + 0,6356x + 12,228$	$R^2 = 0,750$
Омская	$y = 7E - 07x^5 - 0,0002x^4 + 0,0117x^3 - 0,2174x^2 + 1,0695x + 7,2126$	$R^2 = 0,690$
Иркутская	$y = -7E - 05x^5 + 0,0051x^4 - 0,1351x^3 + 1,4376x^2 - 5,0776x + 11,365$	$R^2 = 0,743$
Кемеровская	$y = 6E - 06x^5 - 0,0006x^4 + 0,0259x^3 - 0,4756x^2 + 3,1227x + 10,762$	$R^2 = 0,763$

Факт совпадения циклического спада заболеваемости КЭ в целом по стране и в отдельных регионах с кампанией массовой активной иммунизации не позволяет в настоящее время по достоинству оценить роль вакцинации в этом позитивном процессе. Иерусалимский А.П. (2009) считает, что «начавшееся с 2000 года снижение заболеваемости по всему ареалу КЭ обусловлено не противоэпидемическими мероприятиями, а сложной суммой естественных причин – влиянием циклов солнечной активности, эпизоотий мышевидных грызунов и др.».

Одним из подходов к оценке эпидемиологической эффективности профилактики может быть сопоставление прогнозируемых (расчетных) показателей заболеваемости КЭ с реальными значениями в сравнении с динамикой объемов профилактических

мероприятий. Ю.С. Коротков с соавт. (2008а) предложил регрессионное уравнение для описания макроциклических колебаний заболеваемости КЭ на протяжении более чем полувекового периода (с 1957 по 2008 г.) в зависимости от аналогичных колебаний климатических факторов и численности мелких млекопитающих для природного очага Удмуртии.

Заслуживает внимания тот факт, что максимальное совпадение прогнозируемых и наблюдаемых показателей заболеваемости отмечено в период 1983–2008 гг., когда интенсивность противоэпидемических мероприятий была наименьшей. Наибольшее отклонение расчетных значений заболеваемости от наблюдаемой отмечено в 1970–1975 гг., когда объем и эффективность профилактических работ достигала максимума. В данном случае расчетная заболеваемость отклонялась в сторону увеличения, что авторы объясняют проведением в предшествующие годы массовой вакцинации и противоклещевых истребительных мероприятий, которые предупредили предполагаемую вспышку заболеваемости в 70-е гг. Вместе с тем авторы «климатической» модели прогнозирования отмечают, что поскольку длительные прогнозы изменения климата еще не разработаны, то невозможны и прогнозы заболеваемости КЭ на длительный период.

Очевидно, что важнейшим условием доказательной оценки эпидемиологической эффективности профилактики на основе сопоставления расчетных показателей заболеваемости КЭ с реальными значениями в сравнении с динамикой объемов профилактических мероприятий должна быть высокая степень надежности прогноза.

К основным методам прогнозирования относят методы экстраполяции и моделирования. Метод экстраполяции тенденций, то есть прогнозирование на основе оценки динамики заболеваемости в прошлом, на наш взгляд, не дает гарантий точности прогноза, поскольку до сих пор нет единства мнений по поводу причин макроциклических колебаний заболеваемости КЭ. На *рисунке 8.3* представлена динамика заболеваемости КЭ за 1953–2019 гг. в

целом по России и некоторым областям Сибири. Обращает на себя внимание тот факт, что в 1960–1970-х гг. повсеместно наблюдался спад заболеваемости КЭ, который чаще всего объясняют действием ДДТ, широко применявшимся в это время для наземных и авиаобработок. В 1980-х гг. начался рост заболеваемости, которая в 1990-х гг. достигла беспрецедентного уровня. Абсолютный рекорд показателей был отмечен в России в 1996 г. (10 298 случаев или 7,0 на 100 тыс. населения) и чуть меньше — в 1999 г. (9955 случаев; 6,8 на 100 тыс. населения). Среднегодовые показатели заболеваемости за 1996–2002 гг. оказались в 2,5–3 раза больше, чем во всех зарубежных европейских странах вместе взятых [Коренберг Э.И., 2008].

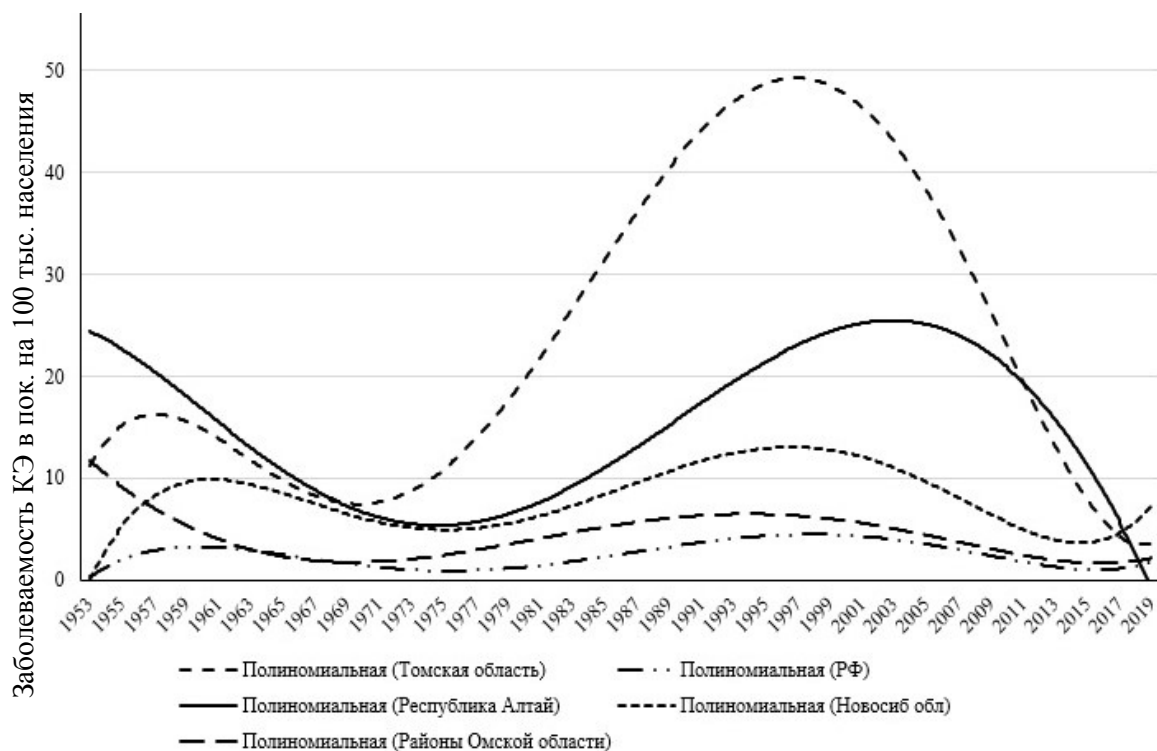


Рис. 8.3. Динамика заболеваемости КЭ за 1953–2019 гг. в целом по России и некоторым областям Сибири

Наиболее распространенными объяснениями такого повышения уровня заболеваемости являются: глобальное потепление климата, вследствие которого происходит расширение ареала основных переносчиков — таежного (*Ixodes persulcatus*) и лесного (*Ixodes ricinus*) клещей, увеличение их численности и зараженности

вирусом; формирование природных очагов там, где их не было; формирование множества антропоургических очагов [Иерусалимский А.П., 2001; Жукова Н.Г., 2002; Злобин В.И., 2006; Коротков Ю.С., 2008].

Вместе с тем, по мнению Э.И. Коренберга (2008), эти объяснения лишены доказательной основы, и процессы существенного повышения и последующего столь же существенного снижения уровня заболеваемости вполне удовлетворительно описываются принципиальной моделью взаимообусловленности главных факторов, влияющих на интенсивность эпидемического проявления природных очагов. В конечном счете, она всегда есть результат, определяющийся двумя важнейшими показателями: лоймопотенциалом очагов и интенсивностью контакта населения с ними [Коренберг Э.И., Юркова Е.В., 1983]. Увеличение последней в 1960-х гг. было обусловлено масштабным освоением территорий Сибири и Дальнего Востока в связи с грандиозным строительством стратегических и народно-хозяйственных объектов.

В 1990-х гг. интенсивность контакта населения с природными очагами резко увеличилась в течение сравнительно короткого времени в связи с массовым освоением территорий под дачные и садово-огородные участки. В Удмуртии, например, по официальным статистическим данным, с 1984–1985 по 1991–1992 гг. их количество выросло примерно в 2–2,2 раза, а к 1995 г. — почти в 3 раза.

Аналогичная ситуация в этот период была и в большинстве других субъектов РФ. Этот чисто социальный фактор через антропогенное влияние на мозаику ландшафтов на первом этапе способствовал росту численности клещей (возможно, и других компонентов паразитарной системы), а, следовательно, лоймопотенциала природных очагов. К середине 1990-х гг. интенсивность освоения пригородов перестала бурно нарастать. Под влиянием каких-то глобальных факторов сколько-нибудь заметного увеличения лоймопотенциала природных очагов не произошло, а на уже обустроенных территориях очаги КЭ постепенно начали деградировать [Коренберга Э.И., 2008].

Таким образом, социально-экономические факторы могут оказывать недооцениваемое мощное воздействие на интенсивность контакта населения с природными очагами. Именно это, по мнению Коренберга Э.И., было основной причиной подъема заболеваемости в 60-е и 90-е годы прошлого века. Что касается лоймопотенциала очагов как важнейшего показателя, обуславливающего их эпидемическое проявление, то оценка его динамики на сегодняшний день весьма затруднительна в связи с тем, что во многих субъектах РФ уже минимум 10–15 лет не проводится мониторинг природных очагов КЭ на постоянных стационарных точках. Материалы, полученные там, где такие наблюдения сохранились, показывают, что за это время не произошло сколько-нибудь существенного нарастания численности или зараженности переносчиков [Коренберга Э.И., 2008].

Не вызывает сомнения, что для создания достоверной прогностической модели колебаний заболеваемости необходимо выявление и учет всех факторов, лежащих в основе этого явления. Большинство работ, рассматривают в качестве таких факторов численность клещей, уровень их вирусофорности; численность мелких млекопитающих и удельный вес среди них зверьков, иммунных к вирусу КЭ; частоту посещений леса населением и частоту присасывания клещей к людям; иммунную прослойку среди населения; климатические и гелеофизические факторы [Валицкая А.В., 2002а и 2002б; Мефодьев В.В. и др., 2002]. Тем не менее не всегда удается обнаружить связь между заболеваемостью КЭ, численностью и вирусофорностью переносчиков [Валицкая А.В., 2002а, 2002б]. Вместе с тем для достижения высокой степени надежности прогноза необходимо наличие комплекса данных не только о множестве биотических, но и абиотических факторов, влияющих на заболеваемость КЭ на протяжении многих десятилетий.

Если учесть, что в изменчивости заболеваемости КЭ имеют место циклические составляющие с периодом около 20–25 лет, то для надежного факторного прогнозирования необходимы такие

данные за несколько циклов, то есть за 40–50 лет. Отсутствие полной информации, а может быть, и знаний о влиянии каких-либо факторов на заболеваемость, делают задачу составления точного прогноза чрезвычайно трудной. Это подтверждается тем фактом, что прогнозы, составленные в конце 1980-х на 2000-е гг., не оправдались.

Таким образом, при оценке противоэпидемической эффективности мероприятий, в том числе с использованием этиотропных препаратов, необходимо учитывать циклические особенности проявления эпидемического процесса КЭ, зависящие от многих биотических и абиотических факторов. Долгосрочное прогнозирование затруднительно, несмотря на многие попытки. Вместе с тем при проведении профилактических мероприятий на волне циклического спада или подъема заболеваемости существует опасность как недооценки, так и переоценки значимости изучаемого метода профилактики.

Теоретически эффективность профилактических мероприятий можно оценить, сравнивая динамику заболеваемости на территории, где их проводили, и территориях, где их не проводили, при условии изначальной равной эпидемической опасности этих районов. Однако найти в напряженных природных очагах такие территории, где бы санитарно-эпидемиологическая служба бездействовала, весьма трудно.

Мы предполагаем, что влияние специфической профилактики на проявления эпидемического процесса КЭ можно оценить на основе анализа многолетних данных о заболеваемости КЭ и тяжести его течения на сопоставимых по риску заражения территориях, отличающихся по охвату населения до- и постэкспозиционной профилактикой.

8.2. Методологические подходы к оценке эпидемиологической эффективности профилактических мероприятий (на модели Омской области¹)

С целью выбора модели для оценки противоэпидемической эффективности применения средств этиотропной профилактики проведено изучение проявлений эпидемического процесса КЭ в природных очагах различной ландшафтной приуроченности на юге Западной Сибири (Омская область) за 55 лет (с 1953 по 2009 гг.).

8.2.1. Динамика проявлений эпидемического процесса КЭ в природных очагах различной ландшафтной приуроченности в 1953–2009 гг.

Омская область расположена в бассейне реки Иртыш. Территория ее составляет 141 тыс. квадратных километров. Численность населения — 2 014 135 человек (2009), плотность населения — 14,3 чел/кв. км, удельный вес городского населения — 69,3 %. Омская область входит в состав Сибирского федерального округа и граничит с Республикой Казахстан на юге, Тюменской областью на западе и севере, Томской и Новосибирской областями на востоке. Административно-территориальное деление представлено 32 районами, 6 городами областного подчинения.

Климат Омской области континентальный: зима холодная, солнечная и снежная; лето жаркое, сухое. Средняя температура января -19°C , июля $+19^{\circ}\text{C}$, с типичными отклонениями до -35°C и $+35^{\circ}\text{C}$ соответственно. Осадков 300–400 мм в год.

Значительная часть Омской области располагается в пределах ареала основного переносчика вируса клещевого энцефалита и патогенных для человека боррелий — *I. persulcatus*. Кроме того, практически на всех эндемичных территориях Омской области обитает *D. reticulatus*. Из 32 административных территорий

¹ Авторы благодарны за содействие и помощь в сборе материала зав. эпидотделом Управления Роспотребнадзора по Омской области, к.м.н. М.А. Вайтович; зав. лабораторией боррелиозов ОНИИПОИ, д.м.н. С.А. Рудаковой; руководителям практического здравоохранения Тарского и Крутинского районов Омской области: В.Г. Малковой, А.П. Коломенскому, С.П. Науменко.

области 15 являются эндемичными по КЭ. Заболеваемость ИКБ регистрируется в 12 из 32 сельских районов.

На территории Омской области имеется три природно-климатические зоны: лесная, лесостепная и степная. Две первые имеют по две подзоны: южнотаежную (ЮТ) и подтаежную (или подзону осиново-березовых лесов — ОБЛ) в лесной зоне и северную (СЛС) и южную (ЮЛС) — в лесостепной. Из 15 эндемичных по КЭ районов Омской области 5 расположены в зоне ЮТ (Знаменский, Тарский, Седельниковский, Усть-Ишимский, Тевризский), 4 района — в зоне ОБЛ (Муромцевский, Большеуковский, Колосовский, Большереченский), 5 — в зоне СЛС (Крутинский, Тюкалинский, Саргатский, Горьковский, Нижнеомский), 1 — в зоне ЮЛС (Омский район). Уровень заболеваемости КЭ убывает с севера на юг Омской области.

Официальная регистрация случаев заболевания населения клещевым энцефалитом на территории Омской области введена с 1953 г., когда была зафиксирована крупная вспышка среди лиц, прибывших на лесоразработки в Усть-Ишимский район [Ястребов В.К., 2002].

На территории Омской области, как в целом по РФ и другим эндемичным областям Сибири, Урала и Приуралья, выявлены 2 циклических подъема заболеваемости с периодом в 30 лет. Пик первого цикла приходится на середину 1960-х гг., пик второго цикла — на середину 1990-х гг. (рис. 8.4). Уровень заболеваемости в середине 1990-х гг. превысил таковой в 1960-х гг. Двукратный рост (17,2 ‰ против 8,9 ‰) заболеваемости КЭ в эндемичных районах Омской области в 1990-х гг. по сравнению с 1960-ми обусловлен увеличением эпидемической значимости территорий, расположенных в подзонах осиново-березовых лесов и северной лесостепи, где среднемноголетние показатели выросли в 10 и 8,8 раз соответственно (28,0 против 2,8 ‰ и 8,9 против 1,1 ‰) (табл. 8.2).

Эпидемическая значимость территорий, расположенных в подзоне ЮТ в период 1988–1998 гг. осталась на уровне периода 1960–1970 гг. (среднемноголетние показатели заболеваемости

КЭ: 29,6 и 28,8 ‰ соответственно). Отдельные административные районы одной ландшафтной приуроченности, как и разные ландшафтно-географические подзоны, отличаются друг от друга по характеру изменения эпидемической значимости в период 1988–1998 гг. по сравнению с аналогичным периодом 1960–1970 гг., а также в 1999–2009 гг. по сравнению с предыдущим периодом. Ранжирование эндемичных по КЭ районов Омской области по уровню заболеваемости в периоды циклических подъемов (1960–1970 гг. и 1988–1998 гг.) и спада (1999–2009 гг.) представлено на *рисунке 8.5*.

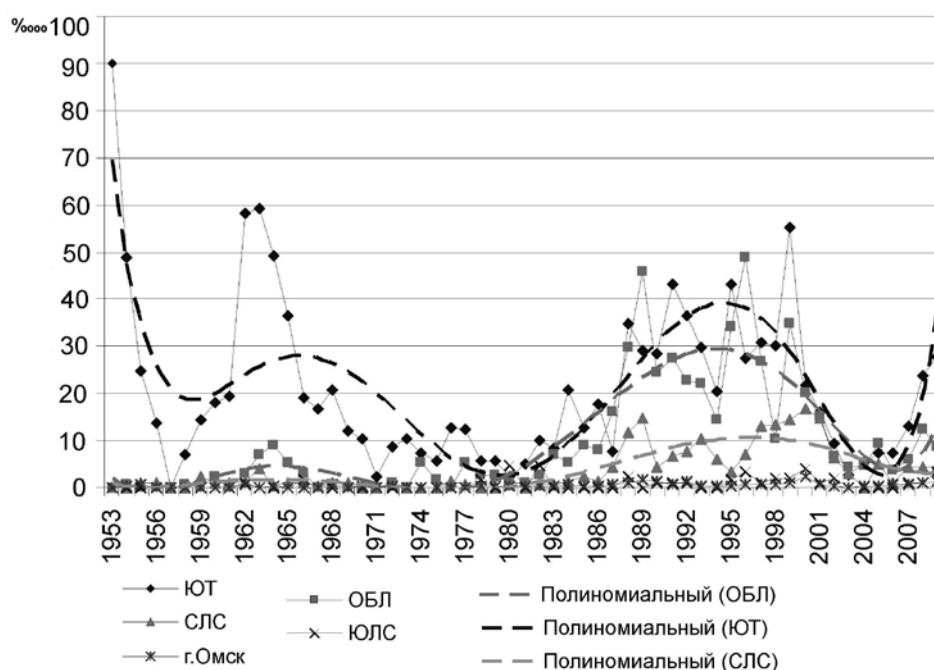


Рис. 8.4. Динамика заболеваемости КЭ в различных ландшафтно-географических зонах Омской области за период 1953–2009 гг. в показателях на 100 000 населения

По сравнению с 1988–1998 гг. в 1999–2009 гг. снизился уровень заболеваемости КЭ местного населения следующих районов: Седельниковский, Тевризский, Большереченский, Колосовский, Муромцевский, Горьковский, Нижнеомский. Увеличилась эпидемическая опасность Крутинского района. Заметно вырос средне-многолетний показатель заболеваемости КЭ в Большеуковском районе. Очень высокой продолжает оставаться заболеваемость КЭ

Таблица 8.2

Основные эпидемиологические характеристики природных очагов КЭ Омской области различной ландшафтной приуроченности (среднепогодные показатели)

Ландшафтно-географическая подзона	Районы	Заболееваемость КЭ (дети и взрослые), ‰				Среднепогодные показатели 1999–2009 гг.					
		1960–1970	1988–1998	1999–2009	Заболееваемость детей 4–14 лет, ‰	Обращаемость детей в связи с укусами клещами, ‰	Вирусосорность клещей, ‰	Общая заболеваемость детей 0–14 лет, ‰	Привитость детей 0–14 лет, ‰	Охват ИГП детей, ‰	
ЮТ	Знаменский	13,4	49,6	23,5	135,5	2,3 ± 0,3	4,7 ± 1,2	38,9	40,0	92,2	
ЮТ	Седельниковский	62,3	36,1	7,9	36,9	3,2 ± 0,4	6,4 ± 2,7	10,8	57,6	86,4	
ЮТ	Тарский	16,5	42,3	27,2	127,7	1,9 ± 0,1	6,5 ± 0,5	27,5	49,5	99,8	
ЮТ	Тевризский	19,1	10,4	5,3	20,9	2,0 ± 0,2	2,0 ± 1,7	12,9	57,0	94,2	
ЮТ	Усть-Ишимский	54,2	8,2	4,8	260,2	1,3 ± 0,2	1,8 ± 1,2	2,2	77,6	87,3	
ЮТ	Итого	28,8	29,6	17,5	102,2	2,0 ± 0,1	6,0 ± 0,4	20,2	55,4	91,8	
ОБЛ	Большереченский	1,3	24,6	10,7	43,3	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,4	5,2	51,0	94,7	
ОБЛ	Большеуковский	0,0	12,8	20,6	106,5	1,4 ± 0,3	2,5 ± 2,1	32,0	60,7	86,1	
ОБЛ	Колосовский	0,0	31,1	6,8	42,5	1,5 ± 0,2	3,3 ± 1,0	13,5	46,3	91,5	
ОБЛ	Муромцевский	6,8	36,4	12,8	53,7	2,3 ± 0,2	4,6 ± 1,1	12,1	38,6	97,5	
ОБЛ	Итого	2,8	28,0	11,7	51,1	1,6 ± 0,1	2,6 ± 0,4	11,9	47,5	94,9	
СЛС	Горьковский	1,8	11,5	2,5	10,0	1,0 ± 0,1	Н.и.	5,2	55,2	72,1	
СЛС	Крутинский	0,3	19,6	25,4	39,1	1,5 ± 0,2	3,5 ± 1,2	20,2	24,8	90,2	
СЛС	Нижнеомский	0,3	4,3	1,4	8,0	1,3 ± 0,1	1,9 ± 0,8	5,6	40,1	96,1	
СЛС	Саргатский	0,3	4,1	4,4	13,7	1,2 ± 0,2	0,5 ± 0,3	7,8	36,1	93,9	
СЛС	Тюкалинский	2,4	9,4	4,6	14,4	0,5 ± 0,1	4,3 ± 0,7	0,0	28,7	85,7	
СЛС	Итого	1,1	8,9	7,3	17,8	1,1 ± 0,1	2,7 ± 0,4	7,5	37,8	89,2	
ЮЛС	Омский	0,2	0,8	0,8	1,6	0,2 ± 0,1	0,6 ± 0,2	3,0	7,8	96,1	

Примечание: Рассчитано по данным статистической отчетности Управления Роспотребнадзора по Омской области.

в Знаменском и Тарском районах. Установление причин выявленных различий в характере изменений эпидемического проявления природных очагов КЭ на разных административных территориях представляет большой практический и теоретический интерес.

Изменения степени эпидемического проявления природных очагов КЭ зависят от множества биотических и абиотических факторов. Известно, что популяционный риск заражения вирусом КЭ зависит от численности и зараженности переносчиков, частоты контактов населения с клещами, иммунитета населения. Некоторым авторам не всегда удавалось обнаружить стабильную корреляционную связь между изменениями уровня заболеваемости в разные годы и колебаниями уровня зараженности переносчика [Валицкая А.В., 2002а и б; Леонова Г.Н., 1997; Пустовалова В.Я., 1993; Мефодьев В.В. и др., 2002]. В наших наблюдениях при анализе среднесноголетних показателей обращаемости населения по поводу присасывания клещей, вирусофорности клещей и уровня иммунной прослойки среди населения отдельных административных территорий, расположенных в природных очагах КЭ различной ландшафтной приуроченности (табл. 8.3), выявлена статистически значимая связь как между этими показателями, так и между ними и заболеваемостью КЭ (табл. 8.4).

Интересен факт наличия выраженной связи между обращаемостью населения по поводу присасывания клещей и вирусофорностью переносчиков ($\rho = 0,61$; $p = 0,02$). К сожалению, мы не располагаем данными, чтобы оценить связь между вирусофорностью и численностью клещей. С другой стороны, Н.М. Окулова (1980) отмечала бóльшую агрессивность зараженных клещей. Экспериментами А.Н. Алексеева (1993) было продемонстрировано, что под действием вируса КЭ поведенческие реакции клещей изменяются в сторону повышения двигательной активности и чувствительности к запаху потенциального хозяина-прокормителя.



Рис. 8.5. Ранжирование эндемичных районов Омской области по уровню заболеваемости КЭ в периоды 1960–1970 гг., 1988–1998 гг. и 1999–2009 гг.

Характеристики популяционного риска заражения вирусом КЭ населения Омской области в природных очагах различной ландшафтной приуроченности в 1988–1998 гг. и 1999–2009 гг. (среднепогодные показатели)

Л-Г зона	Административные районы	Заболееваемость КЭ, ‰		Обращаемость в 1999–2009 гг. по поводу присасывания клеща, ‰	Вирусоборность клещей, %		Доля населения, иммунного к ВКЭ, в 1999–2009 гг., %	
		1988-1998	1999-2009		1988–1998	1999–2009	титры АТ 1/10 и выше	титры АТ 1/40 и выше
ЮТ	Знаменский	49,6	23,5	15,7 ± 1,1	3,5 ± 1,2	4,7 ± 1,2	39,8	22,2
ЮТ	Седелниковский	36,1	7,9	21,6 ± 1,3	Н.и.	6,4 ± 2,7	65,9	44,4
ЮТ	Тарский	42,3	27,2	13,0 ± 0,5	4,6 ± 0,4	6,5 ± 0,5	45,2	27,9
ЮТ	Тевризский	10,4	5,3	11,7 ± 0,8	3,2 ± 2,2	2,0 ± 1,7	48,0	33,6
ЮТ	Усть-Ишимский	8,2	4,8	10,0 ± 0,8	Н.и.	1,8 ± 1,2	48,1	34,6
ЮТ	Итого	29,6	17,5	13,6 ± 0,3	4,5 ± 0,4	6,0 ± 0,4	46,9	29,6
ОБЛ	Большереченский	24,6	10,7	8,8 ± 0,5	0,4 ± 0,4	1,3 ± 0,4	46,3	28,1
ОБЛ	Большеуковский	12,8	20,6	8,1 ± 0,9	Н.и.	2,5 ± 2,1	50,0	33,7
ОБЛ	Колосовский	31,1	6,8	10,8 ± 0,8	4,2 ± 0,8	3,3 ± 1,0	46,5	30,6
ОБЛ	Муромцевский	36,4	12,8	14,4 ± 0,7	4,9 ± 1,1	4,6 ± 1,1	44,0	25,7
ОБЛ	Итого	28,0	11,7	10,9 ± 0,4	3,7 ± 0,5	2,6 ± 0,4	46,2	28,7
СЛС	Горьковский	11,5	2,5	5,8 ± 0,5	Н.и.	Н.и.	17,0	12,6
СЛС	Кругинский	19,6	25,4	10,0 ± 0,7	Н.и.	3,5 ± 1,2	35,0	23,6
СЛС	Нижнеомский	4,3	1,4	2,9 ± 0,4	Н.и.	1,9 ± 0,8	Н.и.	Н.и.
СЛС	Саргатский	4,1	4,4	5,2 ± 0,5	3,9 ± 1,5	0,5 ± 0,3	19,1	11,9
СЛС	Тюкалинский	9,4	4,6	8,3 ± 0,5	2,6 ± 0,5	4,3 ± 0,7	26,9	18,1
СЛС	Итого	8,9	7,3	6,6 ± 0,2	2,2 ± 0,4	2,7 ± 0,4	25,8	17,5

Примечание: Рассчитано по данным статистической отчетности Управления Роспотребнадзора по Омской области.

Оценка статистической связи между проявлениями эпидемического процесса КЭ и некоторыми показателями активности природных очагов

Среднегодовалые показатели	Коэффициент ранговой корреляции по Spearman	t	p-level
Заболелаемость КЭ за периоды 1988–1998 гг. и 1999–2009 гг.	0,768	4,3	0,001
Заболелаемость КЭ в 1988–1998 гг. и обращаемость населения по поводу присасывания клеща	0,886	6,9	0,000
Заболелаемость КЭ в 1999–2009 гг. и обращаемость населения по поводу присасывания клеща	0,746	4,0	0,001
Заболелаемость КЭ в 1988–1998 гг. и вирусофорность клещей	0,613	2,7	0,020
Заболелаемость КЭ в 1999–2009 г. и вирусофорность клещей	0,582	2,5	0,029
Обращаемость населения по поводу присасывания клещей и их вирусофорность в 1999–2009 гг.	0,609	2,7	0,021
Обращаемость по поводу присасывания клещей и доля населения с титрами АТ к ВКЭ 1/10 и выше	0,654	3,1	0,008
Обращаемость по поводу присасывания клещей и доля населения с титрами АТ к ВКЭ 1/40 и выше	0,539	2,3	0,038
Обращаемость по поводу присасывания клещей и доля населения с титрами АТ к ВКЭ 1/80 и выше	0,240	0,9	0,409
Показатель привитости против КЭ и удельный вес населения с титрами АТ 1/10 и выше	0,679	3,3	0,005
Показатель привитости против КЭ и удельный вес населения с титрами АТ 1/40 и выше	0,654	3,1	0,008
Показатель привитости против КЭ и удельный вес населения с титрами АТ 1/80 и выше	0,516	2,1	0,059
Вирусофорность клещей и доля населения с титрами АТ к ВКЭ 1/10 и выше	0,468	1,8	0,091
Вирусофорность клещей и доля населения с титрами АТ к ВКЭ 1/40 и выше	0,393	1,5	0,164
Вирусофорность клещей и доля населения с титрами АТ к ВКЭ 1/80 и выше	0,187	0,6	0,541

Максимальные уровень вирусофорности ($6,0 \pm 0,4 \%$) и обращаемости населения по поводу присасывания клещей ($13,6 \pm 0,3 \%$) имеют место в подзоне ЮТ. Внутри этой подзоны Усть-Ишимский и Тевризский районы характеризуются наименьшими показателями обращаемости населения и вирусофорности клещей и наименьшими среднегодовыми показателями заболеваемости КЭ в 1999–2009 гг. по сравнению с другими районами

этой подзоны. Привлекает внимание Седельниковский район, в котором при максимальных показателях обращаемости населения (21,6 %) и вирусофорности клещей (6,4 %) в 1999–2009 гг. отмечен самый низкий уровень заболеваемости КЭ (7,4 ‰). Следует отметить, что в этом районе — максимальный в Омской области уровень иммунной прослойки с титром антигемагглютининов 1/10 и выше, а также 1/40 и выше (65,9 и 44,4 % населения соответственно). Однако в целом по области отрицательной корреляции между долей иммунных к вирусу КЭ людей и уровнем заболеваемости КЭ выявить не удалось.

Доля людей с титрами антигемагглютининов 1/10 и выше, а также 1/40 и выше, к вирусу КЭ тем больше, чем чаще население контактирует с клещами ($\rho = 0,65$; $p = 0,008$ и $\rho = 0,54$; $p = 0,04$ соответственно). Вместе с тем между долей лиц с титрами антигемагглютининов к вирусу КЭ в титре 1/80 и выше и обращаемостью по поводу присасывания клещей значимой связи не прослеживается ($\rho = 0,24$; $p = 0,41$).

Заслуживает внимания то обстоятельство, что ряд районов (Седельниковский, Большереченский, Колосовский, Муромцевский), в отличие от других территорий, в системе рангов по уровню заболеваемости КЭ в 1999–2009 гг. оказались на ступеньку ниже, чем в 1988–1998 гг. Вместе с тем показатели обращаемости населения по поводу присасывания клещей и вирусофорности переносчиков свидетельствуют о том, что риск заражения вирусом КЭ в этих районах остается очень высоким, как и в предыдущее 11-летие. Об этом же свидетельствует и тот факт, что заражение 19,3 % от числа заболевших КЭ жителей г. Омска, происходит в Муромцевском районе, 2,8 % — в Седельниковском, 1,8 % — в Большереченском, 1,8 % — в Колосовском.

Таким образом, несмотря на сохраняющийся на протяжении более чем 20 лет высокий риск заражения вирусом КЭ, в ряде районов Омской области риск заболевания КЭ для местного населения в 1999–2009 гг. заметно снизился по сравнению с 1988–1998 гг.

Всего за период 1995–2009 гг. в Омской области было зарегистрировано 997 случаев КЭ. Анализ структуры клинических форм, проведенный по картам эпидемиологического обследования (архив Управления Роспотребнадзора по Омской области), показал, что в 2003–2009 гг. по сравнению с предыдущими периодами 1995–1998 гг. и 1999–2002 гг. статистически значимо ($p < 0,05$) увеличилась доля лихорадочных форм в общей структуре заболеваний КЭ (58,4 % против 48,7 и 35,2 соответственно) (рис. 8.6).

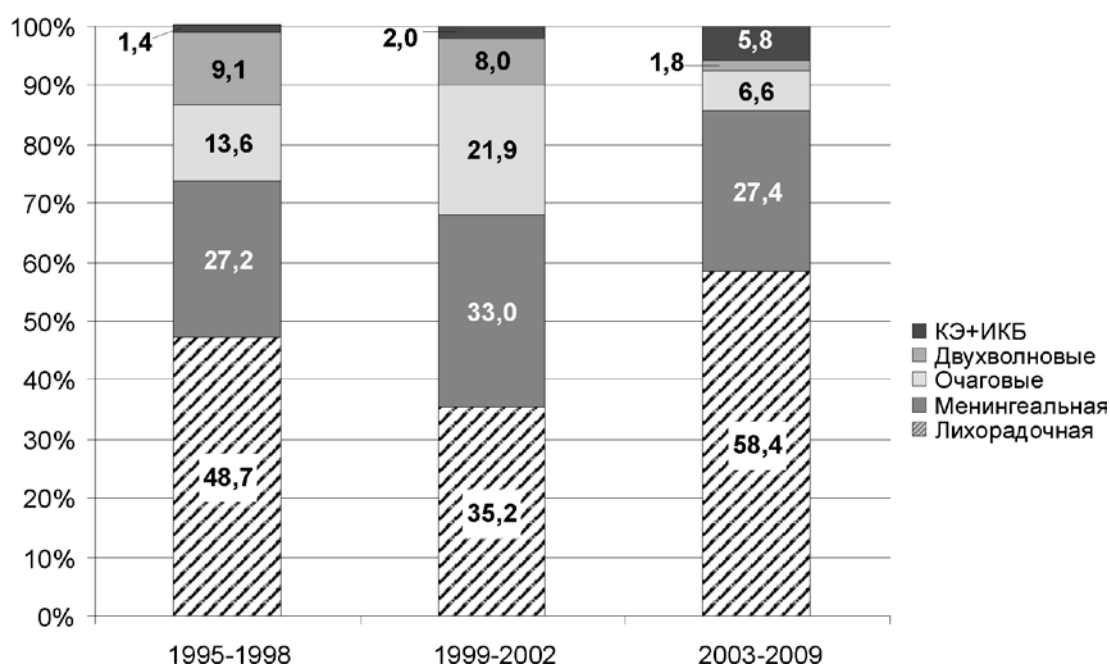


Рис. 8.6. Изменения структуры клинических форм КЭ на территории Омской области в 1995–2009 гг.

При этом отмечается выраженное снижение удельного веса очаговых (до 6,6 % против 13,6 и 21,9 соответственно, $p < 0,01$) и 2-волновых форм (до 1,8 % против 9,1 и 8,0 соответственно, $p < 0,01$). Эти изменения в общеобластной структуре клинических форм КЭ соответствуют изменениям структуры клинических форм у жителей эндемичных районов области.

У жителей г. Омска за последние 15 лет принципиальных изменений в тяжести течения КЭ не произошло. В целом у жителей города отмечается более тяжелое течение КЭ, чем у жителей эндемичных районов. Например, за период 1995–2009 гг. удельный

вес менингеальных форм среди заболевших КЭ жителей г. Омска составил 41,1 % против 27,5 у больных КЭ жителей эндемичных районов области ($p < 0,01$) (рис. 8.7).

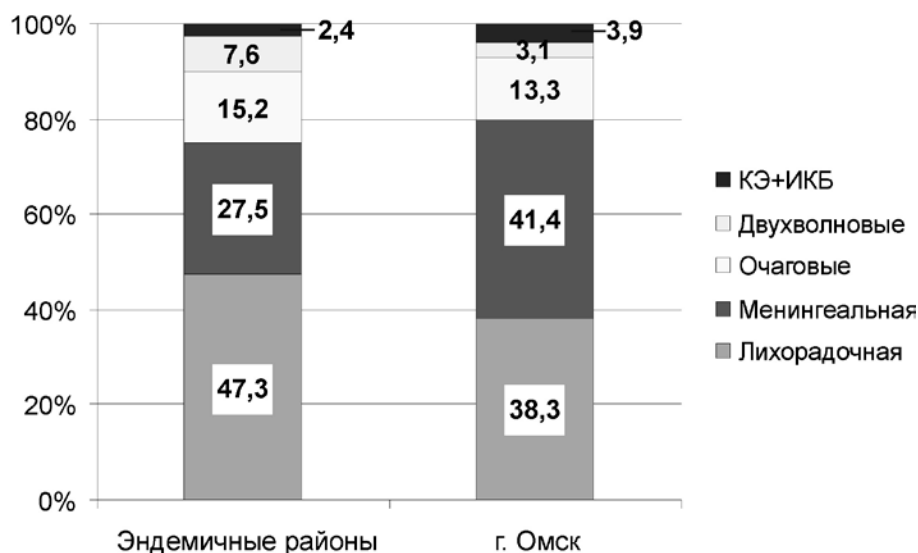


Рис. 8.7. Различия в структуре клинических форм КЭ среди населения сельских эндемичных районов и г. Омска в 1995–2009 гг.

В целом по области в 2002–2009 гг. увеличился удельный вес микст-форм КЭ и ИКБ (с 1,4 % в 1995–1998 гг. до 5,8 в 2003–2009 гг., $p < 0,01$), по-видимому, за счет улучшения диагностики ИКБ.

Различие в структуре клинических форм обнаружено не только между заболевшими КЭ жителями г. Омска и сельских районов Омской области, но и между заболевшими КЭ жителями территорий природных очагов различной ландшафтной приуроченности (рис. 8.8). Наибольшее количество лихорадочных форм отмечено в подзонах ОБЛ (55,1 %) и ЮТ (47,0 %), наименьшее — в подзоне ЮЛС (23,8 %, $p < 0,05$).

У заболевших КЭ жителей подзоны ЮЛС (Омский район) и г. Омска чаще, чем в других ландшафтных зонах, встречаются менингеальные формы (52,4 и 41,4 % соответственно против 19,9 % в подзоне ОБЛ и 28 % в подзоне ЮТ). По удельному весу очаговых форм и микст-форм (КЭ+ИКБ) не выявлено значимых различий между ландшафтно-географическими подзонами. В среднем по области доля очаговых форм КЭ (менингоэнцефалитическая, менингоэнцефалополиомиелитическая, полиомиелитическая) составляет 14,9 %, доля микст-форм — 2,6 %. Самое большое количество

двух-волновых форм КЭ отмечено в подзоне ЮТ — 9,1 %, что статистически значимо отличается от аналогичного показателя в подзоне ЮЛС (3,1 %, $p < 0,01$).

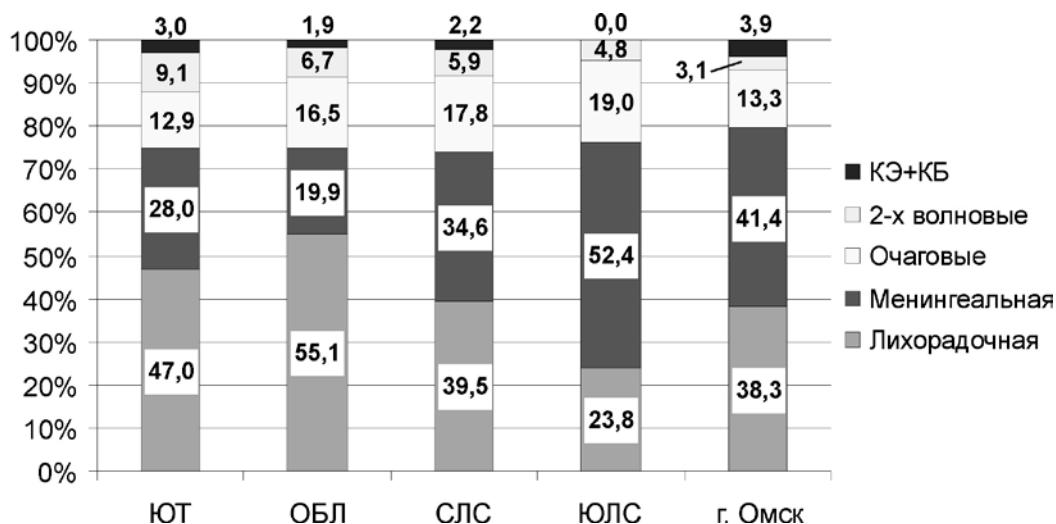


Рис. 8.8. Различия в структуре клинических форм КЭ среди населения природных очагов различной ландшафтной приуроченности в 1995–2009 гг.

Показатель летальности в среднем по области за 1998–2002 гг. составил 4,3 %, в 2003–2009 гг. — 2,7 %. Наибольшее число заражений вирусом КЭ с летальным исходом регистрируется в Тарском и Знаменском районах.

В общей структуре больных КЭ за 1995–2009 гг. преобладают лица от 18 до 60 лет (58,3 %). Возрастная группа 8–14 лет составляет 18,7 % от общего числа заболевших, 61 год и старше — 10,0 %, 15–17 лет — 6,2 %, 4–7 лет — 5,5 %, 0–3 лет — 1,3 %. Имеют место статистически значимые различия ($p < 0,05$) между эндемичными районами области и г. Омском по удельному весу больных двух возрастных групп: 8–14 лет и 18–60 лет (рис. 8.9).

В эндемичных сельских районах области доля детей в возрасте 8–14 лет в общей структуре заболевших КЭ почти в 2 раза больше аналогичного показателя среди больных КЭ жителей г. Омска (19,8 и 10,9 % соответственно, $p < 0,05$). Доля взрослых 18–60 лет среди заболевших КЭ горожан выше, чем среди заболевших КЭ жителей сельских районов (68,8 и 56,7 % соответственно, $p < 0,05$). По-видимому, это связано с более высоким

уровнем иммунной прослойки среди взрослых жителей сельских районов по сравнению с жителями г. Омска. По другим возрастным группам значимых различий не отмечено. Имеют место значимые различия в возрастной структуре болеющих КЭ, как между ландшафтно-географическими подзонами (рис. 8.10), так и между отдельными административными районами внутри них (рис. 8.11).

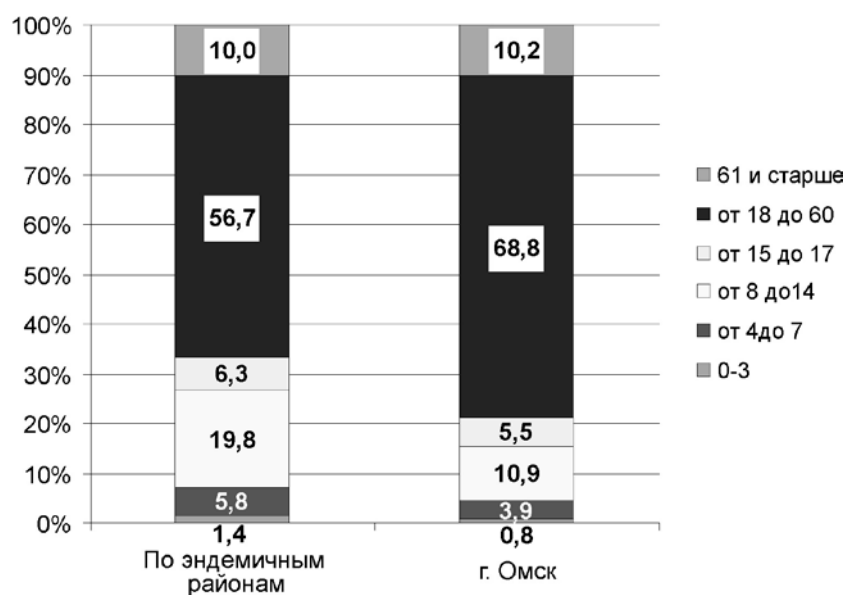


Рис. 8.9. Возрастная структура больных КЭ в эндемичных районах Омской области и г. Омске в 1995–2009 гг.

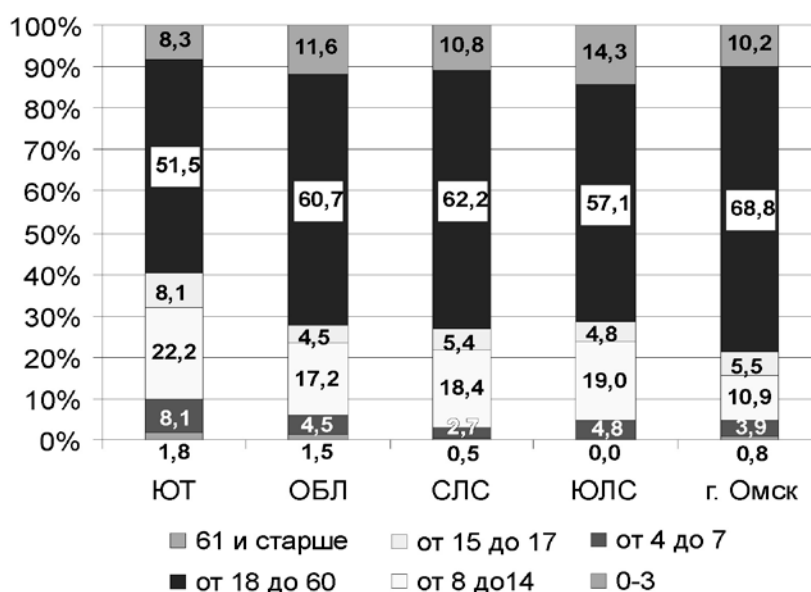


Рис. 8.10. Возрастная структура больных КЭ в природных очагах различной ландшафтной приуроченности и г. Омске в 1995–2009 гг.

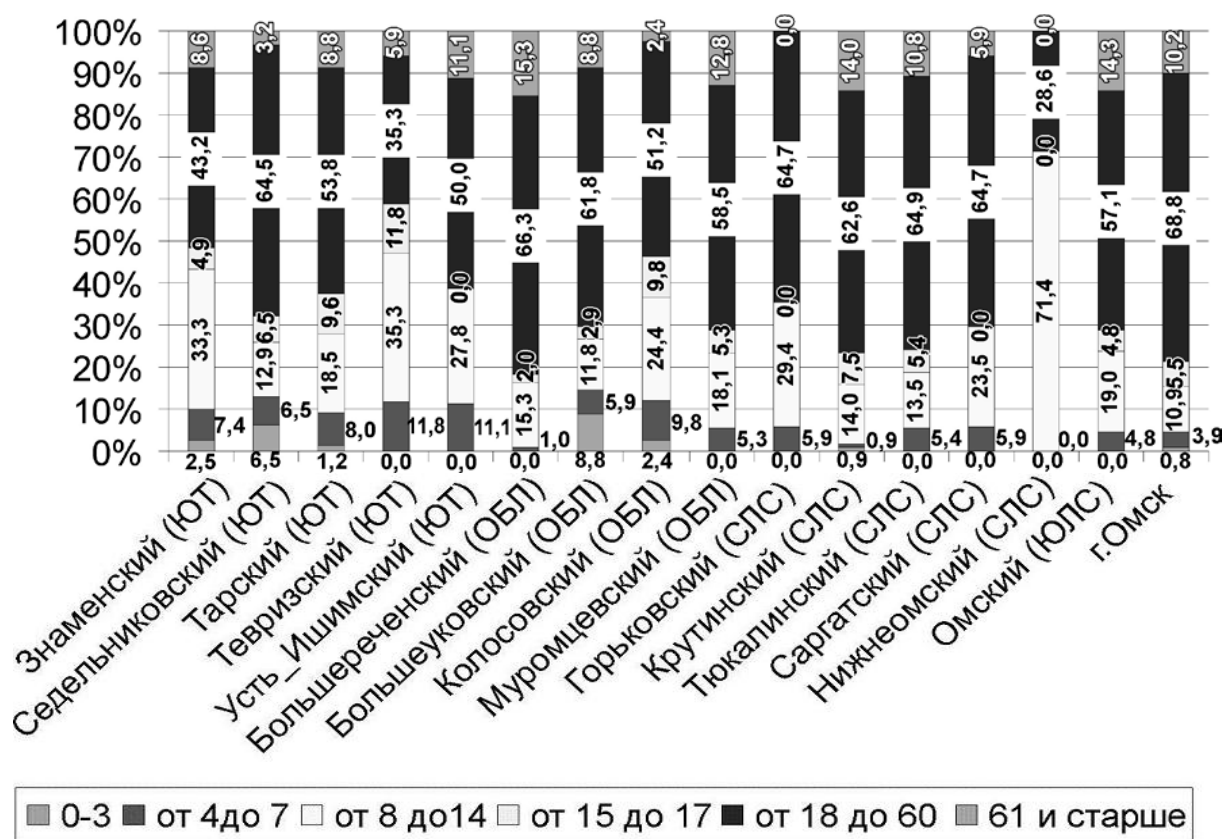


Рис. 8.11. Возрастная структура больных КЭ в различных административных районах Омской области в 1995–2009 гг.

Наиболее высокий удельный вес детей 8–14 лет в общей структуре больных КЭ имеет место в подзоне ЮТ (22,2 %), особенно в Знаменском и Тевризском районах (33,3 и 35,3 % соответственно). В подзоне ОБЛ эта возрастная группа составляет в среднем 17,2 % от общего числа больных КЭ, максимальный показатель — в Колосовском районе (24,4 %). В подзоне СЛС доля детей в общей структуре больных КЭ составляет 18,4 %, при этом в Нижнеомском районе этот показатель равен 71,4 %, в Горьковском — 29,4 %, в Саргатском — 23,5 %, в Крутинском и Тюкалинском — 14,0 и 13,5 % соответственно.

Во всех ландшафтно-географических подзонах и районах, за исключением Нижнеомского, подавляющее большинство больных КЭ — взрослые в возрасте от 18 до 60 лет. Однако это не означает, что данная возрастная группа наиболее подвержена риску заболевания КЭ, о котором можно с достоверностью судить только по интенсивным показателям заболеваемости в каждой из возрастной

групп (рис. 8.12). Преобладание взрослых в структуре больных объясняется тем, их численность значительно больше, чем детей.

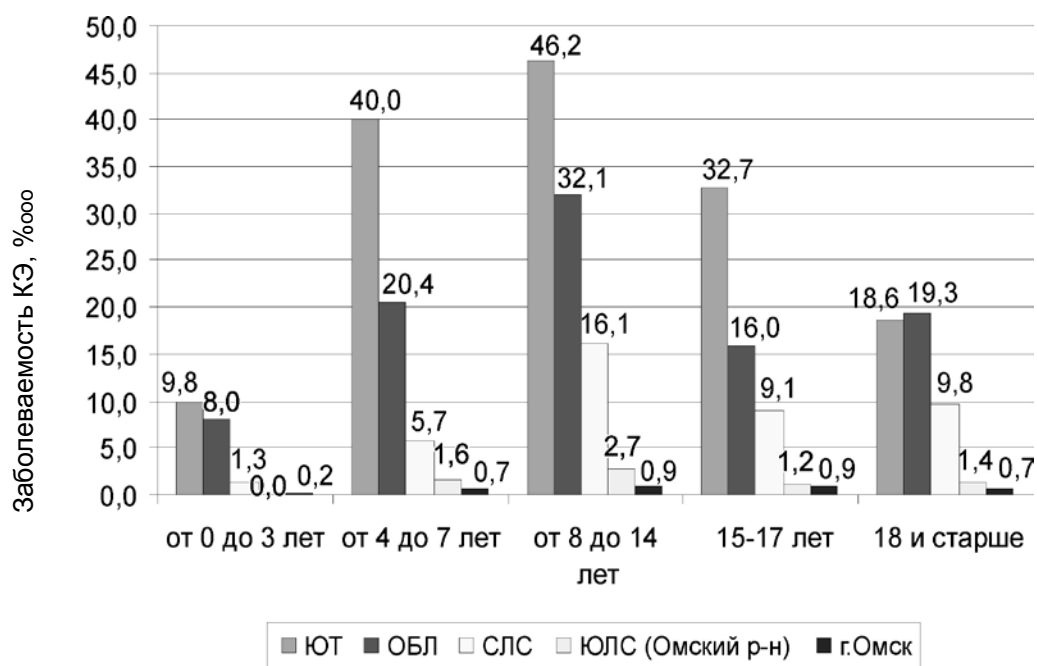


Рис. 8.12. Заболеваемость КЭ разных возрастных групп на территории природных очагов Омской области различной ландшафтной приуроченности в 1995–2009 гг. (среднеголетние показатели на 100 тыс. населения соответствующего возраста)

Анализ интенсивных показателей заболеваемости свидетельствует, что в период 1995–2009 гг. в целом во всех ландшафтно-географических подзонах наиболее подверженными риску заболевания КЭ были дети в возрасте 8–14 лет. В подзоне ЮТ среднеголетний показатель заболеваемости детей этой возрастной группы составил 46,2 на 100 тысяч населения данного возраста, в подзоне ОБЛ — 32,1 ‰, в подзоне СЛС — 16,1 ‰, в подзоне ЮЛС — 2,7 ‰. На втором месте по риску заболевания КЭ в подзонах ЮТ и ОБЛ — дети 4–7 лет (40,0 и 20,4 на 100 тыс. детей данного возраста соответственно), в подзоне СЛС — взрослые старше 18 лет (9,8 ‰). В подзоне ЮТ показатели заболеваемости КЭ среди взрослых занимают 4-е место (18,6 ‰) после заболеваемости подростков (32,7 ‰). На последнем месте в подзоне ЮТ — показатели заболеваемости детей возраста от 0 до 3 лет (9,8 ‰). В подзоне ОБЛ на 3-м месте по заболеваемости КЭ — взрослые

(19,3 ‰), на 4-м месте — подростки (16,0 ‰), на 5-м — дети 0–3 лет (8,0 ‰). В подзоне СЛС на третьем месте подростки (9,1 на 100 тыс. населения 15–17 лет), на 4-м — дети 4–7 лет (5,7 ‰). В возрастной группе 0–3 лет в подзоне СЛС заболеваемость составила 1,3 на 100 тыс. населения данного возраста. В подзоне ЮЛС зарегистрирована заболеваемость КЭ у жителей 4 лет и старше: 1,6 ‰ населения в возрасте 4–7 лет, 2,7 ‰ для 8–14 лет, 1,2 ‰ населения 15–17 лет и 1,4 ‰ взрослых (табл. 8.5).

Таблица 8.5

Заболеваемость КЭ в разных возрастных группах населения административных районов Омской области в 1995–2009 гг. (среднегодовые показатели на 100 тыс. населения соответствующего возраста)

Л-Г зона	Районы	Возрастные группы					Всего
		0–3 лет	4–7 лет	8–14 лет	15–17 лет	18 и старше	
ЮТ	Знаменский	21,2	57,4	112,1	32,1	26,9	38,1
ЮТ	Седельниковский	26,5	24,0	19,0	17,8	14,5	16,0
ЮТ	Тарский	10,2	62,1	60,8	59,6	27,4	33,3
ЮТ	Тевризский	0,0	13,6	17,0	11,4	3,4	5,9
ЮТ	Усть-Ишимский	0,0	14,0	14,7	0,0	5,7	6,7
ЮТ	Итого	9,8	40,0	46,2	32,7	18,6	23,1
ОБЛ	Большереченский	0,0	4,2	25,7	6,8	20,5	18,8
ОБЛ	Большеуковский	64,3	38,9	28,5	12,4	24,8	26,5
ОБЛ	Колосовский	9,6	34,6	36,0	29,2	11,9	16,6
ОБЛ	Муромцевский	0,0	27,4	39,5	20,9	20,5	22,0
ОБЛ	Итого	8,0	20,4	32,1	16,0	19,3	20,1
СЛС	Горьковский	0,0	5,5	11,2	0,0	3,8	4,4
СЛС	Крутинский	7,4	6,4	41,1	43,4	33,4	32,5
СЛС	Тюкалинский	0,0	9,1	9,3	7,1	7,7	7,6
СЛС	Саргатский	0,0	6,3	10,6	0,0	4,6	4,9
СЛС	Нижнеомский	0,0	0,0	13,0	0,0	0,9	2,3
СЛС	Итого	1,3	5,7	16,1	9,1	9,8	9,9
ЮЛС	Омский	0,0	1,6	2,7	1,2	1,4	1,5
По эндемичным районам		4,7	17,4	24,9	15,0	12,3	13,8
	г. Омск	0,2	0,7	0,9	0,9	0,7	0,7
Всего по области		1,5	5,7	8,2	5,3	3,6	4,2

Интересно, что в г. Омске, как и в подзоне ЮЛС (Омский район) во всех возрастных группах, начиная с 4 лет, заболеваемость была практически одинакова.

В природных очагах одинаковой ландшафтной приуроченности в зависимости от конкретного административного района имеют место значительные отличия среднемноголетних интенсивных показателей заболеваемости отдельных возрастных групп населения. В частности, в 1995–2009 гг. среди всех эндемичных районов заболеваемость КЭ детей возраста от 0 до 3 лет зарегистрирована в трех районах ЮТ: Знаменском, Седельниковском, Тарском (21,2; 26,5 и 10,2 на 100 тыс. населения данного возраста), в двух районах подзоны ОБЛ — Большеуковском и Колосовском (64,3 ‰ и 9,6 ‰ соответственно) и в Крутинском районе СЛС (7,4 ‰). В Седельниковском и Большеуковском районах показатель заболеваемости КЭ детей возраста 0–3 лет превышает аналогичные показатели всех других возрастных групп населения.

В Тарском районе наибольший среднемноголетний интенсивный показатель заболеваемости КЭ за 1995–2009 гг. зарегистрирован в возрастной группе детей 4–7 лет (62,1 на 100 тыс. населения соответствующего возраста); в других районах подзоны ЮТ (Знаменском, Тевризском, Усть-Ишимском), кроме Седельниковского, среди детей 8–14 лет (112,1; 17,0; 14,7 ‰ соответственно). В этой же возрастной группе самые высокие показатели заболеваемости КЭ в Большереченском, Колосовском, Муромцевском, Горьковском, Саргатском, Тюкалинском, Нижнеомском, Омском районах и г. Омске (26,7; 36,0; 39,5; 11,2; 10,6; 9,3; 13,0; 2,7 и 0,9 ‰ соответственно). В Крутинском районе максимальный уровень заболеваемости отмечен среди подростков (43,4 на 100 тыс. населения 15–17 лет). Во всех районах среднемноголетние показатели заболеваемости КЭ детей и подростков выше, чем взрослых.

Таким образом, между административными районами одной ландшафтной приуроченности, как и между разными ландшафтно-географическими подзонами, выявлены отличия по характеру изменений уровня заболеваемости КЭ в период циклического подъема 1988–1998 гг. по сравнению с аналогичным периодом 1960–1970 гг., а также в 1999–2009 гг. по сравнению с предыдущим периодом; по риску заболевания этой нейроинфекцией разных

возрастных групп и структуре клинических форм. Одной из причин вышеизложенного могут быть различия в объемах этиотропной профилактики.

8.2.2. Влияние этиотропной профилактики на проявления эпидемического процесса КЭ

На протяжении 1999–2009 гг. объемы специфической профилактики КЭ неуклонно увеличивались по всем эндемичным районам Омской области (рис. 8.13).

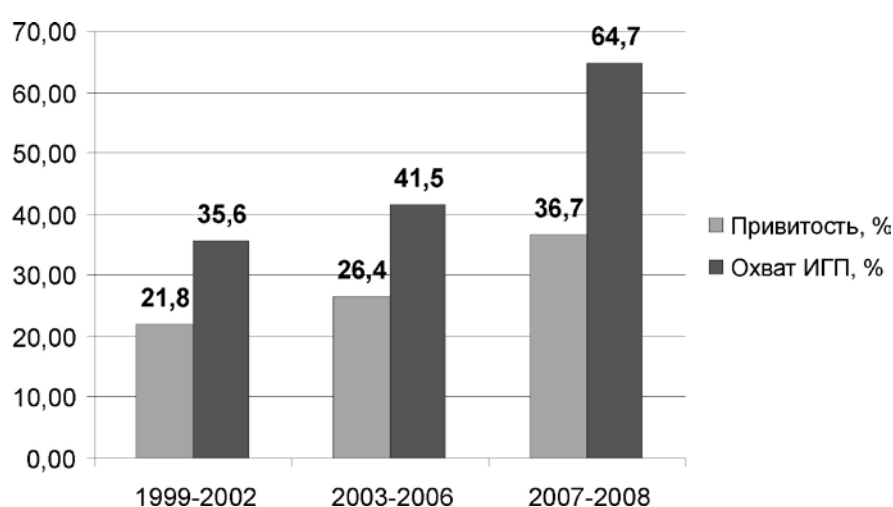


Рис. 8.13. Динамика объемов специфической профилактики КЭ в эндемичных районах Омской области за 1999–2008 гг.

Среднегодовые показатели привитости всего населения, включая декретированные контингенты, за 1999–2009 гг. составили в подзоне ЮТ 41,4 %, в подзоне ОБЛ — 33,4 %, в подзоне СЛС — 25,3 %, в подзоне ЮЛС (Омский район) — 7,4 %. Привитость детей в среднем была в 1,5 раза выше, чем взрослых, но не во всех районах (табл. 8.6). Уровень привитости против КЭ профессионально уязвимых контингентов к 2008 г. в большинстве районов превысил 90 %. Доля этих контингентов в общей структуре больных КЭ за 1999–2008 гг. составила в среднем 5,4 %. Среди взрослых жителей эндемичных сельских районов около 60 % заболевших КЭ в этот период были инфицированы в процессе хозяйственно-бытовой деятельности (сбор грибов, ягод, выпас скота,

Таблица 8.6

Среднемноголетние показатели заболеваемости КЭ и объемов специфической профилактики в эндемичных районах Омской области за период 1999–2009 гг.

Под-зона	Район	Заболеваемость КЭ, ‰			Привитость, %			Охват ИПП, %		
		Дети	Взрослые	Всего	Дети	Взрослые	Всего	Дети	Взрослые	Всего
ЮТ	Знаменский	38,9	19,2	23,5	40,0	63,1	58,0	92,2	17,0	45,1
ЮТ	Тарский	27,5	27,4	27,4	49,5	30,4	34,1	86,4	20,5	39,7
ЮТ	Седельниковский	10,8	7,2	7,9	57,6	45,3	47,8	99,8	12,0	38,1
ЮТ	Тевризский	12,9	3,1	5,3	57,0	21,4	29,5	94,2	39,3	63,9
ЮТ	Усть-Ишимский	2,2	5,5	4,8	77,6	50,8	57,1	87,3	30,6	51,0
ЮТ	Итого	20,2	16,9	17,5	55,4	37,7	41,4	91,8	21,8	45,3
ОБЛ	Большереченский	5,2	12,1	10,7	51,0	34,0	37,5	94,7	7,8	29,4
ОБЛ	Б-Уковский	32,0	17,7	20,6	60,7	19,4	27,8	86,1	25,6	38,9
ОБЛ	Колосовский	13,5	5,0	6,8	46,3	25,9	30,2	91,5	11,4	31,0
ОБЛ	Муромцевский	12,1	12,9	12,8	38,6	30,8	32,3	97,5	21,5	47,0
ЮТ	Итого	11,9	11,7	11,7	47,5	29,9	33,4	94,9	15,3	37,2
СЛС	Горьковский	5,2	1,8	2,5	55,2	18,3	26,0	72,1	13,7	38,3
СЛС	Крутинский	20,2	26,8	25,4	24,8	22,1	22,6	90,2	28,5	48,6
СЛС	Тюкалинский	5,6	4,3	4,6	40,1	19,7	23,9	96,1	13,8	41,4
СЛС	Саргатский	7,8	3,5	4,4	36,1	37,1	36,9	93,9	36,2	66,4
СЛС	Нижнеомский	0,0	1,8	1,4	28,7	12,3	16,0	85,7	27,8	48,8
ЮТ	Итого	7,5	7,2	7,3	37,8	22,0	25,3	89,2	21,4	46,8
ЮЛС	Омский	3,0	1,0	1,4	7,8	7,4	7,4	96,1	36,6	60,8

Примечание: Рассчитано по данным управления Роспотребнадзора по Омской области.

рыбалка, заготовка дров, сенокос и пр.), 31 % — во время работы на приусадебном участке или территории населенного пункта, 3 % — во время отдыха «на природе», менее 1 % — при выезде в другие природные очаги КЭ.

Среди детей, проживающих в эндемичных районах Омской области и заболевших КЭ в 1999–2008 гг., 45,6 % были инфицированы на территории населенного пункта, в том числе, непосредственно прилегающей к дому; 54,4 % — при посещении леса.

Динамика заболеваемости в разных возрастных группах населения

За период 1999–2009 гг. по сравнению с периодом 1995–1998 гг. произошли заметные изменения экстенсивных и интенсивных показателей заболеваемости КЭ в группах детей 0–3, 4–7 и 8–14 лет. Доля детей 0–3 лет (не вакцинируемый контингент) в общей структуре больных КЭ выросла в 3 раза по сравнению с 1995–1998 гг. (2,2 против 0,8 %), а доля детей возраста 4–7 лет снизилась в 5 раз (1,7 против 9,0 %). Удельный вес детей 8–14 лет также снизился: с 25,0 в 1995–1998 гг. до 17,1 % в 2003–2009 гг. Доля подростков 15–17 лет в общей структуре больных КЭ изменилась в меньшей степени (8,2 % в 1995–1998 гг. и 6,1 % в 2003–2008 гг.) (рис. 8.14).

В период 2003–2009 гг. по сравнению с периодом 1995–1998 гг. заболеваемость КЭ детей 0–3 лет относительно заболеваемости взрослых выросла в 2,5 раза, детей 4–7 лет — снизилась в 5 раз (рис. 8.15). Интенсивные показатели заболеваемости детей 8–14 лет и подростков, хотя и снизились, продолжают превышать показатели заболеваемости взрослых.

Еще более наглядно изменение уровня заболеваемости КЭ детей разных возрастных групп относительно заболеваемости взрослых видно на примере высоко эндемичных районов, расположенных в подзоне ЮТ (табл. 8.7).

В частности, в Знаменском районе заболеваемость КЭ детей 0–3 лет в показателях наглядности в 2003–2009 гг. выросла в 4 раза по сравнению с 1995–1998 гг. (от 78,7, до 318,8 %) В Седельниковском районе данный показатель за этот период увеличился от 209,1 до 601,3 %, в Тарском районе — от 0 до 75,2 %.

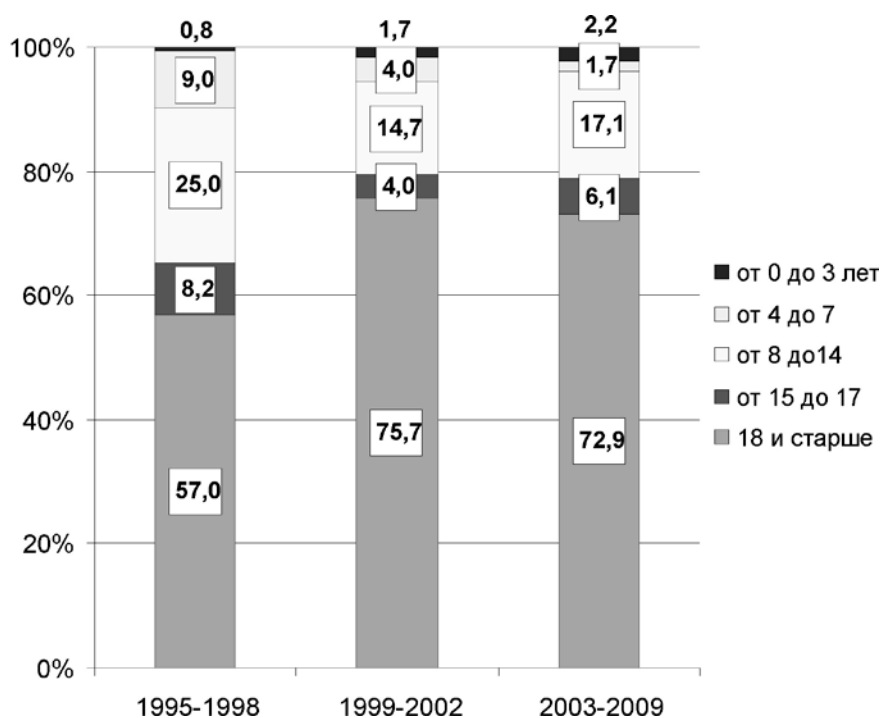


Рис. 8.14. Изменения возрастной структуры больных КЭ в эндемичных районах Омской области в течение 1995–2009 гг.

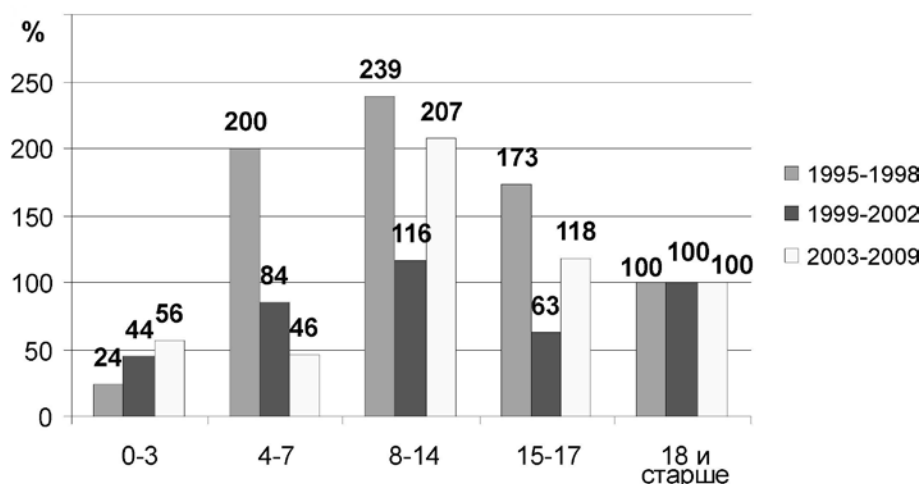


Рис. 8.15. Динамика повозрастной заболеваемости КЭ населения эндемичных районов Омской области в 1995–2009 гг. (в показателях наглядности): по оси ординат — процентное отношение интенсивного показателя заболеваемости КЭ в данной возрастной группе к аналогичному показателю взрослых

Заболеваемость КЭ в группе детей возраста от 0 до 3 лет за последние 14 лет была зарегистрирована в г. Омске и в 6 из 15 эндемичных районах области: Знаменском, Седельниковском, Тарском, Большеуковском, Колосовском и Крутинском. Все эти районы по среднегодовым показателям заболеваемости КЭ

в период циклического подъема 1988–1998 гг. относятся к районам высокой и очень высокой степени эпидемической опасности. Из них два района (Седельниковский и Колосовский) по среднесулетним показателям заболеваемости КЭ в 1999–2009 гг. переместились из группы очень высокой в группу средней эпидемической опасности. При этом в Седельниковском и Большеуковском районах в 1999–2009 гг. заболеваемость детей 0–3 лет была максимальной среди всех возрастных групп (26,5 и 64,3 на 100 тыс. человек данного возраста), тогда как во всех других районах, кроме Тарского, наиболее высокие интенсивные показатели заболеваемости отмечены в группе детей 8–14 лет. В Тарском районе самые высокие показатели заболеваемости КЭ (62,1 ‰) отмечены среди детей 4–7 лет (см. табл. 8.5).

Таблица 8.7

**Динамика заболеваемости КЭ в разных возрастных группах населения
высокоэндемичных районов, расположенных в подзоне южной тайги
Омской области (в показателях наглядности*)**

Возраст	Знаменский		Седельниковский		Тарский	
	1995–1998	2003–2009	1995–1998	2003–2009	1995–1998	2003–2009
0–3 лет	78,7	318,8	209,1	601,3	0	75,2
4–7 лет	273,2	0	293,3	0	450,4	82,5
8–14 лет	325,3	165,3	119,7	0	529,1	221,0
15–17 лет	225,8	0	137,7	0	640,9	146,0
18 и старше	100	100	100	100	100	100

* Процентное отношение интенсивного показателя заболеваемости КЭ в данной возрастной группе к аналогичному показателю для взрослого населения.

В таблице 8.8 приведены результаты сопоставления среднесулетних показателей привитости детей против КЭ и доли детей от 0 до 3 лет в общей структуре больных КЭ за 1999–2009 гг. на тех административных территориях, где регистрируется заболеваемость этой возрастной группы населения. Установлено наличие статистически значимой выраженной прямой связи между изучаемыми признаками (коэффициент ранговой корреляции по Спирмену равен 0,86, $p < 0,05$). Это означает, что чем выше охват детского населения вакцинацией против КЭ, тем больше доля детей младшего возраста (которые не подлежат вакцинации

отечественными препаратами) среди заболевших КЭ. Например, в Седельниковском и Большеуковском районах, где среднемноголетние показатели привитости детского населения максимальные для данной выборки (57,6 и 60,7 %), отмечен самый высокий процент больных КЭ детей в возрасте 0–3 лет в общей структуре больных КЭ в изучаемом периоде (6,5 и 8,8 % соответственно).

Таблица 8.8

Корреляция среднемноголетних показателей привитости детей 4–14 лет против КЭ и доли детей 0–3 лет (невакцинируемый контингент) в структуре заболевших КЭ за период 1999–2009 гг.

№ п/п	Район	Доля детей 0–3 лет в структуре больных КЭ	Привитость детей против КЭ, %
1	Знаменский	2,5 ± 1,7	40,0 ± 0,9
2	Седельниковский	6,5 ± 4,4	57,6 ± 1,0
3	Тарский	1,2 ± 0,7	49,5 ± 0,5
4	Крутинский	0,9 ± 0,9	24,8 ± 0,6
5	Большеуковский	8,8 ± 4,9	60,7 ± 1,1
6	Колосовский	2,4 ± 2,4	46,3 ± 0,9
7	г. Омск	0,8 ± 0,8	1,9 ± 0,1
Коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (ρ) = 0,86			
Степень вероятности безошибочного суждения (P) = 95 % (t = 3,33)			

Изменение возрастной структуры больных КЭ, особенно увеличение доли невакцинируемого контингента детей младшего возраста, в течение периода значительного роста объемов вакцинации является показателем эпидемиологической эффективности этого противоэпидемического мероприятия.

Изменение величины иммунной прослойки

Представляло интерес изучение возможного влияния вакцинации на состояние популяционного иммунитета к вирусу КЭ у населения природных очагов Омской области различной ландшафтной приуроченности. С этой целью проведено сравнение величины иммунной прослойки среди населения в 1999–2009 гг. с аналогичным показателем, полученным сотрудниками Омского НИИПИ [Пригородов В.И. и др., 1973] в «допрививочный» период 1960–1970 гг. (табл. 8.9). В обоих периодах для определения антител к вирусу КЭ применяли реакцию торможения гемагглю-

тинации, положительным результатом считали обнаружение антигемагглютининов в титре 1/10 и выше.

Доля населения, иммунного к вирусу КЭ, в 1999–2009 гг. во всех ландшафтно-географических подзонах статистически значимо ($p < 0,01$) отличается от аналогичного показателя 1960–1970 гг. Однако среди детей доля иммунных лиц увеличилась на всех эндемичных территориях (с 28,5 до 39,7 % в подзоне ЮТ, с 2,7 до 38,1 % — в подзоне ОБЛ и с 5,7 до 18,6 % — в подзоне СЛС), тогда как среди взрослых рост иммунной прослойки отмечен только в подзоне ОБЛ (с 26,8 до 48,1 %). Среди взрослых жителей ЮТ и СЛС, доля иммунных лиц уменьшилась (с 66,5 до 50,0 % в подзоне ЮТ и с 37,7 до 27,9 % в подзоне СЛС).

На наш взгляд, снижение иммунной прослойки среди взрослых в подзоне ЮТ по сравнению с периодом 1960-х гг., наряду со снижением заболеваемости КЭ, указывает на ослабление интенсивности латентной иммунизации вследствие уменьшения контакта с переносчиками. Об этом же свидетельствуют значительные отличия показателя частоты присасывания клещей в подзоне ЮТ в 1960-х гг. и в 1999–2009 гг. (28,9 и 2,0 % соответственно). Однако В.И. Пригородов с соавт. (1973) определял этот показатель путем опроса населения при подворных обходах, а среднелетний показатель 1999–2009 гг. рассчитан по официальным данным обращаемости за медицинской помощью. Тем не менее по другим ландшафтно-географическим подзонам (ОБЛ и СЛС) показатели частоты присасывания клещей в 1960–1970 гг. и 1999–2009 гг. мало отличаются: $3,5 \pm 0,6$ % и $1,6 \pm 0,1$ % для подзоны ОБЛ и $2,3 \pm 0,5$ % и $1,1 \pm 0,1$ % для подзоны СЛС. Учитывая тот факт, что привитость детского населения во всех подзонах, в том числе и ЮТ, превышает аналогичный показатель для взрослого населения, есть основания полагать, что рост иммунной прослойки среди детей связан с массовой иммунизацией этого контингента. Важно отметить, что из 112 обследованных детей в возрасте от 0 до 3 лет (невакцинируемый контингент) только у троих (2,7 %) были обнаружены антигемагглютинины к вирусу КЭ.

Таблица 8.9

Изменения иммунной прослойки к вирусу КЭ среди населения различных ландшафтно-географических подзон Омской области в 1999–2009 гг. по сравнению с 1960–1970 гг.

Л-Г подзона	Периоды, гг.	Частота при- сасываний клещей, %	Заболееваемость КЭ, ‰			Привитость, %		Иммунная прослойка, %		
			дети	взрос- лые	всего	дети	взрослые	дети (А)	взрослые (Б)	Б/А
ЮТ	1960–1970*	28,9 ± 2,2	Н.и.	Н.и.	28,8	0	0	28,5 ± 2,3	66,5 ± 2,9	2,3
	1999–2009	2,0 ± 0,1	20,2	16,9	17,5	55,4 ± 0,8	37,7 ± 0,4	39,7 ± 2,5	50,0 ± 1,7	1,3
ОБЛ	1960–1970*	3,5 ± 0,6	Н.и.	Н.и.	2,8	0	0	2,7 ± 0,8	26,8 ± 2,3	10
	1999–2009	1,6 ± 0,1	11,9	11,7	11,7	47,5 ± 0,8	29,9 ± 0,4	38,1 ± 4,1	48,1 ± 2,1	1,3
СЛС**	1960–1970*	2,3 ± 0,5	Н.и.	Н.и.	1,1	0	0	5,7 ± 1,7	37,7 ± 4,9	6,6
	1999–2009	1,1 ± 0,1	7,5	7,2	7,3	37,8 ± 0,7	22,0 ± 0,3	18,6 ± 3,0	27,9 ± 1,9	1,5

Примечания:

* По Пригородову В.И. с соавт. (1973).

** Горьковский, Крутинский, Тюкалинский и Саргатский районы.

Н.и. — не известно.

В подзоне ОБЛ, в отличие от ЮТ, удельный вес иммунных к вирусу КЭ лиц среди взрослых статистически значимо вырос. Однако относить это только на счет вакцинации, по-видимому, нельзя, поскольку рост заболеваемости КЭ по сравнению с 1960-ми гг., указывает на повышение эпидемической опасности этой территории. Вместе с тем, если предположить, что вакцинация не влияет на величину иммунной прослойки, и последняя зависит только от латентной иммунизации при контакте с переносчиками, то доля иммунных к вирусу КЭ среди взрослых должна в подзоне ОБЛ в 10 раз превышать аналогичный показатель среди детей, как это было в 1960-х гг.. Однако сегодня между величинами иммунной прослойки среди детей и взрослых различия не велики ($39,7 \pm 2,5 \%$ и $50,0 \pm 1,7 \%$ в подзоне ЮТ), а в подзонах ОБЛ и СЛС — статистически не значимы ($38,1 \pm 4,1 \%$ против $48,1 \pm 2,1 \%$ и $18,6 \pm 3,0 \%$ против $27,9 \pm 1,9 \%$ соответственно).

Таким образом, значительное увеличение иммунной прослойки к вирусу КЭ среди детей к 2009 г. по сравнению с периодом 1960–1970 гг. и многократное уменьшение различий между долей иммунных к вирусу КЭ лиц среди детей и взрослых на фоне более высоких показателей привитости детей свидетельствует о высокой иммунологической эффективности вакцинации в реальных эпидемиологических условиях.

Изменение тяжести течения заболевания

В общей структуре заболеваний КЭ в 2003–2009 гг. по сравнению с предыдущими периодами 1995–1998 гг. и 1999–2002 гг. статистически значимо увеличилась доля лихорадочных форм, на фоне выраженного снижения удельного веса очаговых и двухволновых форм (см. рис. 8.6).

Для проверки предположения о влиянии этиотропной профилактики на тяжесть течения КЭ был проведен сравнительный анализ структуры клинических форм у лиц, получавших и не получавших специфическую профилактику (табл. 8.10).

Оказалось, что в целом среди лиц, заболевших КЭ, несмотря на вакцинацию, удельный вес лихорадочных форм статистически

значимо ($p < 0,01$) выше, чем среди невакцинированных, не получавших экстренной профилактики (68,8 против 45,1 %). При этом доля менингеальных и двухволновых форм КЭ среди вакцинированных значительно ниже (17,2 против 31,4 % и 1,6 против 7,8 % соответственно, $p < 0,01$). Доля очаговых форм во всех сравниваемых группах статистически не отличается.

Таблица 8.10

Структура клинических форм КЭ в зависимости от наличия и вида специфической профилактики (Омская область 1995–2009 гг.)

Клинические формы КЭ	Не вакцинированные без ИГП (А)	Вакцинированные (Б)	Не вакцинированные с ИГП (В)	Всего	Критерий Стьюдента (t)** для сравниваемых групп		
					А и Б	А и В	Б и В
Всего, абс.	825	64	82	971			
Лихорадочная, %	45,1 ± 1,7*	68,8 ± 5,8*	53,7 ± 5,5	47,4 ± 1,6	3,91	0,14	1,89
Менингеальная, %	31,4 ± 1,6*	17,2 ± 4,7*	28,1 ± 5,0	30,2 ± 1,5	2,85	0,80	1,59
Очаговые, %	15,8 ± 1,3	12,5 ± 4,1	12,2 ± 3,6	15,2 ± 1,2	0,75	0,20	0,06
Двухволновые, %	7,8 ± 0,9*	1,6 ± 1,5*	6,1 ± 2,6	7,2 ± 0,8	3,43	1,10	1,48

Примечания:

* Различия статистически значимы ($p < 0,01$).

** Критическое значение t для 95 % вероятности безошибочных суждений = 1,96.

При имеющемся количестве наблюдений не удалось выявить статистически значимого отличия в структуре клинических форм КЭ среди заболевших, не получавших специфической профилактики, и заболевших, несмотря на ИГП. Вместе с тем в последней группе, имеет место тенденция к увеличению доли лихорадочных форм (53,7 ± 5,5 % против 45,1 ± 1,7).

Отсутствие значимых различий по доле очаговых форм в структуре заболевших КЭ людей среди получавших и не получавших специфическую профилактику, тем не менее не дает оснований делать выводы об отсутствии влияния профилактики на риск развития очаговых форм. Методологической основой для выводов о влиянии ЛС на риск заболевания и вероятность той или иной степени тяжести его течения должно быть сравнение интенсивных

показателей возникновения изучаемого признака в группах людей, получивших данный вид профилактики, и тех, кто ее не получил.

В качестве модели для изучения влияния вакцинации на частоту развития тех или иных форм КЭ были выбраны районы, расположенные в подзоне южной тайги, поскольку природные очаги именно этой ландшафтной приуроченности вносят наибольший вклад в заболеваемость КЭ в Омской области. Кроме того, именно в этих районах охват населения вакцинацией наибольший и увеличивается с каждым годом (рис. 8.16).

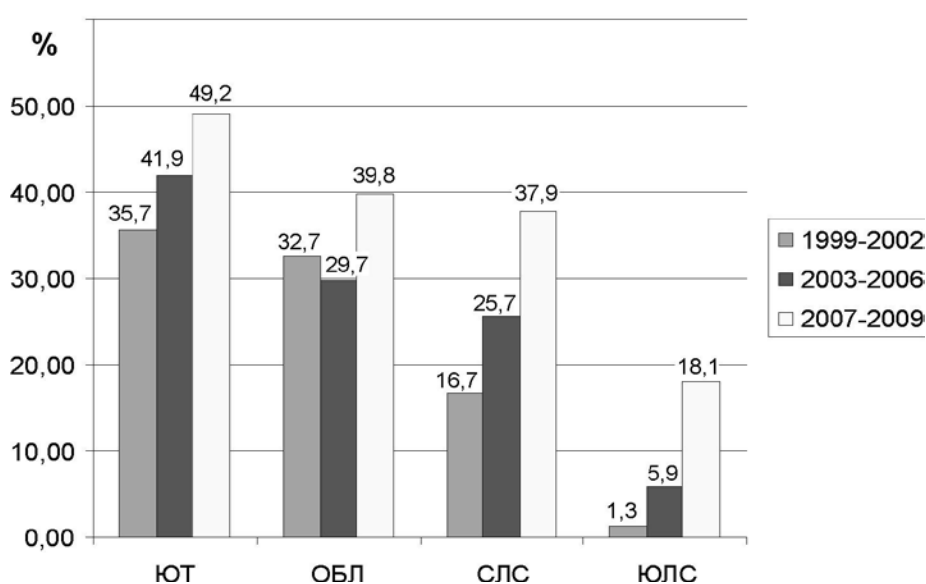


Рис. 8.16. Динамика привитости населения против КЭ в районах различных ландшафтно-географических подзон в 1999–2009 гг., %

В таблице 8.11 приведены суммарные данные о частоте развития различных клинических форм КЭ в период 1999–2009 гг. у вакцинированных и невакцинированных жителей сельских районов, расположенных в подзоне южной тайги на территории Омской области. В целом, частота случаев КЭ у вакцинированных была в 4 раза (на 75 %) ниже, чем у невакцинированных. Величину 75 % нельзя рассматривать как точный показатель коэффициента эффективности применяемых вакцин. По нашему мнению, он ниже истинного значения, что связано, в первую очередь, с более высоким риском заражения в группе привитых по сравнению с

непривитыми. В составе группы невакцинированных практически нет профессионально угрожаемых контингентов, которые входят в группу привитых, наряду с остальным населением, вакцинированным по эпидемическим показаниям. Более подробно этот вопрос был обсужден в *разделе 4.5*.

Таблица 8.11

Частота развития различных клинических форм КЭ у вакцинированных и невакцинированных жителей районов, расположенных в подзоне южной тайги Омской области в 1999–2009 гг.

Клинические формы	Вакцинированные ¹ (n = 509250 ²)		Невакцинированные без ИГП (n = 717442 ²)		А/Б	Коэффициент защиты (min.), %
	Абс.	% ₀₀₀ (А ³)	Абс.	% ₀₀₀ (Б ³)		
Лихорадочная	21	4,1	76	10,6	2,6	61,0
Менингеальная	6	1,2	60	8,4	7,1	85,7
Очаговые	4	0,8	25	3,5	4,4	77,5
Двухволновые	0	0	12	1,7	∞	100,0
Всего:	31	6,1	173	24,1	4,0	75,0

Примечания:

¹ Лица, получившие полный курс вакцинации и ревакцинированные в рекомендуемые сроки.

² Сумма за 1999–2009 гг.

³ Различия статистически значимы для всех клинических форм ($p < 0,001$).

Из всех клинических форм КЭ среди вакцинированных по сравнению с невакцинированными в наибольшей степени уменьшилось количество двухволновых (до 0) и менингеальных форм (в 7 раз, то есть на 85,7 %). При этом частота возникновения лихорадочных форм снизилась в меньшей степени, только в 2,6 раз (на 61 %) по сравнению с группой невакцинированных, не получавших ИГП. Очевидно, специфическая профилактика снижает риск развития всех клинических форм, хотя степень этого влияния у конкретного человека может быть различной в зависимости от прочих факторов (свойств вируса и состояния макроорганизма), определяющих вероятность возникновения той или иной формы заболевания у конкретного человека. Относительно меньшее снижение частоты лихорадочных форм, по сравнению с выраженным снижением менингеальных и двухволновых форм, легко объяснить тем, что в некоторых случаях поствакцинальный

иммунитет не в состоянии полностью предотвратить развитие заболевания, но способствует более легкому его течению (развивается лихорадочная форма вместо менингеальной).

Частота очаговых форм КЭ среди вакцинированных снизилась на 77,5 % (в 4,4 раза) по сравнению с невакцинированными, что на 8,2 % меньше, чем величина снижения вероятности возникновения менингеальных форм, и на 16,5 % больше аналогичного показателя для лихорадочных форм.

Таким образом, установлено статистически значимое снижение вероятности развития всех клинических форм КЭ у вакцинированных людей по сравнению с невакцинированными. При этом частота развития двухволновых, менингеальных и очаговых форм снижается в большей степени, чем лихорадочных. Это позволяет объяснить наблюдаемое в последние 7 лет (период наращивания объемов вакцинации) снижение доли тяжелых форм в общей структуре заболеваемости КЭ в целом по Омской области (см. рис. 8.6) и в районах подзоны ЮТ в частности (рис. 8.17).

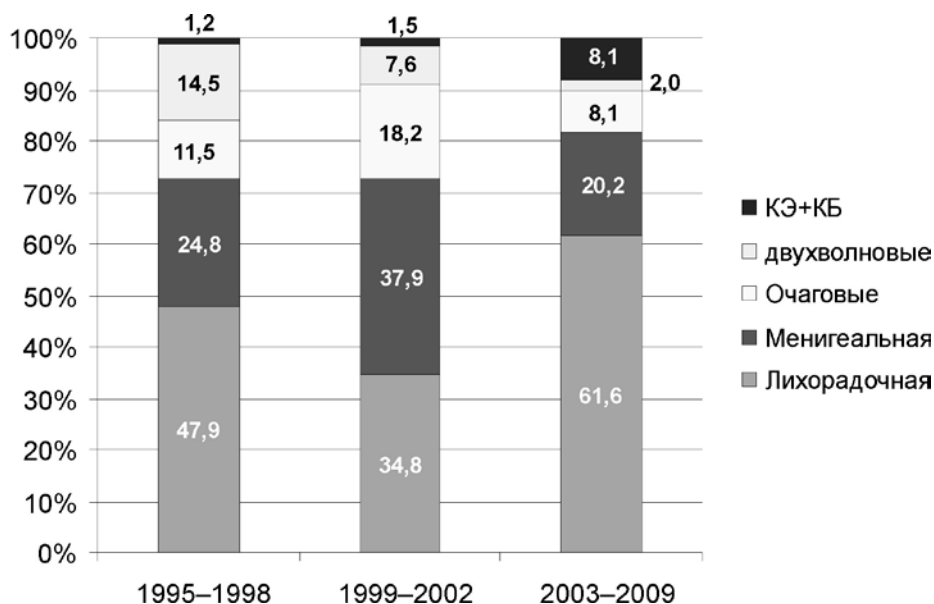


Рис. 8.17. Изменения структуры клинических форм КЭ в районах, расположенных в подзоне южной тайги, в 2003–2009 гг., по сравнению с периодами 1995–1998 гг. и 1999–2002 гг.

Снижение тяжести течения КЭ у населения Омской области может быть связано не только с увеличением объемов вакцинации

и соответственно, с увеличением иммунной прослойки среди населения, но и с другими факторами. Однако следует отметить, что на протяжении последних 20 лет процент зараженных особей иксодовых клещей в эндемичных районах остается относительно постоянным (см. табл. 8.3). Нельзя исключить возможность качественных (молекулярно-биологические) или количественных (количество вируса в отдельных особях клещей) изменений вирусной популяции на территории природных очагов Омской области. К сожалению, мы не располагаем данными, чтобы оценить этот процесс в динамике, поскольку мониторинг количественного содержания вируса КЭ в клещах и изучение молекулярно-биологических свойств циркулирующих штаммов вируса в конкретных природных очагах не являются обязательными в системе эпиднадзора, как и оценка генетической и приобретенной резистентности населения. Вместе с тем известно, что тяжесть течения КЭ зависит не только от свойств инфицирующего штамма вируса, но и от преморбидного состояния макроорганизма, в том числе от генетически детерминированного иммунного ответа на вирусную инфекцию. Очевидно, что изменение генетически обусловленной резистентности населения на протяжении полутора десятилетий маловероятно.

По нашему мнению, наблюдаемое уменьшение доли тяжелых форм в общей структуре заболеваемости КЭ можно рассматривать в качестве одного из показателей эффективности вакцинации как противоэпидемического мероприятия.

Оценка эффективности профилактики методом парного сравнения

Сравнение территорий, сопоставимых по степени популяционного риска заражения, по объемам вакцинации и ИГ-профилактики позволило бы ответить на вопрос о влиянии этих противоэпидемических мероприятий на заболеваемость КЭ. Поскольку наиболее уязвимыми в плане риска заболевания КЭ являются дети, было решено провести анализ именно для этого контингента населения. Кроме того, показатели привитости и охвата ИГП

среди детей выше, чем среди взрослых. Для подбора пар сравнения использовали приемы формальной логики (метод сходства и различия).

В качестве факторов, определяющих популяционный риск заражения, рассматривали «исходный» уровень эпидемической опасности (по среднемноголетнему показателю заболеваемости КЭ в 1988–1998 гг.), среднемноголетние показатели частоты контакта населения с клещами (по обращаемости за медицинской помощью) и вирусофорности клещей. Поскольку, как было показано выше, массовая вакцинация может способствовать увеличению доли лиц, иммунных к вирусу КЭ, величину иммунной прослойки среди населения сегодня уже нельзя, как в 1960-х годах, всегда с уверенностью считать следствием латентной иммунизации и относить к показателям риска заражения. Кроме перечисленных факторов при выборе пар сравнения учитывали не только принадлежность к одним ландшафтными подзонам, деление на которые в определенной степени условно, но и географическое положение (см. рис. 8.5). Для сравнения, как правило, выбирали районы, граничащие друг с другом.

Среднемноголетние показатели популяционного риска заражения, заболеваемости КЭ и объемов специфической профилактики у детского населения эндемичных районов Омской области представлены в *таблице 8.2*. В среднем между всеми подзонами имеет место статистически значимое различие по уровню обращаемости детей в связи с присасыванием клещей. Максимальный уровень — в подзоне ЮТ ($2,0 \pm 0,1$ %), минимальный — в подзоне СЛС ($1,1 \pm 0,1$ %). В подзоне ОБЛ по поводу присасывания клеща обращалось в среднем $1,6 \pm 0,1$ % детей в год. При этом среднемноголетний показатель заболеваемости по подзонам тем меньше, чем меньше частота контактов населения с клещами — 20,2; 11,9; 7,5 ‰ для подзон ЮТ, ОБЛ и СЛС соответственно (коэффициент ранговой корреляции $\rho = 1$). Однако при сравнении показателей заболеваемости и частоты контакта населения с клещами по отдельным районам, степень такой связи значительно

ниже. Ранговый коэффициент корреляции по Спирмену, рассчитанный для всех пятнадцати эндемичных районов, равен 0,62 ($p < 0,05$). То есть имеет место средняя сила связи между уровнем заболеваемости и долей населения, подвергнувшегося присасыванию клещей.

При оценке ранговой корреляции между заболеваемостью КЭ и частотой обращений по поводу присасывания клеща внутри отдельных зон оказалось, что только для районов СЛС прямая связь между этими показателями является сильной ($p = 0,8$). Вместе с тем для районов подзон ЮТ и ОБЛ коэффициент ранговой корреляции составил 0,3 и 0,2 соответственно, что указывает на слабую силу связи между этими показателями. Действительно, например, в Седельниковском районе частота обращений детей в связи с присасыванием клещей ($3,2 \pm 0,4$ %) статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в Тевризском и Тарском районах ($2,0 \pm 0,2$ % и $1,9 \pm 0,1$ % соответственно), а заболеваемость КЭ – ниже, чем в Тарском районе (10,8 против 27,5 ‰) и Тевризском районе (12,9 ‰). При этом вирусофорность клещей в Тевризском районе ниже, чем в Седельниковском ($2,0 \pm 1,7$ и $6,4 \pm 2,7$ % соответственно). В Усть-Ишимском районе заболеваемость детей КЭ ниже, чем в остальных районах подзоны ЮТ (2,2 ‰), но и обращаемость с укусами — самая низкая ($1,8 \pm 1,2$ %).

Между Седельниковским и Знаменским районами нет статистически значимых различий по уровню вирусофорности переносчиков ($6,4 \pm 2,7$ % и $4,7 \pm 1,2$ % соответственно), а частота обращений по поводу присасывания клещей в первом районе выше, чем во втором ($3,2 \pm 0,4$ и $2,3 \pm 0,3$ %). Однако заболеваемость детей в Седельниковском районе в 3 раза ниже, чем в Знаменском (10,8 и 38,9 ‰ соответственно).

Представляет интерес выявление факторов, способствующих тому, что Тарский район, наряду со Знаменским и Большеуковским, в 1999–2009 гг. занимал одно из первых мест в Омской области по уровню заболеваемости КЭ детей (27,5 ‰ детского населения). Очевидно, целесообразно провести сравнение Тарского

района с двумя соседними районами (Седельниковским и Муромцевским), в которых уровень заболеваемости детей значительно ниже (10,8 и 12,1 ‰ соответственно), несмотря на сопоставимые показатели популяционного риска заражения.

Для двух самых отдаленных соседних северных районов Омской области — Тевризского и Усть-Ишимского — различия по общему среднемноголетнему показателю заболеваемости КЭ не значительны (10,4 и 8,2 ‰), однако заболеваемость детей в первом из них в 5,7 раз выше, чем во втором (12,9 и 2,2 ‰ соответственно).

В Большеуковском и Колосовском районах частота обращений детского населения по поводу присасывания клещей ($1,4 \pm 0,3$ % и $1,5 \pm 0,2$ % соответственно) и вирусофорность переносчиков ($2,5 \pm 2,1$ и $3,3 \pm 1,0$ % соответственно) статистически не различаются, а заболеваемость КЭ детей в первом районе в 3 раза выше, чем во втором (32,0 и 13,5 ‰ соответственно).

В подзоне СЛС между Крутинским и Тюкалинским районами нет существенных различий по покусанности детей клещами ($1,5 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,1$ % соответственно), однако заболеваемость КЭ детей в первом районе в 3,6 раза выше, чем во втором (20,2 и 5,6 ‰ соответственно).

В Крутинском районе в 1960-х гг. было установлено наличие природных очагов омской геморрагической лихорадки (ОГЛ). Механизм передачи вируса ОГЛ может быть не только трансмиссивным, но и контактным, и воздушно-пылевым [Левкович Е.Н. и др., 1967; Возианова Ж.И., 2001]. Кроме того, как было показано исследованиями Л.В. Вольнец с соавт. (1971), кровососущие комары, не влияя на поддержание существования вируса в природе, могут играть роль переносчика возбудителя человеку. Вирус ОГЛ имеет много общих с вирусом КЭ антигенных детерминант, поэтому при атипичном течении (без геморрагического синдрома) дифференциальная диагностика ОГЛ и КЭ с помощью обычных серологических методов затруднительна. В этой связи было интересно сравнить структуру заболевших КЭ в различных районах Омской

области по доле лиц, не отмечавших присасывания клещей (табл. 8.12).

Удельный вес больных, отрицающих присасывание, а в половине случаев и напозание клеща, нарастает с севера на юг Омской области от 18,2 % в подзоне ЮТ до 27,8 % в подзоне СЛС. Причем эти отличия среди взрослого контингента больных статистически значимы ($14,1 \pm 2,1$ против $26,2 \pm 3,7$ %, $p < 0,05$). Это обстоятельство, на наш взгляд очень важно, так как в данном случае вероятность обычной невнимательности, как у детей, значительно меньше. Данный факт наводит на мысль о том, что случаи КЭ с неустановленным механизмом заражения связаны не только с участием в передаче вируса самцов или нимф иксодовых клещей, но и о возможных «не клещевых» путях инфицирования. Кроме того, трудности серологической дифференциальной диагностики случаев КЭ и заболеваний, вызванных другими вирусами комплекса КЭ, позволяют предположить их участие в качестве этиологического фактора в развитии заболеваний, диагностируемых как КЭ.

В Крутинском районе 32,4 % больных КЭ отрицают присасывание клеща, тогда как в Тюкалинском районе — только 15,8 %. Нельзя исключить, что жители Крутинского района подвержены большему риску заражения вирусом КЭ (или другими антигенно близкими арбовирусами) в силу мало изученных обстоятельств. Однако это предположение касается в основном взрослых жителей Крутинского района, среди которых иммунная прослойка выше, чем среди жителей Тюкалинского района (41,0 против 24,4 %), хотя частота контакта с клещами одинакова. Среди детей, напротив, доля иммунных к вирусу КЭ лиц в Крутинском районе значительно меньше, чем в Тюкалинском (9,1 и 37,8 % соответственно). Причины таких различий нуждаются в изучении.

На наш взгляд, целесообразно сравнить Крутинский район не только с Тюкалинским, но и с Колосовский районом, расположенным несколько восточнее, но в тех же географических широтах. По доле больных, отрицающих присасывание клеща, обращаемости по поводу укусов и вирусофорности клещей в 1999–2009 гг. эти

Таблица 8.12

Доля больных КЭ, отрицающих присасывание клеща (Омская область, 1995–2009 гг.)

Л-Г под-зона	Район	Всего больных (абс.)			Присасывание клеща отрицают (абс.)			Присасывание клеща отрицают (%)		
		Дети	Взрослые	Всего	Дети	Взрослые	Всего	Дети	Взрослые	Всего
ЮТ	Знаменский	37	47	84	17	15	32	46,0	31,9	38,1
ЮТ	Тарский	71	178	249	16	20	36	22,5	11,2	14,5
ЮТ	Седельниковский	8	20	28	2	2	4	25,0	10,0	14,3
ЮТ	Тевризский	10	6	16	0	0	0	0	0	0
ЮТ	Усть-Ишимский	7	11	18	0	0	0	0	0	0
ЮТ	Итого	133	262	395	35	37	72	26,3 ± 3,8¹	14,1 ± 2,2^{1,2}	18,2 ± 1,9
ОБЛ	Большереченский	17	81	98	3	22	25	17,7	27,2	25,5
ОБЛ	Б-Уковский	9	19	28	3	4	7	33,3	21,1	25,0
ОБЛ	Колосовский	16	25	41	3	8	11	18,8	32,0	26,8
ОБЛ	Муромцевский	22	71	93	8	11	19	36,4	15,5	20,4
ОБЛ	Итого	64	196	260	17	45	62	26,6 ± 5,5	23,0 ± 3,0	23,9 ± 2,6
СЛС	Горьковский	6	10	16	2	1	4	33,3	10,0	25,0
СЛС	Крутинский	17	88	105	7	27	34	41,2	30,7	32,4
СЛС	Тюкалинский	7	31	38	0	6	6	0	19,4	15,8
СЛС	Саргатский	5	12	17	2	3	5	40,0	25,0	29,4
СЛС	Итого	35	141	176	11	37	49	31,4 ± 7,9	26,2 ± 3,7²	27,8 ± 3,4
ЮЛС	Омский	5	16	21	0	1	1	0	6,3	4,8
	г. Омск	21	106	127	0	11	11	0	10,4	8,7
Всего по области		258	728	986	63	132	196	24,4 ± 2,7	18,1 ± 1,4	19,9 ± 1,3

Примечание: В анализ вошли только лабораторно подтвержденные случаи; между значениями, отмеченными надстрочными цифрами ^{1,2}, различия статистически значимы.

Результаты попарного сравнения районов Омской области по заболеваемости КЭ и объемам специфической профилактики среди детского населения

№ пар п/п	Районы	Показатели популяционного риска заражения						Заболеваемость КЭ детей в 1999–2009 гг., ‰	Привитость детей в 1999–2009 гг., %	Охват ИГП невакцированных детей в 1999–2009 гг., %
		Уровень заболеваемости в 1988–1998 гг.	Уровень заболеваемости в 1999–2009 гг.	Вирусофорность клещей в 1999–2009 гг., %	Обращаемость детей по поводу присасывания клещей в 1999–2009 гг., %	Уровень заболеваемости в 1999–2009 гг., %	Уровень заболеваемости в 1999–2009 гг., %			
1	Знаменский	49,6	23,5	4,7	2,3* (↓)	38,9 (↑)	40,0* (↓)	92,2* (↓)		
	Седельниковский	36,1	7,9	6,4	3,2* (↑)	10,8 (↓)	57,6* (↑)	99,8* (↑)		
2	Тарский	42,3	27,4	6,5	1,9* (↓)	27,5 (↑)	49,5* (↓)	86,4* (↓)		
	Седельниковский	36,1	7,9	6,4	3,2* (↑)	10,8 (↓)	57,6* (↑)	99,8* (↑)		
3	Тарский	42,3	27,4	6,5	1,9	27,5 (↑)	49,5* (↑)	86,4* (↓)		
	Муромцевский	36,4	12,8	4,6	2,3	12,1 (↓)	38,6* (↓)	97,5* (↑)		
4	Большеуковский	12,8	20,6	2,5	1,4	32,0 (↑)	60,7* (↑)	86,1* (↓)		
	Колосовский	31,1	6,8	3,3	1,5	13,5 (↓)	46,3* (↓)	91,5* (↑)		
5	Крутинский	19,6	25,4	3,5	1,5	20,2 (↑)	24,8* (↓)	90,2 (↓)		
	Колосовский	31,1	6,8	3,3	1,5	13,5 (↓)	46,3* (↑)	91,5 (↑)		
6	Тевризский	10,4	5,3	2,0	2,0* (↑)	12,9 (↑)	57,0* (↓)	94,2 (↑)		
	Усть-Ишимский	8,2	4,8	1,8	1,3* (↓)	2,2 (↓)	77,6* (↑)	87,3 (↓)		
7	Крутинский	19,6	25,4	3,5	1,5	20,2 (↑)	24,8* (↓)	90,2 (↓)		
	Тюкалинский	9,4	4,6	4,3	1,3	5,6 (↓)	40,1* (↑)	96,1 (↑)		

Примечание: * Различия статистически значимы ($p < 0,01$). Объяснения в тексте.

районы практически не отличались, однако заболеваемость в Крутинском районе в 3,7 раза выше, чем в Колосовском ($25,4 \pm 3,3$ ‰ и $6,8 \pm 2,0$ ‰ соответственно).

Всего было выбрано 7 пар районов, сопоставимых по уровню популяционного риска заражения, но значительно отличающихся по заболеваемости КЭ населения в 1999–2009 гг. (табл. 8.13). Сравнивали следующие районы: Знаменский и Седельниковский, Тарский и Седельниковский, Тарский и Муромцевский, Большеуковский и Колосовский, Крутинский и Колосовский, Тевризский и Усть-Ишимский, Крутинский и Тюкалинский. Установлено, что в районах с меньшими показателями заболеваемости были статистически значимо ($p < 0,05$) выше объемы специфической профилактики: в четырех наблюдениях — и вакцинации, и ИГП; в двух — только ИГП; в одном — только вакцинации. При этом в двух наблюдениях (№ 1 и № 2) обращаемость по поводу присасывания клещей в районах с низкой заболеваемостью была даже выше, чем в районах с высокой заболеваемостью. В двух парах (№ 3 и № 4) относительное снижение заболеваемости можно объяснить только более высоким охватом ИГП, а не показателем привитости.

Например, в наблюдении № 3 привитость детей в Муромцевском районе, по сравнению с Тарским, ниже, тогда как охват ИГП не вакцинированных выше (97,5 против 86,4 %), и заболеваемость ниже.

Возможно, кроме различий в объемах ИГП невакцинированного населения, могут быть и другие причины более высокой заболеваемости на фоне более высокой привитости в районах, сопоставимых по уровню популяционного риска заражения. Однако мы не располагаем данными для другого объяснения данного факта.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности противоэпидемических мероприятий с применением средств этиотропной профилактики КЭ.

Оценка эффективности профилактики методом кластерного анализа

Сложность оценки эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий при КЭ и других природно-очаговых инфекциях, а также лекарственных препаратов, используемых в ходе их проведения, определяется, прежде всего, тем, что конечный результат (заболевание конкретного человека или частота возникновения заболеваний в популяции) зависит не только от изучаемого воздействия, но от многих других обстоятельств.

Риск заболевания КЭ конкретного человека, подвергшегося присасыванию клеща (индивидуальный риск заболевания), зависит не только от того, был человек вакцинирован или нет, был ему введен препарат иммуноглобулина или нет. Индивидуальный риск заболевания зависит также от инфицирующей дозы вируса, возраста человека, его преморбидного состояния, генетически обусловленной восприимчивости к вирусу КЭ, а в случае экстренной профилактики, еще и от специфической активности, кратности и своевременности введения препарата относительно момента присасывания клеща.

Популяционный риск заболевания КЭ на конкретной территории (для местного населения) зависит не только от правильной организации и массовости вакцинации и экстренной иммуноглобулинопрофилактики, но и от частоты контакта населения с клещами, которая, в свою очередь, обусловлена множеством природных и социальных причин. Кроме того, популяционный риск заболевания КЭ зависит не только от процента зараженных вирусом клещей на данной территории, но и от доли среди них особей с высоким количественным содержанием вируса, а также других, возможно до конца не исследованных факторов.

Таким образом, риск заболевания (индивидуальный или популяционный) следует рассматривать как многомерный признак, характеризующийся определенными компонентами. Выявление характера и структуры взаимосвязей между компонентами (свойствами) исследуемого многомерного признака является предметом

многомерного статистического анализа (МСА), для проведения которого могут быть использованы различные методы.

По содержанию в МСА условно выделяют три основных подраздела:

1) МСА *многомерных распределений* и их основных характеристик;

2) МСА *характера и структуры взаимосвязей* между компонентами исследуемого многомерного признака;

3) МСА *геометрической структуры исследуемой совокупности многомерных наблюдений*. Методы, принадлежащие к этой группе, не укладываются в рамки какой-либо вероятностной модели. Принципиальным для них является понятие расстояния, либо меры близости между анализируемыми объектами (элементами). Эти методы решают задачи классификации и включают: кластерный анализ, дискриминантный анализ и многомерное шкалирование [Тюрин Ю.Н., Макаров А.А., 2002].

Методы, принадлежащие к первым двум подразделам, в основном, включают алгоритмы, основанные на предположениях о вероятностной природе данных. Один из этих методов (дисперсионный анализ) мы использовали для статистической обработки результатов изучения индивидуального риска заболевания КЭ людей, подвергшихся присасыванию клещей.

С помощью корреляционного анализа данных по 15 эндемичным районам, нам не удалось выявить связи между объемами вакцинации или ИГП и уровнем заболеваемости в 1999–2009 гг., что не удивительно, так этот метод МСА основан на предположении о вероятностной природе данных. Очевидно, в отличие от индивидуального риска заболевания конкретного человека, не корректно рассматривать заболеваемость населения КЭ в эндемичных районах только с позиции случайности и использовать для статистической оценки математический аппарат, основанный на теории вероятностей. Тем более проблематично с помощью корреляционного анализа пытаться получить доказательства позитивного влияния увеличения объемов вакцинации на уровень заболеваемости

КЭ, поскольку связь между этими явлениями априори не случайна. Объемы вакцинации изначально выше в тех районах, где в допрививочном периоде отмечался наиболее высокий уровень заболеваемости.

Учитывая выше сказанное, из всех методов МСА наиболее приемлемым для решения вопроса об эффективности вакцинации как противоэпидемического мероприятия является метод кластерного анализа, который позволяет разделить объекты или события по относительно однородным группам, которые называют кластерами (clusters). Объекты в каждом кластере должны быть похожи между собой и отличаться от объектов в других кластерах. Кластерный анализ также называют классификационным анализом или численной таксономией (систематикой) [Малхотра Н.К., 2002].

Дискриминантный анализ, как и кластерный, предназначен для классификации переменных. Однако в дискриминантном анализе необходима предварительная информация о кластерной (групповой) принадлежности каждого рассматриваемого объекта или события для того, чтобы разработать правило классификации. В отличие от этого, в кластерном анализе нет необходимости в предварительной информации о кластерной принадлежности любого из объектов. Группы, или кластеры, определяют с помощью собранных данных, а не заранее [Малхотра Н.К., 2002].

В качестве переменных, которые являются основанием для кластеризации, были выбраны: среднемноголетние показатели заболеваемости КЭ в 1988–1998 и 1999–2009 гг., показатели привитости против КЭ в 1999–2009 гг. и обращаемости населения по поводу присасывания клещей в 1999–2009 гг. Показатель охвата ИГП не вакцинированных не был включен в состав переменных, так как, в отличие от объемов вакцинации, нет оснований для уверенности, что в 1988–1998 гг. он был меньше, чем в 1999–2009 гг.

Кластеризация эндемичных районов была проведена по общим показателям для всего населения (и взрослого, и детского) с помощью метода K-means clustering (метод K-средних) из пакета прикладных программ STATISTICA.

Мы предполагали, что все 15 эндемичных по КЭ районов Омской области можно разделить на 2 группы, отличающиеся по уровню привитости и, соответственно, характеру изменения среднесуточного показателя заболеваемости в 1999–2009 гг. по сравнению с 1988–1998 гг. Поэтому программе была дана задача сформировать 2 кластера так, чтобы они были настолько различны, насколько это возможно. Результаты анализа приведены на рисунке 8.18 и в таблицах 8.14–8.17.

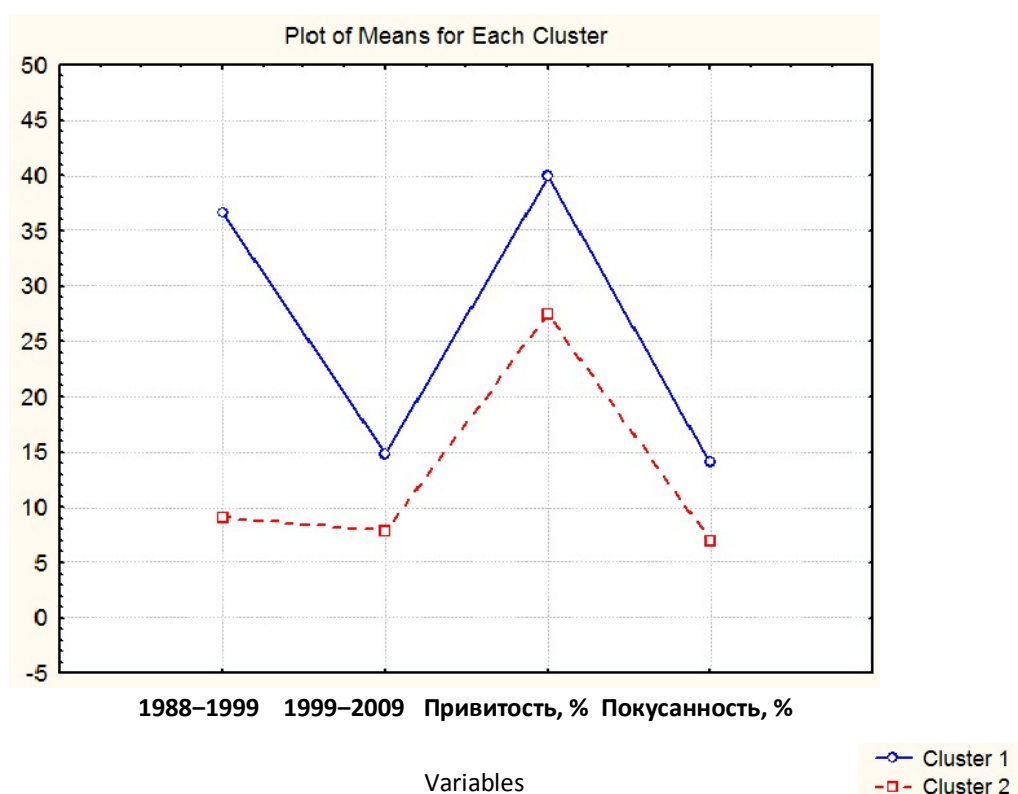


Рис. 8.18. Графическое изображение результатов кластерного анализа: по оси абсцисс — переменные, участвующие в кластеризации; по оси ординат — средние значения переменных в разрезе получаемых кластеров

Таблица 8.14

Расстояние* между конечными кластерными центрами

	Кластер 1	Кластер 2
Кластер 1	0,00000	254,1105
Кластер 2	15,94084	0,0000

* Евклидово расстояние между кластерами.

Кластерная принадлежность эндемичных по КЭ районов Омской области

Кластер	Под-зона	Районы	1988–1998	1999–2009	Привитость, %	Покусы, ‰	Евклидово расстояние*
1	ЮТ	Знаменский	49,6	23,5	58,0	15,7	12,0
1	ЮТ	Тарский	42,3	27,2	34,1	13,0	7,4
1	ЮТ	Седельниковский	36,1	7,9	47,8	21,6	6,4
1	ОБЛ	Большереченский	24,6	10,7	37,5	8,8	7,0
1	ОБЛ	Колосовский	31,1	6,8	30,2	10,8	7,1
1	ОБЛ	Муромцевский	36,4	12,8	32,3	14,4	4,0
2	ЮТ	Тевризский	10,4	5,3	29,5	11,7	2,9
2	ЮТ	Усть-Ишимский	8,2	4,8	57,1	10,0	15,0
2	ОБЛ	Большеуковский	12,8	20,6	27,8	8,1	6,7
2	СЛС	Горьковский	11,5	2,5	26,0	5,8	3,1
2	СЛС	Крутинский	19,6	25,4	22,6	10,0	10,6
2	СЛС	Тюкалинский	9,3	4,6	23,9	8,3	2,5
2	СЛС	Саргатский	4,1	4,4	36,9	5,2	5,7
2	СЛС	Нижеомский	4,3	1,4	16,0	2,9	7,3
2	ЮЛС	Омский	1,3	1,4	7,4	1,1	11,6

Примечание: Евклидово расстояние от центра кластера — геометрическое расстояние в многомерном пространстве.

С помощью кластерного анализа с применением метода *K*-средних все 15 эндемичных по КЭ районов Омской области были разделены на два кластера (уже после одной итерации¹). Расстояния между конечными кластерными центрами (*табл. 8.14*) указывают, что кластеры значительно отличаются друг от друга по совокупности анализируемых переменных (параметров).

В Кластер-1 вошли все шесть районов с очень высоким уровнем заболеваемости КЭ в 1988–1998 гг.: Знаменский, Тарский, Седельниковский, Большереченский, Колосовский, Муромцевский (*табл. 8.15*). Средний показатель заболеваемости КЭ для Кластера-1 в 1988–1998 гг. составлял 36,7 ‰ (*табл. 8.16*), а в 1999–2009 гг. он снизился в 2,5 раза (до 14,8 ‰), то есть на 59 % по сравнению с предыдущим 11-летним периодом.

¹ Итерация (от лат. *iteratio* — повторение) в математике, результат повторного применения какой-либо математической операции.

В Кластере-2 оказались все остальные 9 районов, среди которых 4 (Тевризский, Большеуковский, Горьковский и Крутинский) характеризовались высоким, 4 (Уст-Ишимский, Нижнеомский, Саргатский и Тюкалинский) — средним, 1 (Омский) — низким уровнем заболеваемости в 1988–1998 гг.

Таблица 8.16

Средние значения переменных в кластерах

Переменные	Кластер 1	Кластер 2
Заболеваемость КЭ в 1988–1998 гг., ‰	36,7	9,1
Заболеваемость КЭ в 1999–2009 гг., ‰	14,8	7,8
Привитость населения в 1999–2009 гг., %	40,0	27,5
Обращаемость населения по поводу присасывания клещей (покусы), ‰	14,1	7,0

Средний показатель заболеваемости КЭ для Кластера-2 в этом периоде составил 9,1 ‰ и, в отличие от Кластера-1, в последующие 11 лет его величина мало изменилась (7,8 ‰) — темп снижения составил всего 13,9 %. В рамках цели МСА важно отметить, что кластеры принципиально отличаются не только по исходному уровню заболеваемости КЭ и темпам ее снижения, но и по показателю привитости населения, который для Кластера-1 составил в среднем около 40 %, а для Кластера-2 — 27,5 %. При этом значительно более выраженные темпы снижения заболеваемости КЭ в районах Кластера-1 имели место, несмотря на более частый контакт населения с клещами, чем в районах Кластера-2 (средняя обращаемость по поводу присасывания клеща — 14,05 против 7,0 на 1000 населения за эпидемический сезон соответственно).

Для каждой переменной, лежащей в основе кластеризации, приведено описательное значение F-статистики для *одномерной*, а не *многомерной* выборки (см. табл. 8.17). Поэтому полученные значения вероятности не следует интерпретировать как испытание нулевой гипотезы об отсутствии различий среди кластеров [Малхотра Н. К., 2002]. Доказательством различий являются высокие значения Евклидовых расстояний между конечными кластерными центрами (табл. 8.17). Хотя и в рамках одномерной

статистики показатели вероятности безошибочных суждений о наличии существенных различий между кластерами весьма значимы для всех переменных, кроме среднемноголетних показателей заболеваемости в 1999–2009 гг.

Таблица 8.17

Анализ межгрупповой и внутригрупповой дисперсии

Переменные	Дисперсия между кластерами		Дисперсия внутри кластеров		F	p
	Between	Df ₁	Within	Df ₂		
1988–1998	2742,421	1	618,059	13	57,68	0,000004
1999–2009	177,074	1	984,914	13	2,33	0,150276
Привитость, %	560,765	1	2124,370	13	3,43	0,086796
Обратилось с укусами, ‰	178,932	1	196,376	13	11,84	0,004377

Примечание: Df — число степеней свободы: Df₁ — для межкластерной дисперсии, Df₂ — для внутрикластерной дисперсии.

Таким образом, результаты кластерного анализа свидетельствуют, что более широкий охват вакцинацией населения районов, отличающихся очень высоким уровнем заболеваемости КЭ в период циклического подъема 1988–1998 гг., способствовал более выраженным темпам снижения заболеваемости (в среднем на 59 %) в период циклического спада 1999–2009 гг. по сравнению остальными эндемичными территориями, где заболеваемость КЭ в 1988–1998 гг. и охват вакцинацией в 1999–2009 гг. были существенно ниже, а темп снижения заболеваемости составил только 13,9 %.

Оценка эффективности серопротекции с использованием показателей наглядности

Методологические подходы к оценке противозидемической эффективности пассивной иммунизации практически не разработаны. Давно сложилось мнение о том, что несмотря на очевидную протективную активность противозидемического ИГ, серопротекция мало влияет на снижение заболеваемости КЭ [Сомов Г.П., 1987]. Оценка влияния пассивной иммунизации на уровень, характер и (или) многолетние тенденции заболеваемости КЭ сопряжена с теми же трудностями, которые были рассмотрены в главе 4

относительно оценки эффективности вакцинации. Кроме того, существует еще ряд дополнительных причин, обуславливающих сложности решения этой задачи.

Одна из проблем связана с хроническим дефицитом препарата ИГ против КЭ и, соответственно, ограниченным его применением, особенно для экстренной профилактики КЭ у взрослых. Другая проблема связана с тем, что большое число людей, даже в случае присасывания клеща не обращаются за медицинской помощью. Кроме того, многие вообще не замечают контакта с переносчиками. Среди общего числа заболевших КЭ в Омской области в 1995–2009 гг. минимум 25,6 % (252 человека) не обращались за медицинской помощью после присасывания клеща, в том числе 196 человек (19,9 % от общего числа больных) не замечали момента инфицирования (*табл. 8.18*).

Наибольший удельный вес больных, не обращавшихся за медицинской помощью после присасывания клеща в Омской области зарегистрирован в районах подзон СЛС и ОБЛ (35,0 и 32,3 % соответственно).

Еще одним фактором, осложняющим оценку влияния ИГ-профилактики на уровень и тенденции заболеваемости КЭ в современных условиях, является вакцинация населения, объемы которой, особенно среди контингентов высокого риска увеличиваются с каждым годом. Поэтому очень сложно отделить вклад ИГП в снижение заболеваемости КЭ на изучаемой территории от вклада другого противоэпидемического мероприятия, направленного на повышение невосприимчивости населения к вирусу КЭ (вакцинации).

Выше на примере двух пар районов (Тарский и Муромцевский, Большеуковский и Колосовский) с равнозначными показателями популяционного риска заражения вирусом КЭ было показано, что в районах, с более высоким охватом невакцинированных людей ИГ-профилактикой, заболеваемость КЭ в 1999–2009 гг. была ниже, несмотря на более низкую, чем в районах сравнения, привитость населения.

**Минимальная* доля больных, не обращавшихся за медицинской помощью
и не получивших экстренной профилактики (1995–2009 гг.)**

Подзона	Район	Всего больных	Из них не обращались за мед. помощью		В т. ч. отрицают укус клеща	
			абс.	%	абс.	%
ЮТ	Знаменский	84	32	38,1	32	38,1
ЮТ	Тарский	249	42	16,9	36	14,5
ЮТ	Седельниковский	28	4	14,3	4	14,3
ЮТ	Тевризский	16	0	0	0	0
ЮТ	Усть-Ишимский	18	0	0	0	0
ЮТ	Итого	395	78	19,8	72	18,2
ОБЛ	Большереченский	98	33	33,7	25	25,5
ОБЛ	Большеуковский	28	7	25,0	7	25,0
ОБЛ	Колосовский	41	11	26,8	11	26,8
ОБЛ	Муромцевский	93	33	35,5	19	20,4
ОБЛ	Итого	260	84	32,3	62	23,9
СЛС	Горьковский	16	5	31,3	4	25,0
СЛС	Крутинский	105	43	41,0	34	32,4
СЛС	Тюкалинский	38	7	18,4	6	15,8
СЛС	Саргатский	17	8	47,1	5	29,4
СЛС	Нижеомский	7	1	14,3	1	14,3
СЛС	Итого	183	64	35,0	50	27,3
ЮЛС	Омский	21	1	4,8	1	4,8
	г. Омск	127	25	19,7	11	8,7
Всего по области		986	252	25,6	196	19,9

Примечание:

* Минимальная, так как не все карты эпидемиологического обследования содержали данные об обращении за медицинской помощью после присасывания клеща.

В пользу доказательства противоэпидемической эффективности ИГП можно привести пример проведенного нами анализа официальных данных о динамике объемов ИГП и заболеваемости КЭ населения двух городов Приуралья в «допрививочный» период 1982–1988 гг. [Пеньевская Н.А., 1989]. Оба города (Пермь и Краснокамск) с подчиненными территориями граничат между собой и расположены в зоне высокого риска заражения вирусом КЭ. Вместе с тем обеспеченность г. Краснокамска специфическим ИГ и, соответственно, охват людей, подвергшихся присасыванию клещей, ИГ-профилактикой, ежегодно, как правило, были ниже, чем в г. Перми (табл. 8.19).

Сравнительные показатели охвата иммуноглобулинопрофилактикой лиц, обратившихся по поводу присасывания клеща, и динамики заболеваемости КЭ в г. Перми и г. Краснокамске в 1982–1988 гг.

Годы		1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
<i>г. Пермь</i>								
Всего обратилось, чел.		5104	7622	15174	4527	10033	17624	10283
Введен ИГ	абс.	4455	6372	13867	2039	5684	14851	7920
	%	87,3	83,6	91,4	45,0	56,7	84,3	77,0
<i>г. Краснокамск</i>								
Всего обратилось, чел.		411	614	1134	350	650	1196	525
Введен ИГП	абс.	225	362	899	158	339	739	278
	%	54,7	59,0	79,3	45,1	52,1	61,8	52,9
Темпы роста* заболеваемости КЭ в г. Перми, % (А)		63,2	96,1	123,5	41,3	75,0	185,1	87,9
Темпы роста* заболеваемости КЭ в г. Краснокамске, % (Б)		120,4	148,3	163,6	50,5	34,1	226,4	122,0
Б – А		57,2	52,2	40,1	9,2	–41,1	41,3	34,1
Объемы ИГП в г. Краснокамске относительно г. Перми, %		62,7	70,5	86,8	100,2	92,1	73,3	68,8

Примечание:

* Темпы роста рассчитаны как процентное отношение годового показателя заболеваемости к среднемноголетнему показателю заболеваемости КЭ за 1976–1987 гг. в данном населенном пункте.

Динамику заболеваемости в обоих городах оценивали относительно среднемноголетних показателей, которые за период 1976–1987 гг. составили 16,0 и 7,8 ‰ для г. Перми и г. Краснокамска соответственно. Доля регулярно вакцинируемых жителей обоих городов не превышала 5 %. Объемы ИГП в Краснокамске выражали в процентах к объемам ИГП в Перми в соответствующие годы. Колебания заболеваемости КЭ в обоих городах характеризовались однотипными кривыми, совпадающими по времени подъемов и спадов, которые чередовались с периодичностью 3–4 года (рис. 8.19). Однако в г. Краснокамске в 1982–1984 гг. и в 1987–1988 гг. темпы роста заболеваемости были более выражены, чем в г. Перми, что коррелировало с уменьшением охвата населения ИГП по сравнению с аналогичным показателем в г. Перми ($r = -0,72$, $p < 0,05$).

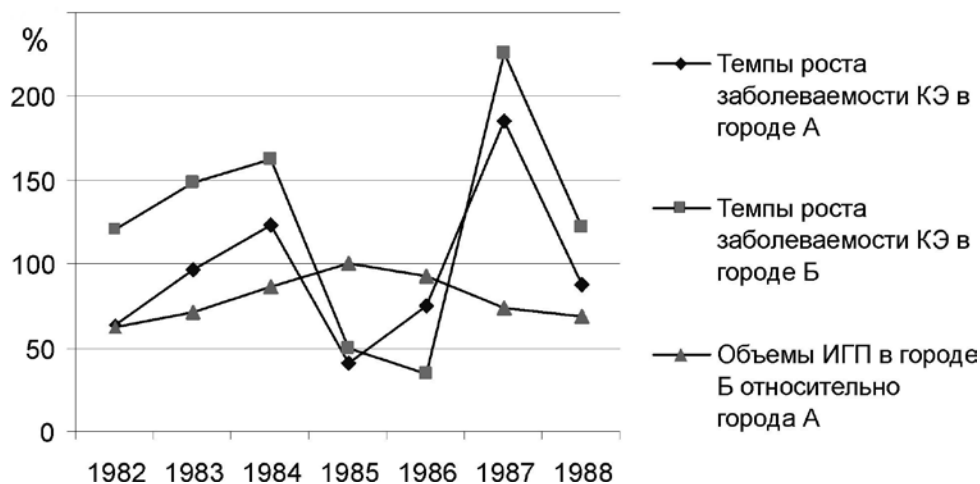


Рис. 8.19. Темпы роста заболеваемости КЭ в сравнении с динамикой объемов ИГ-профилактики в г. Перми (А) и г. Краснокамске (Б) в 1982–1988 гг.: по оси абсцисс — годы наблюдения, по оси ординат — темпы роста заболеваемости КЭ в % и охват ИГП населения г. Перми по сравнению с г. Краснокамском, %

Таким образом, использование показателей наглядности для сравнения многолетней динамики заболеваемости КЭ в двух городах, сопоставимых по уровню риска заражения населения вирусом КЭ, но отличающихся объемами пассивной иммунизации, позволило продемонстрировать, что снижение доли лиц, охваченных экстренной серопротекцией в связи с присасыванием клеща, сопряжено с увеличением темпов роста заболеваемости в периоды циклического подъема.

Глава 9

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВЫХ ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Несмотря на то, что в структуре регистрируемой заболеваемости природно-очаговыми и зоонозными инфекциями КТИ составляют около 20 %, их экономическое бремя весьма значительно (табл. 9.1). Общая величина социально-экономических потерь, обусловленных заболеваемостью КЭ за один календарный год (при среднегодовой численности больных 3123 чел.), составляет 1,26 млрд руб. (в ценах 2011 г.); при этом КЭ приводит к потере 4177 лет трудоспособной жизни [Колясникова Н.М. и др., 2013]. В ценах 2011 г. бремя от ИКБ составляет 782,96 млн руб./год и 16 370 потерянных лет трудоспособности; СКТ — 49,38 млн руб./год и 3 года потерянных трудоспособных лет; астраханская пятнистая лихорадка — 13 млн руб./год и 19 лет соответственно [Платонов А.Е. и др., 2015].

Таблица 9.1

**Социально-экономическое бремя инфекций, переносимых клещами
(в ценах 2011 г.)¹**

Нозология	Медицинские затраты, млн руб.		Немедицинские затраты, млн руб.		Всего, млн руб.
	текущие	отложенные	текущие	отложенные	
КЭ	159,55	14,35	131,46	955,72	1261,08
ИКБ	264,36	81,92	240,31	196,36	782,96
СКТ	32,44	—	16,94	—	49,38
АПЛ	6,25	—	4,10	2,73	13,08

¹ По Колясниковой Н.М. с соавт. (2013), Платонову А.Е. с соавт. (2015) и Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2014 г.» (с. 121).

Приведенные оценки социально-экономического бремени заболеваний рассчитаны с учетом прямых (медицинских и немедицинских) и косвенных затрат. Прямые медицинские затраты включают расходы на оказание медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях. Прямые немедицинские затраты — пособия по временной нетрудоспособности, косвенные затраты — недополученный вклад в производство продукции. Кроме того, различают затраты в зависимости от времени их возникновения:

1) затраты, возникающие в первоначальный период времени (нулевой период) и связанные с острым заболеванием;

2) отложенные затраты, вызванные инвалидизацией больного или хронизацией заболевания (время их первоначального возникновения — период, следующий за окончанием острой формы заболевания); часть из них начисляется в течение всей оставшейся жизни пациента ежегодно (упущенный вклад в производство продукции вследствие инвалидизации), а часть — в течение ограниченного периода времени (затраты на необходимое лечение и/или диспансерное наблюдение);

3) отложенные экономические потери, связанные со смертью больного (упущенный вклад в национальный доход, который в иных условиях мог быть получен от момента выздоровления до достижения пенсионного возраста).

Расчет количества потерянных лет жизни с поправкой на трудоспособность (DALY) проводят в соответствии с методическими рекомендациями Всемирной организации здравоохранения¹. Применяемая методология расчета DALY подробно изложена в работе Колясниковой Н.М. с соавт. (2013).

Первое место по медицинским (текущим и отложенным), а также по текущим немедицинским затратам в год в целом по РФ занимают иксодовые клещевые боррелиозы, а по отложенным немедицинским затратам — клещевой энцефалит.

¹ Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). Quantifying the Burden of Disease from mortality and morbidity. World Health Organization. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ (Доступ 10.07.2020).

9.1. Экономические аспекты этиотропной профилактики КЭ и проблема существования сочетанных природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций

В современных условиях оценка эффективности профилактических мероприятий должна включать не только медицинский, но и экономический аспект. Однако реальные масштабы экономического ущерба, связанного с заболеваниями, возникающими после контакта с иксодовыми клещами, трудно поддаются адекватной оценке. Это обусловлено рядом причин, в том числе, отсутствием официальных требований к выявлению и регистрации заболеваний, вызываемых относительно новыми патогенами, передающимися человеку при присасывании клеща, такими как эрлихии и анаплазмы. Не для всех инфекций существуют эффективные методы лабораторной диагностики, но и при их наличии большинство лабораторий практического здравоохранения недостаточно обеспечено соответствующими тест-системами. Кроме того, этиология и причинно-следственная связь между присасыванием клеща и развитием лихорадочного заболевания, в том числе с симптомами поражения центральной нервной системы, часто остаются не расшифрованными в связи с отсутствием информации о циркуляции тех или иных возбудителей на территориях, расположенных в пределах ареала обитания иксодовых клещей.

По данным Омского НИИПОИ в течение эпидемических сезонов 2005–2009 гг. только у 218 из 1788 (12,2 %) лихорадящих пациентов, обследованных по подозрению на КЭ и (или) ИКБ, было получено серологическое подтверждение диагноза. При анализе экстренных извещений, поступавших в Управление Роспотребнадзора по Омской области в 2005–2009 гг., оказалось, что количество больных, госпитализированных с подозрением на КЭ и (или) ИКБ (968 человек), в 3 раза больше, чем количество верифицированных случаев. В половине (51,3 %) случаев отмены диагнозов КЭ или ИКБ больные были выписаны с диагнозами,

которые можно объединить под названием «Реакция на укус клеща» («Укус клеща», «Реакция на укус клеща», «Интоксикация на укус клеща» или «Инфекционно-аллергическая реакция на укус клеща»). На втором месте по частоте заключительных диагнозов (23,2 %) — острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Диагноз «Вирусный менингит» или «Вирусный менингоэнцефалит» установлен у 5 % больных, «Катаральная ангина» — у 2,5 %, «Дисциркуляторная энцефалопатия» — у 0,6 %, «Регионарный лимфаденит» — у 0,6 %. У 10 % больных заключительный диагноз остался не уточненным (рис. 9.1).

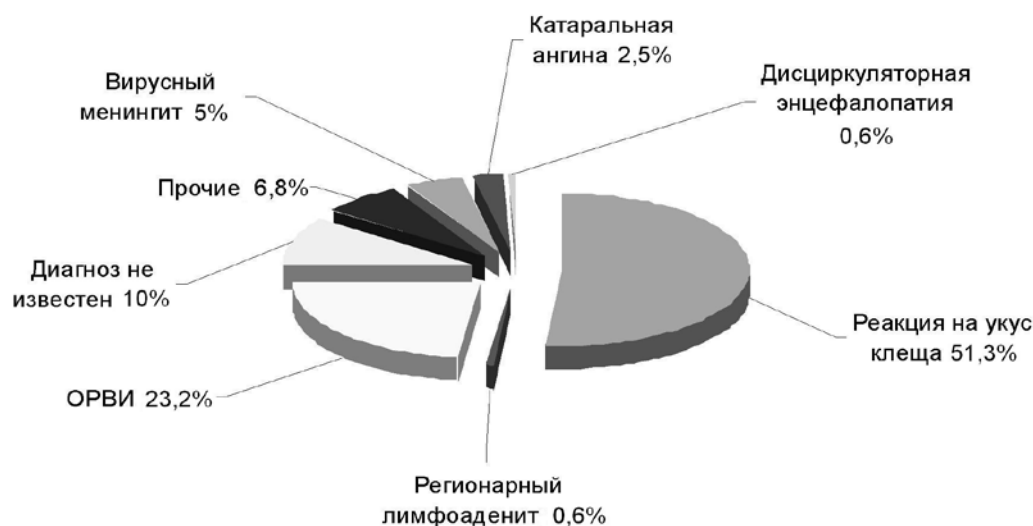


Рис. 9.1. Структура заключительных диагнозов по лабораторно не подтвержденным случаям лихорадочных заболеваний у пациентов, госпитализированных с подозрением на КЭ и (или) ИКБ

Проведенный анализ 784 историй болезни пациентов Тарской и Крутинской ЦРБ Омской области, показал, что независимо от серологической верификации заболевания длительность стационарного лечения больных, госпитализированных с подозрением на КЭ и (или) ИКБ, варьирует от 10 до 42–44 дней, составляя в среднем для лихорадочной формы КЭ $14,9 \pm 0,3$, для менингеальной формы КЭ — $18,6 \pm 1,5$ дней, для очаговых форм КЭ — $22,3 \pm 2,3$ дня, а для ИКБ — $15,2 \pm 0,8$ дней (табл. 9.2).

Длительность стационарного лечения больных с серологически не верифицированными случаями составила $14,0 \pm 0,8$ дней в

среднем, то есть статистически не отличалась от продолжительности госпитализации больных лихорадочными формами КЭ или больных ИКБ. Кроме того, как показал анализ листов назначений, количество диагностических исследований, а также перечень препаратов (включая противоэнцефалитный ИГ и антибиотики) и их количество на курс лечения для этих трех групп пациентов были аналогичными. Это означает, что прямые медицинские затраты на один случай лихорадочного состояния требующего госпитализации человека, контактировавшего с иксодовыми клещами, даже при отсутствии серологической верификации заболевания, сопоставимы с таковыми на один случай лихорадочной формы КЭ или случай ИКБ.

Таблица 9.2

Длительность стационарного лечения больных, госпитализированных с подозрением на инфекции, передающиеся иксодовыми клещами

Серологическая верификация	Клинические формы	Количество койко-дней
Верифицированные случаи КЭ	Лихорадочная	14,9 ± 0,3
	Менингеальная	18,6 ± 1,5
	Очаговые	22,3 ± 2,3
	Двухволновые	20,6 ± 4,4
Верифицированные случаи ИКБ	Эритемная и безэритемная	15,2 ± 0,8
Не верифицированные случаи		14,0 ± 0,8

В Омской области наиболее напряженные природные очаги КЭ и ИКБ расположены в подзоне ЮТ, особенно в Тарском районе. Роль клещевых анаплазм, эрлихий и риккетсий в инфекционной патологии населения Омской области мало изучена, хотя еще в 2002–2003 гг. серологически были верифицированы случаи МЭЧ и ГАЧ [Рудакова С.А. и др., 2005], а в клещах методами генотипирования выявлены *R. tarasevichiae*, *R. raoultii* и риккетсия, генетически близкая к *R. helvetica* [Рудаков Н.В. и др., 2006]. До 2009 г. в Омской области не было зарегистрировано случаев клещевого риккетсиоза, несмотря на их наличие на сопредельных территориях.

Благодаря комплексному серологическому обследованию лихорадящих больных, госпитализированных в мае-августе 2008 г.

с подозрением на КЭ и (или) ИКБ, удалось в 90 % случаев получить лабораторное подтверждение этиологической роли вируса КЭ, боррелий, эрлихий, анаплазм или риккетсий (рис. 9.2). В виде моноинфекции КЭ был верифицирован только у трети больных КЭ. У большинства больных имела место вирусно-бактериальная и бактериальная моно- или микст-инфекция. Из 58 лихорадящих больных у 7 человек был верифицирован КЭ в виде моноинфекции, у 16 человек — микст КЭ и бактериальной инфекции, у 19 человек — бактериальные моноинфекции, у 10 человек — бактериальные микст-инфекции (рис. 9.3).

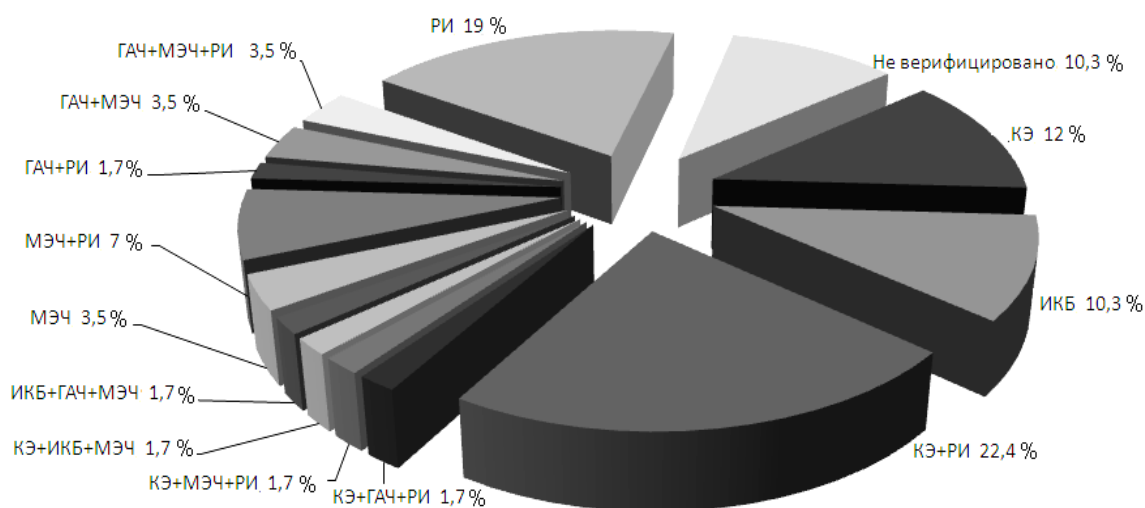


Рис. 9.2. Структура серологически верифицированных случаев КЭ, ИКБ, ГАЧ, МЭЧ и риккетсиозной инфекции (РИ) у лихорадящих больных (Тарский район Омской области, май-август 2008 г.)

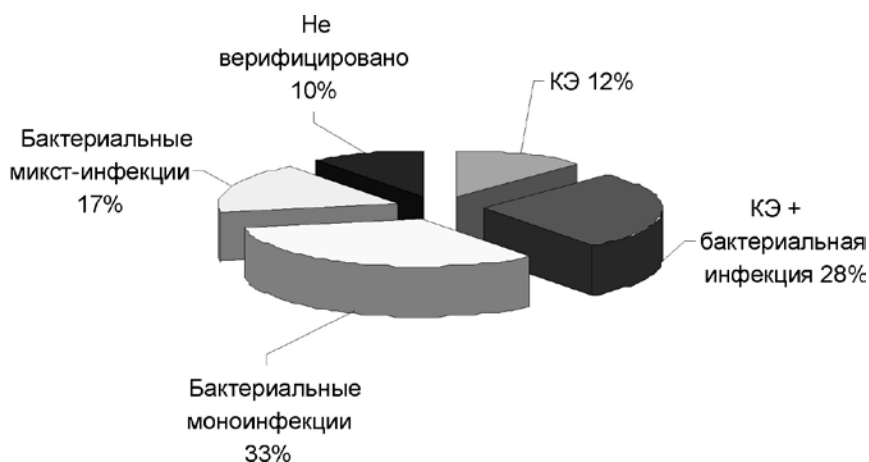


Рис. 9.3. Результаты комплексного серологического обследования больных, госпитализированных с подозрением на «клещевую» инфекцию

Заболевания КЭ, ИКБ и антитела к риккетсиям регистрировали во всех возрастных группах. Сероконверсию к возбудителям ГАЧ и МЭЧ выявляли у лиц не моложе 30 лет, в основном — старше 50 лет (10 из 15 случаев). Интересно, что у больных менингеальной или менингоэнцефалитической формой КЭ чаще, чем у больных лихорадочной формой КЭ выявляли АТ к риккетсиям: IgM к R.VJ-90, IgM к *R. sibirica* или сероконверсию IgG к R.VJ-90 (табл. 9.3).

При отсутствии лабораторного подтверждения КЭ или ИКБ больных выписывали с диагнозами: ОРЗ, ОРВИ, катаральная ангина, инфекционно-аллергическая реакция на укус клеща. Последний диагноз встречался только у больных с серологическими маркерами риккетсиозной инфекции (РИ). У таких больных статистически значимо чаще (34,5 и 5,3 % соответственно, $p < 0,05$), чем у пациентов без РИ, выявляли эритематозные реакции.

Таблица 9.3

Результаты обнаружения сероконверсий к риккетсиям у больных, госпитализированных с подозрением на КЭ и (или) ИКБ

Заключительный диагноз	Всего, чел.	АТ к <i>R. sibirica</i> subsp. VJ-90		АТ к <i>R. sibirica</i> subsp. sibirica		IgM к <i>R. akarii</i>	Итого АТ к риккетсиям
		IgM	IgG	IgM	IgG		
КЭ, лихорадочная форма	17	4	1	1	0	1	7
КЭ, менингеальная форма	2	1	0	1	0	0	2
КЭ, менингоэнцефалитическая форма	4	2	1	0	0	0	3
ИКБ, эритемная форма	1	0	0	1	0	0	1
ИКБ, безэритемная форма	5	0	0	0	0	0	0
КЭ+ИКБ, безэритемная форма	1	0	0	0	0	0	0
Всего КЭ и (или) ИКБ	30	7	2	3	0	1	13
Инфекционно-аллергическая реакция на укус клеща	5	4	0	1	0	0	5
Катаральная ангина	8	2	3	0	0	0	5
ОРВИ	14	1	2	4	0	0	7
Сепсис	1	1	0	0	0	0	1
Всего «не КЭ» и «не ИКБ»	28	8	5	5	0	0	18

В двух историях болезни описание местной реакции напоминает описание первичного аффекта при клещевом риккетсиозе, который в этих районах никогда не был зарегистрирован: «эритематозное пятно 0,5 см с геморрагической корочкой в центре» и «пятно интенсивно розового цвета 1,5–2 см, в центре — место укуса».

Тот факт, что большинство случаев (45 из 58) лихорадочных заболеваний было представлено «клещевыми» вирусно-бактериальными или бактериальными моно- и микст-инфекциями, свидетельствует о необходимости изучения вопроса о применении антибиотиков, активных против всего спектра бактериальных патогенов, передающихся клещами, для эмпирической терапии лихорадящих больных, контактировавших с переносчиками, а также для экстренной профилактики (особенно у лиц старших возрастных групп). Учитывая тот факт, что антибиотики из группы пенициллинов не активны против возбудителей порядка *Rickettsiales* (эрлихии, анаплазмы и риккетсии), на наш взгляд, целесообразно использовать препараты пенициллина продленного действия, такие как бициллин-5, для экстренной профилактики ИПК. По-видимому, этот препарат недостаточно эффективен и для профилактики ИКБ, во всяком случае, в той дозе, в которой он рекомендован для этой цели (2,4 млн МЕ однократно).

По нашим наблюдениям, среди заболевших ИКБ за период 2005–2009 гг. $11,6 \pm 2,8$ % человек получили экстренную профилактику бициллином-5. Такая же доля заболевших ИКБ получала экстренную профилактику противоэнцефалитным иммуноглобулином. Подавляющее большинство заболевших ИКБ (77,5 %) не получало экстренной профилактики. Учитывая обнаруженное нами в ряде коммерческих серий препарата противоэнцефалитного ИГ наличие антител к боррелиям, анаплазмам и эрлихиям, следует считать перспективным продолжение исследований с целью уточнения эффективной дозы антител к этим патогенам для пассивной иммунизации и создания поливалентных препаратов ИГ для профилактики комплекса инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что этиологическим фактором в возникновении заболеваний, не верифицируемых как КЭ или ИКБ, в северных районах Омской области могут быть эрлихии, анаплазмы и риккетсии «новых» видов. Известно, что при присасывании клеща человек может быть инфицирован и другими патогенами, например, бабезиями. Поэтому реальный экономический ущерб, наносимый инфекциями, передающимися иксодовыми клещами как минимум в 2–3 раза выше той величины, которую можно получить, беря в расчет только официально зарегистрированные случаи КЭ и ИКБ. При этом основная часть ресурсов здравоохранения, расходуемых на лечение, приходится на инфекции, в отношении которых не предпринимается в должном объеме мер этиотропной профилактики. Иными словами, сколько бы средств не было затрачено на специфическую профилактику КЭ, без разработки действенных средств профилактики всего комплекса «клещевых» инфекций не удастся значительно снизить наносимый ими экономический ущерб.

9.2. Сравнительная оценка экономических аспектов разных стратегий этиотропной профилактики КТИ

Экономическую эффективность этиотропной профилактики можно оценить, используя такие показатели, как *число предотвращенных случаев заболевания (ЧПСЗ)* или *число пациентов, подвергаемых лечению, на один предотвращенный неблагоприятный исход (ЧПЛП)*, при условии, что известна частота развития заболеваний среди тех, кому введен профилактический ЛП, и среди тех, кому он введен не был. Для достоверной оценки экономической эффективности, принципиально важно, чтобы заболеваемость среди получавших и не получавших этиотропную профилактику была определена в специально организованных исследованиях с максимальным соблюдением принципов доказательности (сравниваемые группы должны быть максимально

сопоставимы по всем характеристикам — факторам, влияющим на вероятность заболевания, помимо факта применения ЛП).

Расчет числа предупрежденных случаев заболевания необходим для определения экономической результативности мероприятия. Для этого ЧПСЗ нужно умножить на «стоимость» одного случая и вычесть произведение количества предупрежденных случаев на затраты, связанные с профилактикой одного случая. В *таблице 9.4* представлены величины экономических потерь от одного средневзвешенного случая заболевания некоторыми КТИ (КЭ, ИКБ, АПЛ и СКТ) в ценах 2011 г. и в пересчете на 2020 г. с учетом инфляции.

Зная коэффициент защиты (КОЭФ), который обеспечивает тот или иной препарат, можно рассчитать число предупрежденных случаев манифестных заболеваний и величину предотвращенного экономического ущерба (число предотвращенных случаев заболеваний умножить на величину ущерба).

Таблица 9.4

Экономические потери от одного средневзвешенного случая заболевания клещевыми трансмиссивными инфекциями

Нозология	«Стоимость» одного случая, руб.	
	в ценах 2011 г.	в ценах 2020 г.
Клещевой энцефалит	392 493	677 718
Иксодовые клещевые боррелиозы	95 541	164 971
Астраханская пятнистая лихорадка	57 614	99 482
Сибирский клещевой тиф	29 235	50 480

Примечание: «Стоимость» одного случая в ценах 2011 г. указана по Колясниковой Н.М. с соавт. (2013), Платонову А.Е. с соавт. (2015), а в ценах 2020 г. рассчитана с учетом инфляции по данным сайта «уровень инфляции.рф/инфляционные-калькуляторы».

Например, как установлено с помощью мета-анализа, своевременное введение ИГ против КЭ обеспечивает защиту от заболевания в среднем 80 % из числа тех, кто заболел бы в отсутствие экстренной профилактики. Если за эпидсезон заболело 5 человек из числа получивших ИГ, то это составляет 20 % от общего числа людей, которые могли бы заболеть при отсутствии профилактики (25 человек). Значит, проведение профилактики позволило

предупредить 20 случаев КЭ и предотвратить социально-экономический ущерб в размере около 7,9 млн руб. в ценах 2011 г. (392,5 тыс. руб., умноженные на 20).

В Омской области за 15 лет (1995–2009 гг.) заболело 82 человека из числа лиц, получивших ИГП. Следуя приведенным выше расчетам, получим, что предупреждено 328 случаев заболеваний КЭ, то есть величина предотвращенного экономического ущерба составляет около 128 млн руб. (в ценах 2011 г.). За этот же период из числа вакцинированных заболело 64 человека. При условии примерно одинакового риска заражения у всех вакцинированных и коэффициенте эффективности применявшихся вакцин, равном 90 %, получается, что за 15 лет предотвращено 576 случаев КЭ и 226 млн руб. экономического ущерба. Итого, за 15 лет сумма предупрежденного экономического ущерба составила 354 млн руб., то есть в среднем 23,6 млн руб. в год. Если из этой величины вычесть затраты, связанные с проведением профилактики (стоимость ЛП, расходных материалов, медицинского обслуживания и др.), получим монетарное выражение экономической результативности.

В условиях ограниченных финансовых ресурсов и/или при наличии нескольких ЛП необходим выбор такой тактики профилактики, которая обеспечила бы наилучшее соотношение между затратами на ее проведение и пользой. Для сравнительной оценки нескольких методов лечения (профилактики) применяют расчет *числа пациентов, подвергаемых лечению, на один предотвращенный неблагоприятный исход* (ЧПЛП; number needed to treat, NNT). Этот показатель является величиной, обратной снижению абсолютного риска заболевания (арифметической разницы между частотами заболеваний среди не привитых и привитых, выраженными в долях единицы) [Флетчер Р. и др., 1998]. Например, если доля заболевших КЭ среди получивших ИГП (без исследования клеща) составляет в среднем 0,54 % (0,0054), а среди не получивших ИГП — 2,57 % (0,0257), то снижение абсолютного риска (САР) заболевания составит 2,03 % (0,0203), а ЧПЛП — 49 человек ($1/0,0203 = 49$; 95 % доверительный интервал = 46÷52).

Умножив стоимость профилактической дозы (в среднем 8 мл для взрослого) препарата ИГ на 49, получим минимальные затраты на предупреждение одного случая заболевания КЭ. При оптовой цене 1 мл препарата, равной 600 руб. (цены 2010 г.), затраты только на приобретение ИГ для предупреждения одного случая заболевания КЭ у взрослого составляли $600 \text{ руб.} \times 8 \times 49 = 235\,200 \text{ руб.}$ При этом необходимо учитывать, что около 25 % заболевших КЭ не замечают присасывания клеща и, следовательно, не обращаются за медицинской помощью, тем самым на один предупрежденный случай приходится примерно два случая заболеваний, которые невозможно предупредить с помощью ИГ-профилактики по причинам, не связанным с защитной способностью препарата. Некоторым людям может понадобиться повторное введение препарата при укусе клещом через месяц и более, поскольку защитное действие ИГ относительно кратковременно. Таким образом, каждый предупрежденный благодаря ИГП случай КЭ мог сопровождаться расходами в размере более 320–350 тыс. руб. в год (в ценах 2010 г.).

Дифференцированная тактика серопрофилактики, основанная на использовании методов микроанализа для обнаружения возбудителя в присосавшемся клеще, позволяет сократить потребность в препарате ИГ (но при этом вырастут затраты, связанные с профилактикой), однако не во всех городах, а тем более в сельских районах, есть условия для экспресс-определения вирусофорности отдельных экземпляров клещей. Кроме того, эпидемиологическая эффективность дифференцированной тактики экстренной профилактики зависит от уровня чувствительности применяемого метода микроанализа, а также от того, как быстро пациент получает направление на экстренную профилактику в случае положительного результата. Чем больше времени проходит от момента присасывания клеща до введения ИГ, тем ниже защитная способность препарата. Критическими сроками для взрослых являются четверо суток, а для детей — двое суток.

Вариабельность количественного содержания возбудителя в переносчиках, молекулярно-генетическая неоднородность штаммов вируса КЭ, а также другие факторы, влияющие на чувствительность

и специфичность методов микроанализа, могут быть причиной ложноотрицательных результатов, а, следовательно, необоснованного отказа в медицинской помощи, что приводит к развитию заболеваний у людей, не получивших экстренной профилактики. Результаты расчета ЧПЛП и минимальных затрат на предупреждение одного случая КЭ с помощью вакцинации представлены в *таблице 9.5*.

Таблица 9.5

Минимальные затраты на приобретение вакцины для предупреждения одного случая КЭ в зависимости от показателей заболеваемости среди привитых и не привитых (в ценах 2010 г.)

САР, ‰	ЧПЛП, чел.	Затраты на защиту ЧПЛП в течение четырех лет, тыс. руб.	Затраты на преду- преждение одного случая КЭ в год, тыс. руб.	Расчетный показатель заболеваемости КЭ сре- ди не привитых, ‰	
				1,5*	5**
0	∞	∞	∞	1,5	5
1	100 000	36 000	9000	2,5	6
5	20 000	7200	1800	6,5	10
10	10 000	3600	900	11,5	15
15	6667	2400	600	16,5	20
20	5000	1800	450	21,5	25
25	4000	1440	360	26,5	30
30	3333	1200	300	31,5	35
35	2857	1029	257	36,5	40
40	2500	900	225	41,5	45
45	2222	800	200	46,5	50
50	2000	720	180	51,5	55
70	1429	515	129	71,5	75
90	1111	400	100	91,5	95
110	909	328	82	111,5	115
150	667	240	60	151,5	155
180	556	200	50	181,5	185

Примечания: Затраты рассчитаны по оптовым ценам для вакцины Энцевир (2010 г.).

* Заболеваемость среди вакцинированных в «лучшем случае».

** Заболеваемость среди вакцинированных в «худшем случае» (объяснения в тексте).

В данном случае снижение абсолютного риска измеряется не сотыми, а сотысячными долями единицы. Поэтому количество людей, которые должны быть вакцинированы, чтобы предотвратить один случай заболевания КЭ будет измеряться тысячами или

десятками тысяч, в зависимости от уровня заболеваемости среди непривитых в данном природном очаге, то есть от степени его эпидемической опасности. При САР, равном 5 ‰, необходимо вакцинировать 20 000 (двадцать тысяч) человек, чтобы предотвратить один случай КЭ. При умножении этого числа на оптовую цену трех доз самой низкостоимостной вакцины Энцевир получается, что (в ценах 2010 г.) для предупреждения одного случая заболевания КЭ необходимо затратить минимум 7,2 млн руб. (20 000 x 120 руб. x 3). Две трети этой суммы (4,8 млн руб.) — затраты в первый год от начала вакцинации (первичная вакцинация из двух прививок), одна треть (2,4 млн руб.) — затраты на первую ревакцинацию через год после первичной вакцинации.

Учитывая, что эти затраты обеспечивают защиту ЧПЛП в течение четырех лет (от первичной вакцинации до следующей ревакцинации, которая должна осуществляться через три года после первой), то затраты только на приобретение вакцины для предупреждения одного случая КЭ в год составят 1,8 млн руб. (7,2 млн руб. / 4 года). Если САР будет равно 30 ‰, затраты на приобретение вакцины для ЧПЛП составят 300 тысяч рублей в год, то есть станут сопоставимыми с затратами на предупреждение одного случая КЭ путем экстренной ИГ-профилактики.

Для того чтобы определить, для каких контингентов затраты на вакцинацию и ИГП будут сопоставимы, были рассчитаны показатели заболеваемости непривитых при допущении, что заболеваемость вакцинированных составляет 1,5 ‰ («лучший случай») или 5 ‰ («худший случай»). Эти величины были выбраны согласно данным литературы и нашим наблюдениям. Частота заболеваний КЭ среди привитых современными вакцинами в Свердловской области варьировала в разные годы от 6,9 до 1,5 ‰, составляя в среднем 4,0 ‰ [Романенко В.В. и др., 2007]. Заболеваемость вакцинированных в Тюменской области составляет в среднем 3,75 ‰ [Козлов Л.Б., 2009]. В 2009 г. в целом по России из 296 1849 вакцинированных против КЭ заболело 74 человека — 2,5 ‰ [Воробьева М.С. и др., 2009]. По эндемичным районам

Омской области заболеваемость КЭ среди вакцинированных в 1999–2009 гг. составляла 4,7 ‰ в среднем за 10 лет.

Расчеты показывают, что в нашем примере затраты на предупреждение одного случая заболевания КЭ путем вакцинации сопоставимы или меньше затрат на предупреждение одного случая заболевания КЭ методом экстренной ИГ-профилактики (введение препарата всем покусанным) только для контингентов высокого риска заболевания (выше 20–30 ‰). При уровне заболеваемости КЭ, превышающем 30 ‰, вакцинация является наиболее экономически целесообразным способом этиотропной профилактики. Тем более, что на территориях высокой степени эпидемической опасности до 25 % заболевших КЭ не замечают присасывания клеща и поэтому не обращаются за медицинской помощью.

При использовании стратегии вакцинации групп высокого риска заражения (профессионально угрожаемые контингенты, дети и подростки, проживающие и посещающие территории, высокой и очень высокой степени эпидемической опасности) затраты на предупреждение одного случая КЭ будут значительно меньше, так как заболеваемость среди этих групп в отсутствие вакцинации и экстренной профилактики может превышать 100 ‰ (см. табл. 8.2).

Таким образом, расходование ресурсов здравоохранения на проведение массовой вакцинации против КЭ с достижением 95 % привитости населения на эндемичных территориях низкой и средней степени эпидемической опасности экономически трудно достижимо и нецелесообразно. На этих территориях первоочередной вакцинации за счет централизованных средств должны подлежать профессионально угрожаемые контингенты, а также те возрастные группы, среди которых среднемноголетние показатели заболеваемости лиц, не привитых и не защищенных ИГ-профилактикой, превышают 20–30 на 100 тыс. населения соответствующего возраста.

Популяционная стратегия вакцинации с эпидемиологической точки зрения тем эффективнее, чем выше степень эпидемической опасности территории, соответственно, тем больше случаев удает-

ся предотвратить благодаря наращиванию объемов вакцинации (см. раздел 4.6) и тем более оправданы затраты на организацию и проведение этого мероприятия.

Вместе с тем очевидно, что только за счет бюджетных средств и фондов обязательного медицинского страхования практически невозможно достичь необходимых объемов специфической профилактики КЭ даже на территориях очень высокого риска заражения. Необходимо широкое привлечение других источников финансирования, таких как средства предприятий, объединений, организаций и учреждений, а также средств добровольного медицинского страхования, особенно на территориях низкого риска заражения.

При клещевом энцефалите и других ИПК возбудитель от человека к человеку не передается. Поэтому, в отличие от антропонозов, наличие или отсутствие иммунитета у инфицированного влияет только на здоровье и судьбу этого индивидуума, не затрагивая его окружение. Следовательно, в проведении вакцинации, прежде всего, должен быть заинтересован сам индивидуум. Взрослый человек в состоянии самостоятельно оценить риск контакта с переносчиками, а также пользу или вред от того или иного медицинского вмешательства для собственного здоровья и принять решение о выборе метода специфической профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Однако для того, чтобы этот выбор был осознанным и взвешенным, необходима полная информация о территориях, группах и степени риска заболевания этими инфекциями, о последствиях заболевания, об уровне и условиях эффективности и безопасности вакцин, а также препаратов, используемых для экстренной этиотропной профилактики. В этой связи достижение максимально полной информированности населения по данным вопросам и, соответственно, формирование мотивации и потребительского спроса на проведение специфической профилактики, становится одной из важнейших задач эпидемиологического контроля инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, для того, чтобы перевести КЭ и другие КТИ в разряд управляемых средствами этиотропной профилактики, предстоят многолетние исследования для решения многих фундаментальных и прикладных задач (рис. II). Совершенствование методологии оценки защитной способности лекарственных препаратов, противоэпидемической эффективности и экономической результативности различных стратегий их применения является неотъемлемым условием совершенствования всей системы этиотропной профилактики и оптимизации эпидемиологического контроля этой группы инфекции.

Оценка эффективности этиотропной профилактики КТИ является многогранной проблемой, концептуальной основой решения которой должен быть системный подход, предполагающий наличие нескольких взаимосвязанных элементов и условий эффективности, отличающихся по критериям и количественным характеристикам, а также целям, задачам, организационным и методическим приемам изучения.

Содержание эффективности этиотропной профилактики инфекций раскрывает следующие понятия (элементы эффективности): *защитная способность лекарственных препаратов; противоэпидемическая эффективность и экономическая результативность мероприятий с их применением.*

Условиями эффективности (защитной способности) препаратов являются их фармакодинамические и фармакокинетические свойства, стандартность, порядок применения, преморбидное состояние пациента, свойства возбудителя.

Эпидемиологическую эффективность мероприятий определяет ряд условий: защитная способность применяемого лекарственного препарата, особенности эпидемического процесса, правильная организация, экономически целесообразный выбор стратегии профилактики в существующих финансовых условиях.

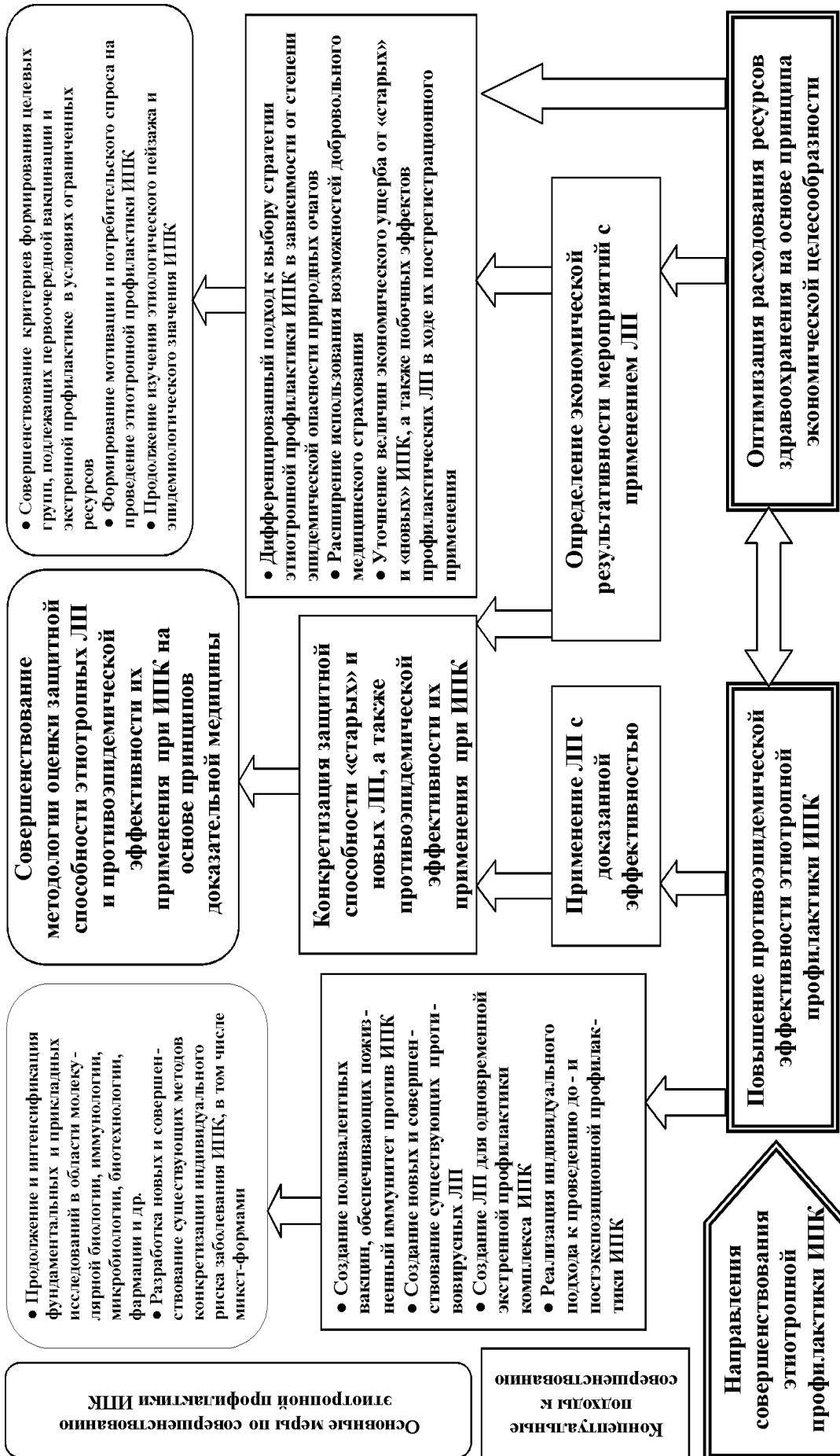


Рис. 11. Структурно-логическая схема концепции совершенствования этиотропной профилактики ИПК («дерево целей»)

Экономическая результативность мероприятий предполагает минимизацию затрат при максимальной величине предотвращенного ущерба. Оценка экономической результативности разных стратегий профилактики должна быть основой выбора той из них, которая позволяет путем рационального распределения имеющихся ограниченных ресурсов достичь максимально возможной эпидемиологической эффективности проводимых мероприятий.

В соответствии с дифференциацией понятий **оценка эффективности (действенности) ЛП** и **оценка эффективности мероприятия** с применением ЛП принципиально важно различать две возможные цели эпидемиологических наблюдений по оценке эффективности этиотропной профилактики инфекций:

- оценка эффективности (действенности) препарата, то есть его способности защитить конкретного индивидуума (снизить индивидуальный риск заболевания);
- оценка противоэпидемической эффективности мероприятия с применением данного препарата, то есть оценка влияния профилактики на проявления эпидемического процесса (снижение популяционного риска заболевания).

Разные цели исследований предполагают наличие разных задач, организационных и методических приемов, объектов и объемов наблюдений, критериев качества, а также критериев и количественных показателей эффективности.

Для оценки профилактической эффективности препарата с соблюдением требований соответствующих нормативно-методических документов должно быть организовано контролируемое планируемое (в идеале рандомизированное) эпидемиологическое испытание (проспективное исследование), задачами которого будут определение степени действенности (протективной активности) препарата и факторов, на нее влияющих, а также, безопасности (безвредности) препарата и оптимального режима (регламента) его применения. *Основными объектами исследования* будут люди, подвергшиеся действию фактора риска (присасыванию клеща), и получившие или не получившие профилактическое введение препарата. Организация исследования должна обеспечивать полную сопоставимость сравниваемых групп (получивших и не получив-

ших ЛП) по интенсивности действия фактора риска, физиологическим и др. параметрам. Численность сравниваемых групп определяют по формулам на основании предполагаемой частоты измеряемого признака в контрольной группе и предполагаемого индекса эффективности препарата. *Критерий эффективности ЛП* — статистически значимое различие в заболеваемости опытной (с вмешательством) и контрольной (без вмешательства) групп. *Количественные показатели эффективности ЛП*: снижение абсолютного и относительного риска; коэффициент эффективности (защищенности); индекс эффективности; число пациентов, подвергавшихся профилактике или превентивному лечению, на один предотвращенный случай заболевания. *Качество ЛП* оценивают по следующим критериям: иммунологическая эффективность (для вакцин), защитная способность, нежелательные реакции на препарат, комплаенс (соблюдение пациентами регламента применения ЛП и рекомендаций врача: дозировок, схемы и режима применения ЛП), специфические требования к отдельным препаратам.

Оценку *противоэпидемической эффективности мероприятий* с применением ЛП проводят в рамках аналитической подсистемы эпидемиологического надзора на основании результатов ретроспективного анализа заболеваемости, объемов и качества всех профилактических мероприятий, природных и других факторов, которые могли оказать влияние на проявления эпидемического процесса. При этом определяют влияние изучаемого мероприятия на проявления эпидемического процесса во времени, в пространстве и среди различных групп населения; недостатки планирования и организации мероприятия; направления дальнейшего совершенствования профилактики. *Объекты исследования* — данные статистической отчетности, результаты вирусологических, бактериологических, серологических, а также зоолого-паразитологических и др. исследований. Адекватная оценка противоэпидемической эффективности мероприятий может быть дана только при условии анализа многолетних данных (включающих несколько периодов циклических подъемов и спадов заболеваемости), характеризующих популяционный риск заражения и заболевания конкретных контингентов на конкретной территории, объемы и качество

организации профилактических мероприятий. *Критерий эффективности* — доказательство роли изучаемого мероприятия в снижении заболеваемости или предотвращении ее циклического подъема. *Качество противоэпидемической работы* (мероприятия) характеризуют: для вакцинации — полнота охвата прививками, привитость, своевременность вакцинации; для экстренной профилактики — сроки проведения относительно момента инфицирования; доля лиц, получивших экстренную профилактику от числа нуждающихся в ней. *Количественный показатель эффективности мероприятия* — число предупрежденных случаев заболеваний.

При использовании количественных показателей, характеризующих лекарственный препарат (индекс эффективности и коэффициента эффективности — защищенности), для оценки эффективности мероприятия с его применением возникают ошибочные представления об эпидемиологической эффективности этиотропной профилактики. Тем более что при этом для ретроспективных расчетов используют данные официальной статистической отчетности, которые не содержат сведений, позволяющих обеспечить сопоставимость сравниваемых групп по риску заражения, что ведет к возникновению систематических ошибок. Источников таких ошибок несколько: различия в индивидуальном риске заражения тех, кому проведена профилактика («опытная» группа), и тех, кто ее не получал («контрольная» группа); различия в популяционном риске заражения; наличие иммунной прослойки в «контрольной» группе. В связи с последним обстоятельством систематическая ошибка отбора может быть тем выше, а КОЭФ тем ниже, чем выше эпидемическая опасность территорий. Тогда как именно на этих территориях, благодаря наращиванию объемов этиотропной профилактики, удастся предупредить наибольшее число случаев заболеваний.

КОЭФ — относительный показатель, который не может характеризовать сравнительную результативность (в натуральных и денежных единицах) вакцинации или экстренной профилактики на разных территориях. При условии стандартности всех серий препарата и правильном формировании (равноценности) сравниваемых групп КОЭФ должен быть примерно одинаковым, незави-

симо от абсолютного числа случаев КЭ в этом очаге, так как в зонах высокой эпидемической опасности заболеваемость привитых будет больше, но и заболеваемость среди не привитых тоже будет больше. В зонах меньшей эпидемической опасности заболеваемость будет меньше в обеих группах. Статистически значимая разница в заболеваемости «опытной» (с вмешательством) и «контрольной» (без вмешательства) групп является критерием защитной способности препарата, а КОЭФ — ее количественным выражением, тогда как критерием противоэпидемической эффективности мероприятия является доказательство его роли в снижении заболеваемости или предотвращении ее циклического подъема. Количественным выражением эффективности противоэпидемического мероприятия является число предупрежденных случаев заболевания.

В общепринятой практике оценки эффективности лекарственных препаратов для этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами, существует ряд методологических проблем, требующих решения. Пока нет убедительных данных о величине защитного титра поствакцинальных антител к вирусу клещевого энцефалита, поэтому трудно точно охарактеризовать протективную активность вакцин, изучая их иммуногенность. Для оценки эффективности лекарственных препаратов для плановой и экстренной профилактики зачастую используют методические подходы, не соответствующие принципам доказательной медицины, что приводит к противоречивым выводам о действенности ЛП и целесообразности их применения.

Причиной низкого уровня доказательности выводов по оценке эффективности лекарственных препаратов для специфической профилактики КЭ является использование ошибочного дизайна исследований, недостаточное количество наблюдений; неравноценность групп сравнения по возрасту, численности, преморбидному состоянию здоровья, удельному весу инфицированных вирусом КЭ, уровню иммунной прослойки; выбор неадекватных статистических критериев. Максимальное число систематических ошибок, как правило, возникает при попытках оценить профилактическое действие ЛП на основе ретроспективного анализа данных офици-

альной статистической отчетности. Серьезные факторы, снижающие доверие к результатам исследований: участие представителей компаний-производителей ЛП в проведении исследований, что создает ситуацию конфликта интересов; а также отсутствие изучения комплаентности (приверженности лечению) пациентов при назначении препаратов перорально по многодневной схеме.

Более достоверную оценку способности этиотропных препаратов защищать от инфекций, передающихся иксодовыми клещами, можно получить в результате контролируемых эпидемиологических испытаний на основе стратификации лиц, подвергшихся нападению переносчиков, по степени реального риска развития манифестной формы заболевания. С этой целью целесообразно использовать методы микроанализа, позволяющие обнаруживать возбудитель в присосавшемся клеще. При этом следует учитывать, что понятия *риск заражения* и *риск заболевания* в эпидемиологии имеют различные значения. *Риск заражения* зависит от наличия патогенного микроорганизма в клеще, а *риск заболевания* — от количества (заражающей дозы) возбудителя и его вирулентности, восприимчивости к инфекционному агенту у пострадавшего, что, в свою очередь, определяется состоянием приобретенного и врожденного иммунитета, обусловленного полом, возрастом, генетическими особенностями, наличием хронических заболеваний, стрессовых воздействий и т. п. Чем полнее учтены факторы, определяющие риск заражения и риск заболевания, при формировании сравниваемых групп, тем достовернее (доказательнее) результат оценки эффективности изучаемого лекарственного средства.

Выявление групп риска заражения или заболевания на основе выявления возбудителя в присосавшемся переносчике с помощью методов микроанализа (ИФА или ПЦР) требует соблюдения ряда методологических принципов.

Во-первых, обязательным условием должно быть предварительное изучение чувствительности и специфичности соответствующих тест-систем относительно метода биопроб на материале из того природного очага инфекции, в котором планируется проведение эпидемиологических испытаний.

Во-вторых, необходимо количественное обнаружение специфических антигенов (или ДНК/РНК) возбудителя, поскольку их качественная («да – нет») индикация, отражая риск заражения, не позволяет реально оценить риск развития манифестной формы заболевания.

В-третьих, необходимо учитывать, что чувствительность и специфичность оценки риска заболевания может снижаться при исследовании сильно высушенных образцов клещей или напивавшихся клещей.

Поэтому, наблюдаемые группы должны быть сформированы из людей, снявших клещей в течение суток от момента присасывания и доставивших на исследование образцы клещей, состояние которых не могло повлиять на достоверность результатов анализа. Кроме того, поскольку инфицирование человека вирусом КЭ происходит уже в первые секунды после присасывания клеща, степень его напитанности свидетельствует о том, что, заражение могло произойти уже несколько дней назад, и это неизбежно скажется на эффективности экстренной профилактики. Безусловно, техническое выполнение микроанализа должны осуществлять наиболее ответственные и квалифицированные сотрудники для исключения влияния «человеческого фактора» на достоверность результатов исследования.

Соблюдение перечисленных принципов позволяет минимизировать опасность возникновения систематических и случайных ошибок, тем самым повысив уровень доказательности результатов оценки протективной активности (действенности) этиотропных препаратов.

Совершенствование молекулярно-биологических и иммунологических методов микроанализа вселяет надежду на то, что в недалеком будущем определение иммунного статуса и генетической предрасположенности к заболеванию КЭ у людей, а также генетических маркеров штаммов вируса КЭ станут рутинными в проведении массовых исследований. Это позволит еще в большей степени конкретизировать индивидуальный риск заболевания и будет способствовать повышению уровня доказательности результатов

оценки эффективности средств для фармакопрофилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

Несомненный научный интерес представляет дальнейшее совершенствование методов экспресс-анализа в плане повышения их чувствительности и специфичности при одновременном уменьшении времени получения результата, изучение влияния на эффективность до- и постэкспозиционной профилактики молекулярно-генетических особенностей инфицирующих штаммов вируса КЭ и микст-инфицирования, наличия и специфичности АТ к неструктурным вирусным белкам и бактериальным патогенам в препаратах ИГ, иммуногенетических особенностей людей, подвергшихся присасыванию клещей.

В этой связи представляются перспективными научные исследования, результаты которых позволили бы:

- повысить экспрессность (скорость) и прогностичность методов микроанализа, используемых для индикации вирусных и бактериальных антигенов или нуклеиновых кислот за счет использования количественных способов учета результатов;
- разработать экспресс-методы определения генетических и иммунологических маркеров предрасположенности к заболеванию КЭ у людей;
- решить вопрос о влиянии генетической и антигенной неоднородности штаммов вируса КЭ, циркулирующих в различных природных очагах, на чувствительность коммерческих тест-наборов для микроанализа;
- разработать экспресс-методы определения генетических маркеров штаммов вируса КЭ и других возбудителей КТИ;
- разработать методы одновременного экспресс-определения в присосавшемся клеще нескольких видов патогенов;
- разработать методы количественного определения антител к неструктурным белкам вируса КЭ;
- расширить представления о механизмах противовирусной защиты пассивными антителами и сравнительной протективной активности АТ к различным неструктурным вирусным белкам;
- разработать вакцины, способствующие выработке антител не только к структурным, но и к неструктурным вирусным белкам;

•разработать этиотропные препараты для одновременной профилактики комплекса инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

Исследования последних лет еще раз подтвердили перспективность и целесообразность пассивной иммунизации как метода предупреждения и лечения вирусных инфекций, в том числе, передающихся иксодовыми клещами. J. Elsterova с соавт (2017) пришла к выводу, что серии препарата ИГ для в/в введения с высокими титрами АТ к вирусу КЭ могут быть использованы для постконтактной (постэкспозиционной) профилактики и эффективной терапии первой линии у пациентов с тяжелой формой КЭ.

Возможным подходом к иммунопрофилактике и иммунотерапии КЭ в будущем могло бы стать применение рекомбинантных антител, включая химерные и гуманизированные. В этой связи обнадеживают результаты разработок отечественных ученых по конструированию химерных антител к фрагментам гликопротеина вируса КЭ. В эксперименте на животных показано, что проективная активность одного из АТ (ch14D5) превышает таковую у сывороточного противоклещевого иммуноглобулина в отношении Дальневосточного, Сибирского и Европейского подтипов вируса КЭ [Матвеев А.Л. и др., 2019; Matveev A.L. et al., 2019].

Не вызывает сомнения актуальность создания альтернативных по отношению к пассивной иммунизации препаратов с различными механизмами противовирусного действия.

Сегодня в качестве одного из важнейших приоритетов научных исследований в области обеспечения биологической безопасности следует рассматривать поиск эффективных и безопасных ингибиторов репродукции флавивирусов, к которым наряду с вирусом КЭ, относятся возбудители многих тяжелых природно-очаговых инфекций, передающихся членистоногими. Создание подавляющего большинства ингибиторов репродукции вируса КЭ находится на начальном этапе доклинических исследований, преимущественно, *in vitro*. Необходимо продолжение изучения их эффективности и безопасности на лабораторных животных, а затем в клинических наблюдениях, организованных в соответствии

с принципами доказательной медицины, отраженных в законодательных и нормативно-методических документах.

Разработками отечественных ученых создано достаточное количество иммуномодулирующих препаратов с широким спектром противовирусного действия, перспективных в плане их использования для защиты от заболевания клещевым энцефалитом. Однако их эффективность для постэкспозиционной профилактики КЭ в реальных эпидемиологических условиях пока не подтверждена результатами правильно организованных клинических испытаний. Нельзя отрицать, что постэкспозиционное применение индукторов ИФН по ряду причин (в том числе психологических) оправдано, особенно при позднем обращении пациентов за медицинской помощью, когда введение ИГ уже не эффективно. Вместе с тем, учитывая наличие латентного периода от момента введения препарата до повышения концентрации эндогенного ИФН в организме, *наиболее целесообразно применение ИИФН до возможного заражения, то есть для доконтактной профилактики.*

Несмотря на наличие разрешений к использованию при КЭ целого ряда иммуномодулирующих противовирусных лекарственных средств широкого спектра действия, необходимо дополнительное проведение серьезных исследований для установления степени эффективности и безопасности различных схем их применения для экстренной профилактики КЭ у людей. При этом организация таких исследований должна обеспечивать максимальную сопоставимость сравниваемых групп по риску заражения и риску заболевания КЭ.

Частыми источниками ошибочных выводов об эффективности профилактических мероприятий с применением средств этиотропной профилактики могут быть:

- отсутствие учета различий в степени эпидемической опасности территорий (популяционном риске заражения) при их сравнении между собой по показателям привитости, заболеваемости, охвата мерами профилактики и др.;
- использование экстенсивных показателей (показателей структуры больных по анамнестическим данным о проведении или отсутствии профилактики);

- отсутствие учета цикличности эпидемического процесса.

Начиная с середины 1990-х гг. на фоне 3–5-летних периодических колебаний заболеваемости КЭ, наблюдается тенденция неуклонного снижения ее уровня практически на всех территориях Сибири, Урала и Приуралья в условиях различного характера и объемов профилактики. Сопоставление трендов заболеваемости и объемов мероприятий создает опасность переоценки значимости методов профилактики, изучаемых в течение последних 20 лет.

Очевидно, что оценка эпидемиологической эффективности профилактических мероприятий в период макроциклического снижения интенсивности эпидемического процесса требует особого методологического подхода. Основой такого подхода может быть анализ многолетних (включающих несколько циклов) данных о заболеваемости КЭ и ее особенностях на территориях, сопоставимых по степени эпидемической опасности, но отличающихся масштабами до- и постэкспозиционной профилактики.

Например, в наших наблюдениях эпидемиологическая эффективность вакцинации против КЭ в период макроциклического снижения интенсивности эпидемического процесса в Омской области проявилась увеличением темпов снижения заболеваемости в административных районах с более широким охватом населения профилактикой, снижением интенсивных показателей заболеваемости детей 4–17 лет до уровня аналогичных показателей взрослых, уменьшением удельного веса детей и увеличением доли лихорадочных форм в общей структуре заболеваний.

Методом попарного сравнения муниципальных районов, сопоставимых по уровню популяционного риска заражения, но значительно отличающихся по заболеваемости населения клещевым энцефалитом на протяжении 10 лет, установлено статистически значимое влияние на уровень заболеваемости детского населения не только объемов вакцинации, но и полноты охвата экстренной иммуноглобулинопрофилактикой невакцинированных лиц.

Методом кластерного анализа установлено: более широкий охват вакцинацией населения районов, отличающихся очень высоким уровнем заболеваемости КЭ в период циклического подъема 1988–1998 гг., способствовал более выраженным (в 4 раза)

темпам снижения заболеваемости в период циклического спада 1999–2009 гг. по сравнению остальными эндемичными территориями, где заболеваемость КЭ в 1988–1998 гг. и охват вакцинацией в 1999–2009 гг. были существенно ниже (в 4 и 1,5 раза соответственно).

В современных условиях оценка эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий должна включать не только медицинский, но и экономический аспект. Однако официальные данные о заболеваемости клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом не отражают реальных масштабов экономического ущерба, наносимого группой инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Ежегодно количество лиц, госпитализированных с подозрением на «клещевую» инфекцию, в несколько раз превышает количество серологически подтвержденных случаев КЭ и ИКБ.

Применение иммуноферментного метода для комплексной серологической верификации КЭ, ИКБ, МЭЧ, ГАЧ и риккетсиозов позволило в 90 % случаев расшифровать этиологию лихорадочных заболеваний у людей, контактировавших с клещами в северных районах Омской области. Это означает, что реальный экономический ущерб, наносимый инфекциями, передающимися иксодовыми клещами в несколько раз выше той величины, которую можно получить, беря в расчет только серологически верифицированные случаи КЭ и ИКБ. При этом основная часть ресурсов здравоохранения, расходуемых на лечение, приходится на инфекции, в отношении которых не предпринимаются в должном объеме меры этиотропной профилактики. Иными словами, сколько бы средств не было затрачено на специфическую профилактику КЭ, без разработки действенных средств профилактики всего комплекса «клещевых» инфекций не удастся значимо снизить наносимый ими экономический ущерб.

Значительное превышение количества лихорадочных заболеваний над числом лабораторно подтвержденных случаев КЭ и (или) ИКБ среди пациентов, подвергшихся нападению переносчиков в данном природном очаге, должно быть показанием для

углубленного изучения этиологического пейзажа инфекций, передающихся иксодовыми клещами, увеличения объемов мероприятий, направленных на предотвращение контактов населения с клещами, а также совершенствования системы этиотропной профилактики.

Тот факт, что большинство случаев лихорадочных заболеваний было представлено вирусно-бактериальными или бактериальными инфекциями, свидетельствует о необходимости изучения вопроса о применении антибиотиков, активных против всего спектра клещевых бактериальных патогенов, для эмпирической терапии лихорадящих больных с присасыванием клеща в анамнезе, а также для экстренной профилактики (особенно у лиц старших возрастных групп).

До настоящего времени нельзя считать решенным вопрос о выборе наиболее эффективных антибактериальных средств и схем их применения для предупреждения развития заболевания после нападения инфицированных переносчиков. Требуется изучения эффективности и целесообразности превентивного назначения антибактериальных средств всем пациентам с присасыванием клещей рода *Ixodes* на территориях высокого риска заболевания ИКБ при невозможности исследовать переносчика. Нужны дополнительные исследования для исключения возможного депрессивного действия доксициклина (активного против всех бактериальных возбудителей КТИ) в отношении противовирусного иммунитета при вирусно-бактериальном заражении.

В условиях дефицита ресурсов необходим выбор такой тактики профилактики, которая обеспечила бы наилучшее соотношение между затратами на ее проведение и пользой. Эпидемиологическая эффективность и экономическая результативность популяционной стратегии вакцинации против КЭ максимальна в природных очагах высокой степени эпидемической опасности. Чем выше популяционный риск заражения вирусом КЭ на данной территории, тем большее число случаев заболеваний удастся предупредить благодаря наращиванию объемов вакцинации, и тем более оправданы затраты на организацию и проведение этого мероприятия.

Расчеты с применением показателя ЧПЛП (число пациентов, подвергаемых лечению, на один предотвращенный неблагоприятный исход) показывают, что при уровне заболеваемости КЭ, превышающем 30 ‰, вакцинация является наиболее экономически целесообразным способом этиотропной профилактики. Тем более что на территориях высокой степени эпидемической опасности до 25 % заболевших КЭ не замечают присасывания клеща и, поэтому не обращаются за медицинской помощью.

Расходование ресурсов здравоохранения на проведение массовой вакцинации против КЭ с достижением 95 % привитости населения эндемичных территорий низкой и средней степени эпидемической опасности экономически труднодостижимо и нецелесообразно. На этих территориях оптимальным является сочетание стратегии вакцинации контингентов высокого риска с обеспечением остального населения препаратами экстренной профилактики. Первоочередной вакцинации должны подлежать профессионально угрожаемые контингенты, а также те возрастные группы, среди которых среднемноголетние показатели заболеваемости лиц, не привитых и не защищенных иммуноглобулинопрофилактикой, превышают 20–30 на 100 тысяч населения соответствующего возраста.

Дифференциация территорий по уровням заболеваемости КТИ позволяет конкретизировать стратегию, тактику и объемы профилактических мероприятий. Вместе с тем эпидемиологическое районирование необходимо периодически корректировать, поскольку лоймопотенциал очаговых территорий, частота контактов населения с ними и другие факторы, определяющие эпидемическое проявления природных очагов, непостоянны и могут значительно варьировать по годам. Последнее обстоятельство требует использования многолетних данных (не менее 15–20 лет) о заболеваемости населения инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами, для расчета среднемноголетних показателей и оценки динамики развития эпидемического процесса.

Кроме того, следует учитывать, что в последние годы в связи с дефицитом сертифицированных средств лабораторной диагно-

стики СКТ, ГАЧ и МЭЧ регистрируемая заболеваемость этими инфекциями не соответствует действительному уровню. Проблемой остается верификация КТИ, вызванных риккетсиями, отличающимися от возбудителя СКТ.

Применение ГИС-технологий позволяет не только наглядно иллюстрировать распространенность и активность природных очагов КТИ, но и выявлять территории, требующие особого внимания в плане изучения их потенциальной эпидемической опасности. Это районы с отсутствием или низким уровнем заболеваемости в окружении территорий с более высокими показателями относительной инцидентности.

Необходимо дальнейшее совершенствование методов и схем лабораторной диагностики и превентивной терапии КТИ с учетом микст-инфицирования переносчиков. Крайне важной задачей на современном этапе представляется расширение сети лабораторий, осуществляющих экспресс-исследование снятых переносчиков на комплекс клещевых патогенов, характерных для данной местности, с экстренной антибиотикофилактикой (при выявлении ДНК бактериальных патогенов).

Следует признать очевидным тот факт, что на территориях даже очень высокого уровня заболеваемости трудно только за счет бюджетных средств реализовать в полной мере требуемый объем профилактических мероприятий. Необходимо привлечение других источников финансирования, таких как средства предприятий всех форм собственности, а также средств добровольного медицинского страхования и личные средства граждан. В этой связи достижение максимальной информированности населения с целью формирования мотивации и потребительского спроса на проведение индивидуальной этиотропной и неспецифической профилактики становится одной из важных задач эпидемиологического контроля клещевых трансмиссивных инфекций.

Библиографический список

1. Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Седых Н.Н., Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Оберт А.С., Рудакова С.А. Апробация иммуноферментного анализа для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; (1): 17–21.
2. Аверченков В.М., Палагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия* 2004; 6 (3): 273–281.
3. Авксентьева М.В., Кучеренко В.З., Алексеева В.М. Организация и оценка качества лечебно-профилактической помощи населению / под ред. В.З. Кучеренко. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 560 с.
4. Аитов К.А., Тарбеев А.К., Борисов В.А., Малов И.В., Малеев В.В. Современные аспекты клиники клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 2007; 52 (5): 33–37.
5. Алексеев А.Н. Система клещ-возбудитель и ее эмерджентные свойства. СПб. : Зоол. ин-т РАН; 1993. 204 с.
6. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Мовилэ А. Особенности очагов клещевого энцефалита в урбаноценозах. *Журнал инфекционной патологии*. 2009; 16 (3): 55–56.
7. Алексеев А.Н. О возможности выявления еще одной клещевой инфекции – бабезиоза – на территории России. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол.* 2003; (3): 39–43.
8. Амосов А.Д. Клещевой энцефалит: информационно-методическое пособие. Кольцово, 2006. 115 с.
9. Андаев Е.И. Научно-организационные основы эпидемиологического надзора за природно-очаговыми и особо опасными вирусными инфекциями в Восточной Сибири: автореф. ... д-ра мед. наук. Иркутск. 2009: 1–46.
10. Анджапаридзе О.Г. Серопротекция и серотерапия вирусных инфекций в эксперименте и клинике. М. : Медицина; 1968. 194 с.
11. Анкудинова А.В. Тактика плановой иммунизации и профи-лактическая эффективность детских вакцин против клещевого вирусного энцефалита : дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2015: 137.
12. Афонина О.С., Бархалев О.А., Саркисян К.А., и др. Изучение протективных свойств вакцин против вирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита трех генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского (экспериментальное исследование). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 92 (1): 62–67. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-62-67>.
13. Ахрем-Ахремович, Р.М. К вопросу о геморрагических лихорадках. *Труды Омского медицинского института им. М.И. Калинина*. 1959; 25: 107–116.
14. Баранова, Н.С., Дружинина, Т.А.. Эпидемиологический анализ летальных исходов от клещевого энцефалита в Ярославской области за 1992–2003 годы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005; (1): 38–41.
15. Баринский И.Ф., Ершов Ф.И., Попова О.М., Тазулахова Э.Б. Сочетанное применение специфической вакцины и индукторов интерферона для профилактики

и лечения экспериментального клещевого энцефалита. *Вопр. вирусол.* 1984; (2): 214–217.

16. Баринский И.Ф., Давыдова, А.А., Грибенча, С.В., Лазаренко А.А. Эффективность индукторов интерферона ридостина и камедона в профилактике и лечении экспериментальных альфа- и флавивирусных инфекций. *Вопр. вирусол.* 1996; 41 (3): 133–135.

17. Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М. Изучение эффективности отечественных иммуномодуляторов, а также сочетанного их действия со специфическими вакцинами при экспериментальных арбовирусных инфекциях. *Иммунология.* 2012; 4: 181–183.

18. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Давыдова А.А. Иммуномодуляторы и специфические инактивированные вакцины в экстренной профилактике экспериментальных арбовирусных инфекций. *Вопр. вирусол.* 2013; 4 (58): 35–39.

19. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А. и др. Иммуномодуляторы и специфические инактивированные вакцины как средство экстренной профилактики острых вирусных инфекций и профилактики рецидивов хронических вирусных заболеваний. *Иммунология.* 2015; 36 (2): 95–98.

20. Бароян О.В. Критерии эффективности противогриппозных препаратов. М. : Медгиз, 1960. 40 с.

21. Бароян О.В. Научные основы оценки живой аттенуированной вакцины против полиомиелита : метод. руководство для практ. врачей. Свердловск, 1959. 24 с.

22. Бархаш А.В., Юрченко А.А., Юдин Н.С., и др. Связь полиморфизма генов ABCB9 и COL22A1 с предрасположенностью человека к тяжелым формам клещевого энцефалита. *Генетика;* 2019а; 55 (3): 337–347. DOI: 10.1134/S0016675819030032.

23. Бархаш А.В., Козлова И.В., Позднякова Л.Л., и др. Новый генетический маркер предрасположенности человека к тяжелым формам клещевого энцефалита. *Молекулярная биология.* 2019 б; 53 (3): 388–392. DOI: 10.1134/S0026898419020034.

24. Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. М. : Медиа Сфера, 2004. 135 с.

25. Бащинский С.Е. Качество российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам. *Международ. журн. мед. практики.* 2005; (1): 32–36.

26. Белова О.А., Буренкова Л.А., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эффективность детекции вируса клещевого энцефалита в иксодовых клещах (*Acarı: Ixodidae*) с помощью иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции в реальном времени. *Вопросы вирусологии.* 2014; Т. 59, 5: 38–43.

27. Белоусов Д.Ю. Пострегистрационные клинические исследования. *Качественная клиническая практика.* 2017а; 1: 20–23.

28. Белоусов Д.Ю. Неинтервенционные клинические исследования. *Качественная клиническая практика.* 2017б; 1: 24–33.

29. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование. *Качественная клиническая практика.* 2017; 1: 34–41.

30. Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий. М.: Медицина, 1981. 304 с.

31. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. М. : Медицина, 1989. 416 с.
32. Березкина Г.В., Штрек С.В., Зеликман С.Ю., Боброва О.А., Околелова Н.А., Коломеец А.Н., Самойленко И.Е., Рудакова С.А., Петрова Ю.А., Любенко А.Ф., Кумпан Л.В. Комплексное выявление возбудителей природно-очаговых инфекций методом ПЦР в снятых с людей переносчиках в Омской области. Национальные приоритеты России. 2016; 4 (22): 78–85.
33. Бессмертный Б.С., Хейфец Л.Б. Оценка эффективности мероприятий по профилактике инфекционных болезней. М. : Медгиз, 1963. 206 с.
34. Билалова Г.П. Вакцина клещевого энцефалита «Энцефир»: иммунобиологические и клинические испытания : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2003: 1–25.
35. Билалова Г.П. Вопросы практического применения вакцины «Энцефир». Сибирский медицинский журнал. Томск. 2009; 2: 86–91.
36. Бондарчук О.В. Профилактика клещевого энцефалита с применением липосомальной формы интерферона [Электронный ресурс]. Режим доступа : <http://www.lipint.ru/dlja-vracha#encefalit> (дата обращения: 10.02.2015).
37. Борисевич В.Г., Леонова Г.Н. Сомова-Исачкова Л.М. Инфекционный процесс при стертой и инapparантной формах клещевого энцефалита. Клещевой энцефалит (к 65-летию открытия). Владивосток, 2002: 48–59.
38. Борисевич И.В., Потрываева Н.В., Мельников С.А., Евсеев А.А., Краснянский В.П., Максимов В.А. Получение иммуноглобулина к вирусу Марбург на основе сыворотки крови лошадей. Вопр. вирусологии. 2008; 53 (1): 39–41.
39. Борисов, В.А. Клещевой энцефалит в Иркутской области : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск. 2002: 1–43.
40. Борисова О.Н., Горковенко Л.Е. Ситуация по заболеваемости клещевым энцефалитом в Приморском крае. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2000; (3): 18–21.
41. Бочкарева С.С., Лютов А.Г., Новикова Л.И., Алешкин В.А., Денисов А.К. Репертуар антител к вирусным и бактериальным патогенам в препарате внутривенного иммуноглобулина Габриглобин-IgG. Инфекционные болезни. 2010; Т. 8, 4: 31–37.
42. Бочкова Н.Г., Дживанян Т.Н., Карганова Г.Г. Биологические и иммунохимические особенности штаммов вируса клещевого энцефалита в очагах с различным уровнем заболеваемости // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита : тез. докл. на всесоюз. симп. Иркутск, 1990. С. 1.
43. Брико Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации. Лечащий врач. 2001; (3): 64–70.
44. Брико Н.И., Куралесина В.К. Организационные основы иммунопрофилактики, оценка ее эффективности и безопасности // Покровский В.И.; ред. Брико Н.И. Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней : учебное пособие. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 272–307.
45. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильина С.В., Королёва И.С. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 8–15.

46. Брико Н.И., Покровский В.И. Эпидемиология: учебник. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 368 с.
47. Бурлаков С.А. Комары и клещи — переносчики возбудителей вирусных и риккетсиозных заболеваний человека. М. : Медицина, 1975. 216 с.
48. Бусыгин Ф.Ф. Эпидемиолого-серологическая характеристика псевдоочагов клещевого энцефалита различных ландшафтных зон Западной Сибири // Клещевой энцефалит : сб. науч. тр. Омск, 1965. С. 30–36.
49. Бусыгин Ф.Ф., Пригородов В.И. Принципы и критерии оценки эпидемиологической опасности эндемичных по клещевому энцефалиту территорий // Природно-очаговые болезни человека: сб. ст. Омск, 1985. С. 19–28.
50. Бусыгин Ф.Ф. Омская геморрагическая лихорадка. Омск, 2014. 160 с.
51. Валицкая А.В. Сравнительный анализ роли эколого-паразитологических и социальных факторов в активизации природных очагов клещевого энцефалита на современном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2002а: 1–25.
52. Валицкая А.В., Рязанцева Г.А., Катин А.А., Пустовалова В.Я. Сравнительная характеристика риска заражения клещевым энцефалитом в очагах с различной ландшафтной приуроченностью. Мед. паразитол. 2002б; (4): 11–14.
53. Васильев А.Н., Ожерелков С.В., Козлов В.В., Пронин А.В., Санин А.В. и др. Противовирусная и иммуномодулирующая активность полипренилфосфатов при вирусных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия. 2008; 53(3–4); 3–8.
54. Вдовицына, Н. А., Ищеева Е. Н. Опыт вакцинации против клещевого энцефалита в Республике Карелия. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005; (2): 39–41.
55. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. М. : Медицина; 1990. 122 с.
56. 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. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1994; (2): 68–70.
57. Веригина Е.В. Оптимизация информационно-аналитического обеспечения надзора за инфекциями, передающимися клещами, на территории Российской Федерации : автореф. дисс. ... канд. мед наук. М.; 2016: 24.
58. Верхозина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В., Беликов С.И., Демина Т.В., Бутина Т.Е. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика региональной популяции вируса клещевого энцефалита Восточной Сибири. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2002; 2(4): 46–49.
59. Вильнер Л.М., Финогенова Е.В., Тихомирова-Сидорова Н.С., Родин И.М., Кропачев В.А. Влияние индукторов интерферона на развитие специфической резистентности к клещевому энцефалиту. Вопр вирусол. 1976; 1: 70–75.
60. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М. : Медиа Сфера, 2001. 392 с.
61. Власов В.В. Эпидемиология : учеб. пособие для вузов. М. : ГЭОТАР-Медиа; 2005. 464 с.

62. ВОЗ. Глобальные меры по борьбе с переносчиками инфекций на 2017–2030 гг. (версия 5.4). Справочно-информационный документ для обсуждения на 70-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. ВОЗ, 2017. 61 с. [Электронный ресурс]. URL : https://www.who.int/malaria/areas/vector_control/Draft-WHO-GVCR-2017-2030_RU.pdf.

63. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. Т. 2. Киев : Здоровье; 2001. 696 с.

64. Волкова Л.И., Образцова Р.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острого клещевого энцефалита в Свердловской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002; (5): 37–41.

65. Волкова Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале : клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге : автореф. ... дис. д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2009: 1–45.

66. Волкова Л.И., Ковтун О.П., Романенко В.В., Анкудинова М.В., Анкудинова А.В. Клиническая эффективность вакцинации и экстренной профилактики клещевого энцефалита на Среднем Урале. Уральский медицинский журнал. 2009; 56 (2): 129–134.

67. Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. Качественная клиническая практика. 2011; 1: 19–24.

68. Вольская Е.А. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. Ремедиум. Журнал о Российском рынке лекарств и медицинской техники. 2017; 7–8: 6–10. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10.

69. Вольская Е.А. Применение лекарственных препаратов off-label : Доклад на заседании Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения 18 сентября 2018 г. URL : <https://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2018/9/18/1537283102.0857-1-1390.pdf> (Доступ 20.05.2020).

70. Волынец Л.В., Богданов И.И., Федорова Т.Н. О возможной роли кровососущих комаров в передаче вируса омской геморрагической лихорадки. Вопросы медицинской вирусологии. Арбовирусы. М., 1971; (11): 154–156.

71. Воробьева М. С., Ращепкина М.Н., Павлова Л.И., Быстрицкий Л.Д., Ставицкая Н.Х., Ильченко Т.Э., Билалова Г.П., Мищенко И.А., Шарова О.И. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита на современном этапе и препараты для ее реализации. Бюл. сиб. медицины. 2006; 5 (прил. 1): 63–71.

72. Воробьева, М.С., Расщепкина М.Н., Ладыженская И.П. Вакцины, иммуноглобулины и тест-системы для профилактики и диагностики клещевого энцефалита. Вопр. вирусологии. 2007; (6): 30–36.

73. Воробьева М.С., Ладыженская И.П., Бархалева О.А., Ставицкая Н.Х., Соляник Р.Г., Шкуратова О.В. Иммунный ответ при экспресс-иммунизации против клещевого энцефалита вакцинами Энцевир (Россия) и ФСМЕ-Иммун (Австрия). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009; 48 (5): 61–65.

74. Воробьева М.С., Меркулов В.А., Ладыженская И.П., Рукавишников А.В., Шевцов В.А. История создания и оценка качества современных вакцин клещевого

энцефалита отечественного и зарубежного производства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013; (3): 40–4.

75. Воробьева Н.Н., Неболсина А.П., Макарова Е.А. Современные подходы к химиопрофилактике клещевого энцефалита. Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы междунар. Евро-Азиат. конгр. по инфекц. болезням. Витебск; 2008а; 256–257.

76. Воробьева Н.Н., Неболсина А.П., Макарова Е.А., Наумова Л.М. Опыт применения Реаферон-ЕС-Липинта с целью профилактики клещевого энцефалита. Пермь, 2008. URL : <http://lipint.ru/reaferon-es-lipint-i-kleshhevoj-entsefalit>. Доступ 20.06.2020.

77. Воробьева Н.Н., Наумова Л.М., Таргонский С.Н., Усова С.В. Применение препарата Реаферон-ЕС-Липинт для лечения клещевого энцефалита // Поликлиника. 2011; 2–1: 84–90.

78. Воробьева Н.Н., Наумова Л.М., Таргонский С.Н., Усова С.В. Применение препарата Реаферон-ЕС-Липинт для экстренной профилактики клещевого энцефалита. Земский врач. 2012; 13 (2): 25–29.

79. Ворович М.Ф., Майкова Г.Б., Чернохаева Л.Л., Романенко В.В., Анкудинова А.В., Хапчаев Ю.Х. и др. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины «Клещ-Э-Вак»: «взрослая» форма. Вопросы вирусологии. 2017; 62 (2): 73–80. DOI: 10.18821/0507-4088-2017-62-2-73-80.

80. Воронкова Г.М. Специфические иммуноглобулины из донорской крови человека для лечения клещевого энцефалита и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (лабораторные и клинические испытания): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток. 2002: 1–48.

81. Воронкова Г.М., Кожевникова Н.В., Либерова Р.Н., Каравянская Т.Н., Мжельская Т.В. Характеристика современного состояния эпидпроцесса при клещевом энцефалите в Хабаровском крае. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005; (6): 6–12.

82. Вотьяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии. Вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции. Новосибирск : Наука. 2002. 438 с.

83. Гайятт Г., Ренни Д., под ред. Путеводитель читателя по медицинской литературе. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. М. : Медиа Сфера, 2003. 382 с.

84. Галюков И.А. Результаты применения циклоферона в профилактике и лечении клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. 2009. № 5. С. 309–316.

85. Глазунов И.С. К вопросу о терапии при клещевом энцефалите. Журн. невропатологии и психиатрии. 1944; 13 (2): 68–70.

86. Гольдина Т.А., Суворов Н.И. Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018. № 1. С. 21–29.

87. Гольдфарб Л.Г. Изучение эпидемического процесса при клещевом энцефалите в связи с задачами профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1973: 1–46.

88. Горбунов М.А. Принципы и система организации полевых испытаний эпидемиологической эффективности вакцин. Вакцинация. 2000; 11 (5): 6–7.
89. Горбунов М.А., Павлова Л.И., Воробьева М.С., Расщепкина М.Н. Отчет о результатах полевых клинических испытаний концентрированной инактивированной вакцины против клещевого энцефалита «Энцефир». Эпидемиология и инфекц. болезни. 2002; (5): 57–60.
90. Горовенко М.В., Каримов И.З. Актуальные трансмиссивные природно-очаговые инфекции Крыма. Инфекция и иммунитет. 2016; 1 (6): 25–32.
91. ГОСТ Р ИСО 16269-7-2004. Статистическое представление данных. Медиана. Определение точечной оценки и доверительных интервалов. М.; 2004.
92. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 № 232-ст). М.: Стандартинформ, 2005. Доступно по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/155>.
93. ГОСТ Р 53434-2009. Национальный стандарт РФ «Принципы надлежащей лабораторной практики». <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/139>. Доступ 18.08.2020 г.
94. Гратц Н.Г. Возникающие и возобновляющиеся трансмиссивные заболевания в Европе. Успехи соврем. биологии. 2005; 125 (1): 2–13.
95. Григорян Е.В., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И. и др. Первые данные о клиническом течении моноцитарного эрлихиоза в России. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2000; (6): 20–23.
96. Григорян Е.В., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И. Микстинфекция: моноцитарный эрлихиоз человека с иксодовым клещевым боррелиозом и клещевым энцефалитом. Клинические перспективы в инфектологии. М., 2001: 57–58.
97. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. М.: Гэотар-МЕД, 2004. 240 с.
98. Громова Е.А., Евстигнеева Н.С. Состояние заболеваемости клещевым энцефалитом в Новосибирской области и меры ее профилактики: материалы науч.-практ. конф. по клещевому энцефалиту. Пермь, 1983: 21–25.
99. Гусева Г.Д. Профилактика клещевого энцефалита у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск. 2007: 1–20.
100. Далматов В.В., Стасенко В.Л. Современная эпидемиология: предмет, метод, цель. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; (5): 8–14.
101. Девятков М.Ю., Лебедева Т.М., Комков Б.Д., Гусманова А.Г., Горбань Л.Я. К вопросу профилактики клещевого энцефалита. Урал. мед. обозрение. 1997; (3): 24–26.
102. Деева А.В., Ожерелков, С.В., Новиков, А.Ю., Жукова, С.Л., и др. Фоспренил — противовирусный препарат широкого спектра действия. Ветеринария. 1998; 3: 15–21.
103. Дорошенко А.С., Поморцева Е.А., Морозова К.В., Фокин В.А. Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России. Медицинский алфавит. 2013; 1: 38–39.

104. Дубинина Е.И., Алексеев А.Н. Динамика биоразнообразия возбудителей болезней, переносимых клещами рода *Ixodes*: анализ многолетних данных. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1999; (2): 13–19.
105. Ерофеев Ю.В., Пеньевская Н.А., Вайтович М.А., Мигунова О.В., Кузьминов А.М. Клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости клещевым энцефалитом на территории Омской области за период 1995–2006 гг. Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2008; 22 (2): 584–585.
106. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М. : ГЭОТАР-Медиа; 2005. 368 с.
107. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 312 с.
108. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. От чего зависят эффекты индукторов интерферона? // Интерферон-2011 / под ред. Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский М., 2012. С.80–106.
109. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. 2015; Т. 60, 2: 5–10.
110. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018; Т.63, 1: 10–18. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
111. Есюнина М.С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля дисс. ...канд. мед. наук. Екатеринбург; 2015: 153.
112. Ефимов Е.И., Казанская Г.М., Никитин П.Н. Природно-очаговые инфекции в Приволжском Федеральном округе (эпидемиологический анализ и состояние профилактики). РЭТ-инфо. 2005; (2): 18–20.
113. Ефимова А.Р. Эпидемиологическая характеристика клещевых инфекций на территории Кемеровской области и совершенствование мероприятий по их профилактике : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск; 2017: 21.
114. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплека Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). Томск : STT; 2002: 256 с.
115. Замятина Е.В., Данчинова Г.А., Дмитриев А.С., Кропотника Е.А., Жукова Н.Г., Лукашова Л.В., Злобин В.И., Абдулова Г.Р., Валишин Д.А., Антыкова Л.П., Шапарь А.О. Применение индуктора интерферона йодантипирина в профилактике и лечении некоторых вирусных инфекций. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2010; 2: 6–10.
116. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: течение и исходы при использовании с лечебной и профилактической целью препаратов антител : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2002; 1–35.
117. Захарычева Т.А., Колотушкина Г.Б., Жукова С.Г., Сай И.А. Антигены системы НЛА у больных различными формами клещевого энцефалита в Хабаровском крае // Нейроиммунология : материалы юбилейн. X конф. Рос. биомедиц. журн. 2001; 2 (спец. вып.): 276.
118. Здродовский П.Ф., Голиневич Е. М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. М. : Медицина; 1972. 496 с.

119. Зильбер Л.А. Весенний (весеннее - летний) эндемический клещевой энцефалит. Архив биологических наук. 1939; (2) : 9–11.
120. Злобин В.И., Борисов В.А., Верховина М.М. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири. Иркутск : РИО ВСНЦ СО РАМН, 2002. 184 с.
121. Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П., Демина Т.В., Козлова И.В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. Иркутск : РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. 272 с.
122. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики. Вопр. вирусологии. 2005; (3): 26–31.
123. Злобин В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с клещевым энцефалитом в Российской Федерации. Бюл. сиб. мед. 2006; прил. 1 : 16–23.
124. Злобин В.И. Эпидемиологический мониторинг и профилактика иксодовых клещевых инфекций в условиях сочетанных природных и антропоургических очагов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2008; (2): 10–14.
125. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск : Наука, 2015. 224 с.
126. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология : учебник. СПб. : ФОЛИАНТ; 2006. 752 с.
127. Зубавичене Н.М., Золин В.В., Ставский Е.А. Липосомальные и суспензионные формы иммуноглобулинов против лихорадки Эбола как новые лекарственные препараты. Проблемы особо опасных инфекций. 2011; 110 (4): 57–60.
128. Иванова Л.М. Современная эпидемиология природно-очаговых инфекций в РСФСР. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1984; (2): 17–21.
129. Иголкина Я.П., Фоменко Н.В., Ливанова Н.Н., Астанин В.Б., Гостеева Л.А., Черноусова Н.Я., Пар В.А. Выявление различных видов риккетсий у иксодовых клещей, в крови людей и мелких млекопитающих на юге Западной Сибири и на Урале. Бюллетень сибирской медицины. 2006; 5, № S1: 121–125.
130. Иголкина Я.П., Бондаренко Е.И., Пар В.А., Епихина Т.И., Панов В.В., Высочина Н.П., Пуховская Н.М., Малькова М.Г., Василенко А.Г., Якименко В.В., Танцев А.К., Иванов М.К., Тикунова Н.В. Молекулярно-генетический анализ риккетсий, переносимых клещами *Ixodes persulcatus* Schulze на территории юга Западной Сибири и Дальнего Востока. Национальные приоритеты России. 2014. 13 (3): 100–103.
131. Иерусалимский А.П., Глухов Б.М., Тарасевич Л.Н., Мелентьева Л.А. Противовирусное действие рибонуклеазы при клещевом энцефалите в эксперименте на животных. Воросы патогенеза и терапии органосклерозов. Новосибирск, 1967: 57–63.
132. Иерусалимский А.П., Тарасевич Л.Н., Мелентьева Л.А., Глухов Б.М. Изучение влияния рибонуклеазы на размножение вируса клещевого энцефалита в опытах на культуре ткани и в экспериментах на животных. Нейроинфекции Западной Сибири. Новосибирск, 1970. С. 149–152.
133. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. Новосибирск: Новосибирская гос. мед. Академия, 2001. 360 с.

134. Иерусалимский А.П. Клещевые инфекции с позиции клинициста-невролога. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова ; 2006 (2): 71–74.
135. Иерусалимский А.П. Клещевые инфекции в начале XXI века. Неврол. журн. 2009; (3): 16–21.
136. Исафилов А.Г., Алсынбаев М.М., Трофимов В.А., Лаптева Л.К. Иммуноглобулин человека нормальный. Препараты для внутримышечного и подкожного введения. Уфа : РИО филиала «Имунопрепарат» ФГУП «НПО» Микроген» МЗ РФ, 2008. 130 с.
137. Караваева М.О. Клинико-эпидемиологическая и параклиническая характеристика клещевого энцефалита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004: 1–32.
138. Карганова Г.Г. Клещ как фактор микроэволюции вируса клещевого энцефалита // Паразитология в XXI веке — проблемы, методы, решения : матер. IV Всерос. съезда паразитол. об-ва при РАН. СПб., 2008; 23–27.
139. Карманова Т.П., Болтенко П.Е., Должикова Т.П., Явья А.Р. Опыт серопротекции клещевого энцефалита в томском очаге : Тр. Томск. НИИВС. Томск, 1958; 9: 95–100.
140. Карпов С.П., Федоров Ю.В. Иммунология клещевого энцефалита. Томск; 1969. 182 с.
141. Карташов М.Ю., Глушкова Л.И., Микрюкова Т.П., Корабельников И.В., Егорова Ю.И., Тупота Л.Н., Протопопова Е.В., Коновалова С.Н., Терновой В.А., Локтев В.Б. Обнаружение ДНК риккетсии *Rickettsia helvetica* и *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* в таежных клещах, собранных на северо-востоке Европейской части России (республика Коми). Инфекция и иммунитет. 2017; (S): 441–441.
142. Карташов М.Ю., Тихонов С.Н., Микрюкова Т.П., Коваленко И.С., Терновой В.А., Баринаова О.Ю., Нетёсов С.В. Генотипирование изолятов риккетсий, циркулирующих на территории полуострова Крым. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2018; Т. 36, 2: 84–88.
143. Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Ханипова Л.В., Чебышева Е.В., Орлов М.Д., Рождественская Ю.В., Кечерукова Л.М. Катамнез клещевого энцефалита у детей (клинико-иммунологические наблюдения). Эпидемиология и инфекц. болезни. 2007; (3): 42–46.
144. Кветкова Э.А., Переходова С.К., Дуринова Л.П., Попова Л.О. Иммуномодулирующее действие при клещевом энцефалите. Природноочаговые болезни человека : Республ. сб. науч. тр. Омск; 1982: 42–45.
145. Кендалл М.Дж., Стьюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды. М. : Наука, 1976. 736 с.
146. Кивисепп Н.А., Миронов И.Л., Гуленкова Н.П., Стенько Е.А., Васильева Ю.А., Phan T.L. Применение препарата ферровир в комплексной терапии клещевого энцефалита // Terra Medica. 2010; 2: 22–27.
147. Килячина А.С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008: 1–24.
148. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимирилов А.А. Иммуно-корректирующая терапия тяжелых форм вирусных менингитов у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; 4: 50–54.

149. Климович В.Б. Регуляторные эффекты иммуноглобулинов. Иммунология. 1998; (6): 16–17.
150. Клинические рекомендации. Клещевой вирусный энцефалит у взрослых, утв. МЗ РФ, 2016. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-kleshchevoi-virusnyi-entsefalit-u-vzroslykh-utv-minzdravom/>.
151. Ковалев С.Ю., Умпелева Т.В., Снитковская Т.Э., Кокорев В.С., Глинских Н.П. Сравнительный анализ ИФА и ОТ-ПЦР методов определения вирусофорности клещей: материалы IX съезда Всерос. науч.-практ. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2007; Т. 3: 44.
152. Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И., Лев М.И., Кашина Н.В., Пчелкина А.А. Факторы, определяющие возможность заражения клещевым энцефалитом. Сообщение 2. Вирусофорность переносчика в среднетаежных лесах Хабаровского края. Мед. паразитол. и паразитарн. бол. 1988; (3): 22–26.
153. Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И., Баннова Г.Г., Караванов А.С. Численность векторной части популяции возбудителя клещевого энцефалита, связанной с имаго таежного клеща. Мед. паразитол. и паразитарн. бол. 1989; (6): 15–20.
154. Ковалевский Ю.В., Коренберг Э. И. Факторы, определяющие возможность заражения клещевым энцефалитом. Сообщение 3. Вероятность контакта людей с зараженным переносчиком в среднетаежных лесах Хабаровского края. Мед. паразитол. и паразитарн. бол. 1990; (3): 3–10.
155. Козлов Л.Б. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля за клещевым энцефалитом на сопряженных территориях Урала и Сибири (на примере Тюменской области) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2009: 1–44.
156. Козлова И.В., Злобин В.И., Верхозина М.М., Демина Т.В., Джигоев Ю.П., Лисак О.В., Дорощенко Е.К., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Адельшин Р.В. Современные подходы к экстренной специфической профилактике клещевого энцефалита. Вопр. вирусологии. 2007; (6): 25–30.
157. Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов : дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 2008: 1–316.
158. Козлова Т.Ю., Хантимирова Л.М., Рукавишников А.В., Шевцов В.А. Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018; 18(1): 33–41. DOI: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-33-41.
159. Колпаков С.Л., Яковлев А.А. О методологии оценки эпидемиологической ситуации. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 4 (83): 34–39.
160. Колясникова Н.М., Авксентьев Н.А., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Платонов А.Е. Социально-экономическое бремя клещевого энцефалита в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013; (3): 56–69.
161. Кондрашева З.Н. Материалы к экологии вируса клещевого энцефалита (экспериментальное исследование клещей *Ixodes persulcatus* P.Sch. как среды обитания вируса) : автореф. ... д-ра мед. наук. М., 1975: 1–36.

162. Константинова И.Д., Фатеев И.В., Музыка И.С. и др. Биотехнологический способ получения 5-метилзамещенных аналогов рибавирина и исследование их противовирусной активности. Биотехнология. 2008; 4: 69–79.
163. Коренберг Э.И., Юркова Е.В. Проблема прогнозирования эпидемического проявления природных очагов болезней человека. Мед. паразитология. 1983; (3): 3–10.
164. Коренберг Э.И., Пчелкина А.А. Титры вируса клещевого энцефалита у напитавшихся взрослых клещей *Ixodes persulcatus*. Паразитология. 1984; 18 (2): 123–127.
165. Коренберг Э.И., Баннова Г.Г., Ковалевский Ю.В., Каравынов А.С. Определение степени инфицированности взрослых иксодовых клещей вирусом клещевого энцефалита. Вопр. вирусологии. 1986; (3): 319–321.
166. Коренберг Э.И., Баннова 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. Вопр. вирусологии. 1988; (4): 456–461.
167. Коренберг Э. И., Щербаков С. В., Баннова Г. Г. Зараженность клещей *Ixodes persulcatus* возбудителями болезни Лайма и клещевого энцефалита одновременно. Паразитология. 1990; 24 (вып. 2): 102–105.
168. Коренберг Э.И., Горелова Н.Б., Постик Д. Резервуарные хозяева и переносчики боррелий-возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в России. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997; (6): 36–38.
169. Коренберг Э.И. Эрлихиозы — новая для России проблема инфекционной патологии. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1999; (4): 10–16.
170. Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Новые для России виды боррелий — возможные возбудители иксодовых клещевых боррелиозов. Микробиология. 1999; (2): 3–5.
171. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами. Вестн. РАМН. 2001; (11): 41–45.
172. Коренберг Э.И. Клещевой энцефалит. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М., 2003: 387–404.
173. Коренберг Э.И. Современные черты природной очаговости клещевого энцефалита: новые или хорошо забытые? Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2008; (3): 3–8.
174. Коренберг Э.И. Природная очаговость инфекций: современные проблемы и перспективы исследований. Зоологический журнал. 2010; 89 (1): 5–17.
175. Коренберг Э.И., Ананьина Ю.В., Горелова Н.Б., Савельева О.В., Ковалевский Ю.В., Петров Е.М. Южнотаежные сочетанные природные очаги спирохетозов. Журн. микробиол. 2011; 5: 27–30.
176. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М. : ППП «Типография «Наука»; 2013; 462.
177. Коренберг Э.И. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за природноочаговыми инфекциями. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016; 6 (91): 18–29.

178. Коротков Ю.С., Шеланова Г.Н., Богданова Н.Г. Динамика заболеваемости клещевым энцефалитом в Удмуртии на протяжении полувека (1957–2007 гг.). Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. М., 2008а; 25: 80–90.

179. Коротков Ю.С. Пространственная и временная изменчивость паразитарной системы клещевого энцефалита в условиях глобального изменения климата. Паразитология в XXI веке — проблемы, методы, решения: матер. IV Всерос. съезда паразитол. об-ва при РАН. СПб., 2008б: 88–91.

180. Крылова Н.В., Леонова Г.Н. Сравнительное изучение *in vitro* эффективности различных иммуномодулирующих препаратов при клещевом энцефалите. *Вопр. вирусологии*. 2001; (1): 25–28.

181. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Попов А.М. и др. Изучение эффективности препарата Люромарин при экспериментальном клещевом энцефалите у мышей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011а; Т. 56, 7–8: 13–15.

182. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Попов А.М. и др. Сравнительное изучение противовирусной активности лютеолина и 7, 3'-дисульфата лютеолина. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011б; Т. 56, 11–12: 7–10.

183. Крылова Н.В., Леонова Г.Н. Противовирусная активность препаратов с различным механизмом действия при экспериментальном клещевом энцефалите. *Вопросы вирусологии*. 2016. 61 (3); 139–144. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-3-139-144>.

184. Крылова Н.В., Попов А.М., Леонова Г.Н. Антиоксиданты как потенциальные противовирусные препараты при флавивирусных инфекциях. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 5–6: 25–31.

185. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Попов А.М. [и др.]. Противовирусная активность компонентов полифенольного комплекса из морских трав семейства Zosteraceae по отношению к вирусу клещевого энцефалита. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017; 3 (70): 23–27.

186. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С. [и др.]. Механизмы противовирусной активности полифенольного комплекса из морских трав семейства Zosteraceae по отношению к вирусу клещевого энцефалита. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; Т. 165, 1: 71–74.

187. Крылова Н.В., Федорев С.А., Лавров В.Ф. [и др.]. Противовирусная и антиоксидантная активность эхинохрома А и композиции антиоксидантов // *ЖМЭИ*. 2019; 1: 53–58. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-1-53-58.

188. Куличенко А.Н., Волынкина А.С., Лисицкая Я.В., Котенев Е.С., Кузнецова И.В., Подколзин А.Т., Зайцева Е.В., Паркина Н.В., Оробей В.Г. Генетическое профилирование актуальных для региона г.-к. Сочи возбудителей природно-очаговых и кишечных инфекций. *Бактериология*. 2016; 1 (1): 16–21.

189. Кунц К. Австрийский опыт вакцинации против клещевого энцефалита. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2004; (1): 37–41.

190. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа для изучения я общественного здоровья и здравоохранения / под. ред. В.З. Кучеренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005: 192.

191. Лаврова Н.А., Наволокин О.В. Твердофазный иммуноферментный метод (ТИФМ) для выявления арбовирусов и антител к ним // *Арбовирусы:*

сб. науч. тр. М. : Ин-т вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР; 1986: 146–153.

192. Ладыгин О.В., Быков И.П., Топоркова М.Г., Сергеев А.Г., Надеждина М.В., Вяткина Л.Г., Задорожная И.А. Патоморфоз клещевого энцефалита на фоне иммунопрофилактики. Уральский медицинский журнал. 2017; 151 (7): 85–92.

193. Ласт Дж. М., под ред. Эпидемиологический словарь. М. : ОИЗ, 2009. 360 с.

194. Лашкевич В.А., Карганова Г.Г. Современные аспекты профилактики клещевого энцефалита. Вопр. вирусологии. 2007; (5): 31–32.

195. Левкович Е.Н., Каган Н.В. Опыт получения специфических (иммунных) сывороток от животных при клещевом весенне-летнем энцефалите. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1941; (11): 199–200.

196. Левкович Е.Н., Погодина В.В. Ржахова О.Е. Основные принципы и биологической и иммунологической дифференциации вирусов группы клещевого энцефалита и вопросы их классификации // Клещевой энцефалит и вирусные геморрагические лихорадки. Омск, 1963. С. 13–15.

197. Левкович Е.Н., Погодина В.В., Засухина Г.Д., Карпович Л.Г. Вирусы комплекса клещевого энцефалита. Л. : Медицина. Ленингр. отд-е.; 1967. 246 с.

198. Леляцкова О.Е., Лутова С.Л. Применение препарата Реаферон-ЕС Липинт для экстренной профилактики клещевого энцефалита в качестве монотерапии и в сочетании с противоклещевым иммуноглобулином [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.lipint.ru/dlja-vracha#encefalit>.

199. Леонов В.П., Ижевский П.В. Применение статистики в медицине и биологии: анализ публикаций 1990–1997 гг.. Сиб. мед. журн. 1997; (вып. 3–4): 64–74.

200. Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Борисевич В.Б. Антигенемия у людей, инфицированных вирусом клещевого энцефалита. Вопр. вирусологии. 1996; (6): 260–263.

201. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. Вирусологические и эколого-эпидемиологические аспекты. Владивосток: Дальнаука, 1997. 187 с.

202. Леонова Г.Н., Исачкова Л.М., Борисевич В.Г., Фисенко А.Ю. Экспериментальный клещевой энцефалит у золотистых хомячков на фоне специфической иммунотерапии. Вопр. вирусологии. 2000; (4): 28–33.

203. Леонова Г.Н., Крылова Н. В., Беседнова Н.Н. Итоги изучения действия некоторых индукторов интерферона и иммуномодуляторов при клещевом энцефалите. Антибиотики и химиотерапия. 2001; 46 (7): 34–37.

204. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Н.В. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. Владивосток : Примор. полиграф. комбинат, 2006. 100 с.

205. Леонова Г.Н. Вопросы эффективности вакцин против клещевого энцефалита: материалы IX Всерос. науч.-практ. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов Т. 3. М., 2007; 194–195.

206. Леонова Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем. Бюллетень СО РАМН. 2011; 31 (4): 79–85.

207. Леонова Г.Н., Лубова В.А., Калинин А.В. Значение уровня концентрации специфических антител в элиминации разных штаммов вируса клещевого энцефалита. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 2 (93): 50–55.

208. Леонова Г.Н., Шутикова А.Л., Лубова В.А., Майстровская О.С. Ингибирующая активность флавоноидов байкальского шлемника в отношении

вируса клещевого энцефалита. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019а; Т. 168, 11: 611–614.

209. Леонова Г.Н. Сравнительный анализ эффективности методов верификации вируса клещевого энцефалита. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; Т. 64, 11. 686–689. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-11-686-689.

210. Лепехин А.В., Ратникова Л.И., Литвин А.А. [и др.]. Опыт применения Панавира в терапии клещевого энцефалита // Инфекционные болезни. 2007; Т. 5, 1: 41–46.

211. Лепехин А.В., Ильинских Е.Н., Лукашова Л.В., Дорошенко А.С., Замятина Е.В. Изучение клинической эффективности профилактического применения йодантипирина при клещевом энцефалите. Сибирский медицинский журн. 2012; 4: 55–58.

212. Литвин А.А., Ратникова Л.И., Дерябин П.Г. Доклиническое и клиническое изучение эффективности панавира в терапии клещевого энцефалита. Вопр. вирусологии. 2009; (3): 26–32.

213. Лихачев С.А., Куликова С.Л., Голец Ю.Н., Ровбутъ С.М. Внутривенная иммунотерапия в лечении рассеянного склероза. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2014; 4 (24): 122–128.

214. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. М. – СПб. : Элби-СПб., 2002. 473 с.

215. Логинова С.Я., Ефанова Т.Н., Ковальчук А.В., Фалдина В.Н., Андрощук И.А., Писцов М.Н., Борисевич С.В., Копылова Н.К., Пащенко Ю.И., Хамитов Р.А., Максимов В.А., Васильев Н.Т. Эффективность виразола, реалдирона и индукторов интерферона при экспериментальной омской геморрагической лихорадке. Вопр. вирусологии. 2002; (6): 27–30.

216. Логинова С.Я., Ковальчук А.В., Борисевич С.В., Хамитов Р.А., Поляникова Г.Л., Максимов В.А., Шустер А.М. Эффективность амиксина при экспериментальной хантавирусной инфекции. Вопросы вирусологии. 2002; Т. 47, 5: 25–29.

217. Логинова С.Я., Ковальчук А.В., Борисевич С.В., Сыромятникова С.И., Борисевич Г.В., Пащенко Ю.И., Хамитов Р.А., Максимов В.А., Шустер А.М. Противовирусная активность индуктора интерферона амиксина при экспериментальной форме лихорадки Западного Нила. Вопросы вирусологии. 2004; Т. 49, 2: 8–11.

218. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Пащенко Ю.И., Бондарев В.П. Профилактика и терапия экспериментальной формы лихорадки Западного Нила рибавирином. Антибиотики и химиотерапия. 2009; Т. 54, 11–12: 17–20.

219. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л. [и др.]. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя клещевого энцефалита в культуре клеток. Антибиотики и химиотерапия. 2014; Т. 59, 1–2: 3–5.

220. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л. [и др.]. Изучение лечебной эффективности триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотерапия. 2015; Т. 60, 7–8: 11–13.

221. Локтев В.Б. Таксономия флавивирусов и их генетическое разнообразие. Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, в Сибирском регионе. Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2011: 257–279.

222. Лузин П.М., Гусманова А.Г., Наволокин О.В. Материалы по совершенствованию серопрфилактики клещевого энцефалита на основе индикации вируса в организме присосавшегося переносчик // Эпидемиология, клиника и профилактика вирусных инфекций : сб. науч. тр. Екатеринбург, 1992: 132–136.
223. Лучинина С.В., Семенов А.И., Степанова О.Н., Погодина В.В., Герасимов С.Г., Щербинина М.С., Колесникова Л.И., Суслова Т.А. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016; 15 (1): 67–76.
224. Львов Д.К., Гагарина А.В. Иммунопрофилактика клещевого энцефалита. Вирусы и вирусные заболевания : науч. обзор. М. : ВНИИМИ, 1965: 97–127.
225. Львов Д.К., Чумаков М.П., Гольдфарб П.Г. Характер иммунологической структуры населения в отношении клещевого энцефалита в различных ландшафтах Западной Сибири. Эндемические вирусные инфекции. М., 1968: 195–200.
226. Львов Д.К., Злобин В.И. Стратегия и тактика профилактики клещевого энцефалита на современном этапе. Вопр. вирусологии. 2007; (5): 26–30.
227. Макаренкова И.Д., Леонова Г.Н., Майстровская О.С. [и др.]. Противовирусная активность сульфатированных полисахаридов из бурых водорослей при экспериментальном клещевом энцефалите: связь структуры и функции. Тихоокеанский медицинский журнал. 2012; 1: 44–46.
228. Малхотра Н. К. Маркетинговые исследования : практ. рук. / 3-е изд.; пер. с англ. М. : Вильямс, 2002. 960 с.
229. 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. науч. тр. М. : Ин-т вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР, 1989: 207–213.
230. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования: соотношение иерархии доказательств эффективности лекарств. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 5: 567–573. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
231. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 2: 270–274. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274.
232. Масалев В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и оптимизация экстренной профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в сочетанных очагах : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2000: 1–24.
233. Масыго А. В. Некоторые ошибки при постановке ИФА: информ.-метод. пособие. Новосибирск, 2006. 36 с.
234. Матвеев А.Л., Козлова И.В., Дорощенко Е.К. [и др.]. Химерное антитело защищает модельных животных от Дальневосточного, Сибирского и

Европейского субтипов вируса клещевого энцефалита. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4 (1): 143–149. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.22.

235. Матущенко Е.В., Рудакова С.А. Верификация случаев гранулоцитарного анаплазмоза человека на территории Омской области : материалы V Межрегион. науч.-практ. конф. Омск, 2004; Т. 2: 149–151.

236. Медуницын Н.В. Индивидуальная вакцинация. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2000; (3): 8–13.

237. Медуницын Н.В. *Вакцинология*. М. : Триада-Х, 2004. 448 с.

238. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики инфекционных болезней. М., 2005. 525 с.

239. Медуницын Н.В., Миронов А.Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации. *Вопросы вирусологии*. 2012. Приложение 1: 43–51.

240. Медяников О.Ю., Сидельников Ю.Н., Иванов Л.И., Здановская Н.И. К вопросу об этиологии гранулоцитарного эрлихиоза человека на Дальнем Востоке России. *Тихоокеан. мед. журн*. 2001; 7 (2): 126.

241. Медяников О.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого риккетсиоза, вызываемого *Rickettsia heilongjiangensis*, на Дальнем Востоке : автореф. дис. ... канд. мед. М., 2004: 1–24.

242. Медяников О.Ю., Макарова В.А. Дальневосточный клещевой риккетсиоз: описание нового инфекционного заболевания. *Вестн. РАМН*. 2008; (7): 41–44.

243. Мельников С.А., Потрываева Н.В., Маточкина И.С., Корнилова О.Г., Тиманькова Г.Д. Препарат, содержащий иммуноглобулин противосспенный из сыворотки крови лошадей, раствор для внутримышечного введения. Патент на изобретение RU 2342951 C1, 10.01.2009. Заявка № 2007134008/15 от 12.09.2007.

244. МУ 3.3.1878-04. Методические указания: Экономическая эффективность вакцинопрофилактики. М. : Федер. центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 24 с.

245. Мефодьев В.В., Кашуба Э.А., Козлов Л.Б., Огурцов А.А. Эколого-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита на сопряженных территориях Урала и Сибири. Екатеринбург: Путиведь, 2002. 280 с.

246. Мишаева Н.П., Вотяков В.И. Репродуктивный баланс вируса клещевого энцефалита в иксодовых клещах и позвоночных в условиях иммунологической перестройки организма хозяина к антигенам слюны членистоногих. *Экология вирусов*. М., 1982: 40–45.

247. Мовсесянц, А.А., Бутырский, А.Ю., Бондарев, В.П., Олефир, Ю.В., Постнова, Е.Л., Мухачева, А.В. К вопросу о применении гетерологичного антирабического иммуноглобулина для специфической профилактики бешенства у людей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14 (5): 85–89.

248. Мошковский Ш.Д. Система основных эпидемиологических величин. *Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии*. 1961; 5: 125–134.

249. 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 М., 1986. 14 с.

250. Наволокин О.В., Пенъевская 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. Сборник научных трудов Ин-та вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР / под ред. Д.К. Львова, С.Я. Гайдамович. М., 1989; 201–207.

251. Насырова Р.Ф., Рязанцева Н.В., Жукова Н.Г., Зима А.П., Жукова О.Б., Чечина О.Е., Лепехин А.В., Часовских Н.Ю., Новицкий В.В. Молекулярные и клеточные основы патогенеза клещевого энцефалита. Бюл. сиб. медицины. 2006; (прил. 1): 42–51.

252. Наумов Р.Л., Жигальский О.А., Гутова В.П., Килина А.И., Никулина Е.С., Окулова Н.М. Цикличность и прогноз заболеваемости клещевым энцефалитом в Красноярском крае: экспертная и математическая оценки. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1989; (3): 3–6.

253. Наумов Р.Л., Гутова В.П., Фонарева К.С. Степень совпадения долгосрочного экстраполяционного экспертного прогноза с реальной заболеваемостью клещевым энцефалитом в СССР. Мед. паразитология. 1990; (5): 40–43.

254. Наумов Р.Л. Клещевой энцефалит и болезнь Лайма: эпизоотологические параллели и мониторинг. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1999; (2): 20–26.

255. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В., Горелова Н.Б., Воробьева Н.Н. Микроорганизмы порядка Rickettsiales у таежного клеща (*Ixodes persulcatus* sch.) в Предуралье. Вестник РАМН. 2008; 7: 47–50.

256. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Генетические варианты *Borrelia garinii* — широко распространенного евразийского возбудителя заболеваний группы иксодовых клещевых боррелиозов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2010; 3: 7–12.

257. Нецкий Г.И. Предпосылки ландшафтно-эпидемиологического районирования территории по трансмиссивным инфекциям с природной очаговостью, передаваемым иксодовыми клещами. Эпидемиологическая география клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки и клещевого риккетсиоза Азии в Западной Сибири. Омск; 1973. 5–14.

258. Никитин А.Я., Андаев Е.И., Носков А.К., Пакскина Н.Д., Яцменко Е.В., Веригина, Е.В., Балахонов, С.В. Особенности эпидемиологической ситуации по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз ее развития на 2018 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 1 (1): 44–49.

259. Никитин А.Я., Андаев Е.И., Яцменко Е.В., Трушина Ю.Н., Толмачева М.И., Веригина Е.В., Туранов А.О., Балахонов С.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2019 г. и прогноз на 2020 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 1: 33–42. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-33-42>.

260. Носков А.К., Шаракшанов М.Б., Никитин А.Я., Вершинин Е.А., Балахонов С.В. Хорологическая структура природно-очаговых инфекций в азиатской части Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 2 (93): 63–69.

261. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. 268 с.

262. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.

263. Оберт А.С., Рудаков Н.В., Рудакова С.А., Ловцкая О.В., Шпынов С.Н., Пахотнова А.Ю. Дальнейшие наблюдения в природных очагах клещевого риккетсиоза на территории Алтайского края. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007; (4): 34–36.

264. Оганов Р.Г. Руководство по медицинской профилактике / под ред. Р.Г. Оганова, Р.А. Хальфина. М. : Гэотар-Медиа, 2007. 464 с.

265. Огурцов А.А. Оптимизация эпидемиологического надзора и профилактических мероприятий в сочетанных очагах клещевого энцефалита и иксодового боррелиоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень. 2004: 1–22.

266. Ожерелков С.В., Тимофеев А.В., Новикова Г.П., Деева А.В., Наровлянский А.Н., Санин А.В., Пронин А.В. Защитное действие нового противовирусного препарата фоспренил при экспериментальном клещевом энцефалите. Вопр. вирусологии. 2000; 45 (1): 33–37.

267. Окишев М.А., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И. Риск развития инфекционного процесса при клещевом энцефалите у пациентов Пермского края : материалы 1 ежегодного Всеросс. конгресса по инфекционным болезням. М., 2009. С. 157.

268. Окулова Н.М. Природный очаг клещевого энцефалита как биологическая система : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1980: 1–44.

269. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации. Вопр. вирусологии. 2007; (5): 8–10.

270. Орловский В.К., Валихова С.С., Бочаров Е.Ф. Амиксин в комплексном лечении клещевого энцефалита. Консилиум. 2000; 2: 36.

271. Пенъевская Н.А. Индикация вируса клещевого энцефалита в присосавшихся переносчиках как основа оценки риска заражения людей и совершенствования тактики экстренной профилактики : дис. ... канд. мед. наук. М., 1989: 1–187.

272. Пенъевская 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 : сб. науч. тр. Ин-та вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР / под ред. Д.К. Львова, С.Я. Гайдамович. М., 1989: 118–125.

273. Пенъевская 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. Т. 24. Арбовирусы и арбовирусные инфекции / под ред. Д.К. Львова. М. : ВИНТИ; 1991: 116–117.

274. Пенъевская Н.А. Методологические подходы к оценке эффективности этиотропной противовирусной иммунопрофилактики (на примере препаратов иммуноглобулина против клещевого энцефалита). *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2008; 10 (1): 70–84.

275. Пенъевская Н.А., Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Коломенский А.П. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в северных районах Омской области. *Пермский медицинский журнал*. 2009; Т. 26, 5 (26): 32–39.

276. Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В., Абрамова Н.В., Рудакова С.А., Коломенский А.П. Клинико-эпидемиологический анализ результатов выявления антител к различным видам риккетсий у больных с подозрением на клещевую нейроинфекцию в северных районах Омской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009; 91 (8): 48–53.

277. Пенъевская Н.А., Рудакова С.А., Абрамова Н.В. [и др.]. Спектр антител к возбудителям клещевых трансмиссивных инфекций и гельминтозов в препаратах иммуноглобулинов из крови жителей сибирских регионов. *Журнал инфекционной патологии*. 2009; 16 (3): 171–172.

278. Пенъевская Н.А. Этиотропные препараты для экстренной профилактики клещевого энцефалита: перспективные разработки и проблемы эпидемиологической оценки эффективности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010а; 50 (1): 39–45.

279. Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В. Эффективность применения препаратов иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России (обзор полувекового опыта). *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2010б; (1): 53–59.

280. Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В., Агафонов А.Л. Мета-анализ эффективности применения препаратов иммуноглобулина для пост-экспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2010в; (3): 58–63.

281. Пенъевская Н. А. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики. Омск : ИЦ «Омский научный вестник»; 2010: 232.

282. Пенъевская Н.А. Методологические подходы к фармако-экономическому обоснованию стратегии вакцинации групп высокого риска на территориях, эндемичных по клещевому энцефалиту // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013; 1 (68): 65–68.

283. Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В., Рудакова С.А. Проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018а; (5): 78–88. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-78-88.

284. Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: систематизация понятий и методологические особенности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018б; 17 (6): 48–56. [https://doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-6-48-56](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-48-56).

285. Пенъевская Н.А. Эпидемиологические особенности марсельской лихорадки в Крыму на современном этапе. *Крымский терапевтический журнал*. 2014; 22 (1): 140–145.

286. Песков А.С., Воронкова Г.М. Роль Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии и филиала ФГУН НПО «Микроген» Хабаровского предприятия по производству бакпрепаратов в разработке и совершенствовании донорских специфических иммуноглобулинов против клещевого энцефалита. Дальневост. журн. инфекц. патологии. 2007; (11): 27–46.

287. Петров В.И., под ред. Прикладная фармакоэкономика : учеб. пособие. М. : ГЭОТАР-Медиа; 2005. 336 с.

288. Печенкина Н.В., Стенько Е.А. Оценка эффективности применения меглюмина акридоната («Циклоферона») при клещевом энцефалите. Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2017; 1: 123–127.

289. Письмо Роспотребнадзора РФ от 31.01.2018 г. О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2017 году. Доступ: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/191/o-perechne-endemichnykh-territor.-po-kve-v-2017-godu-31.01.2018.pdf>.

290. Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б., Шопенская Т.А., Колясникова, Н.М., Платонова О.В., Федорова М.В. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России. Эпидемиология и инфекц. болезни. 2004; (2): 30–35.

291. Платонов А.Е., Ciccozzi M., Карань Л.С., Якименко В.В., Lo Presti A., Rezza G. Современные методы изучения филогенеза вирусов (на примере вируса омской геморрагической лихорадки). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 2: 57–64.

292. Платонов А.Е., Авксентьев Н.А., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Платонова О.В., Титков А.В., Колясникова Н.М. Социально-экономическое бремя пяти природно-очаговых инфекций в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармако-эпидемиология. 2015; 8 (1): 47–56.

293. Плоскирева А.А., Кирилличева Г.Б., Соловьева М.С., Веткова Л.Г., Горелов А.В., Тилелеева Е.В. Особенности оценки клинико-иммунологических показателей при применении иммунотропной терапии. Мед. иммунология. 2006; 8 (2–3): 167–168.

294. Плохинский Н.А. Биометрия. Новосибирск: Изд-во СО АН СССР; 1961. 364 с.

295. Погодина В.В., Левкович Е.Н., Родин И.М., Карпович Л.Г. Изучение вариаций патогенности вирусов группы клещевого энцефалита в опытах на разных видах животных. Acta virol. 1964; 8 (Вып. 6): 521–531.

296. Погодина В.В. Вариабельность вирусов группы клещевого энцефалита в отношении вирусемии и других биологических показателей : тр. Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. 1965; (7): 22–23.

297. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск, 1986. 232 с.

298. Погодина В.В. Мониторинг популяции вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период. Вопр. вирусологии. 2005; (3): 7–13.

299. Погодина В.В. Структура популяций вируса клещевого энцефалита в Свердловской области на современном этапе и вопросы профилактики. Медицинская вирусология: тр. Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН. М.; 2006: 110–115.

300. Погодина В.В., Левина Л.С., Бочкова Н.Г., Маленко Г.В., Колясникова Н.М., Гамова Е.Г. Решенные и нерешенные проблемы профилактики клещевого энцефалита. Дезинфекционное дело. 2007; (1): 42–45.
301. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М., Травина Н.С., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Кармышева В.Я., Герасимов С.Г., Маленко Г.В., Перминов Л.В., Попов М.А., Бочкова Н.Г. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. Вопросы вирусологии. 2013; 58 (2): 33–37.
302. Погодина В.В., Скрынник С.М., Сагайдак О.А., Герасимов С.Г., Щербинина М.С., Румянцева З.Н. Структура поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в раннем и отдаленном периоде. Молекулярная диагностика. 2014; 1: 501–502.
303. Погодина В.В., Щербинина М.С., Герасимов С.Г., Колясникова Н.М. Современные проблемы специфической профилактики клещевого энцефалита. Сообщение I. Вакцинопрофилактика в зоне доминирования сибирского подтипа возбудителя. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015а; 84 (5): 77–84.
304. Погодина В.В., Щербинина М.С., Левина Л.С., Герасимов С.Г., Колясникова Н.М. Современные проблемы специфической профилактики клещевого энцефалита. Сообщение II: особенности иммунитета в зоне доминирования сибирского подтипа возбудителя. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015б; 85 (6): 65–73.
305. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н., Стенько Е.А., Горфинкель А.Н., Кармышева В.Я., Герасимов С.Г., Левина Л.С., Чиркова Г.Г., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Маленко Г.В., Колесникова Л.И. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015в; (1): 56–64.
306. Подойникова Е.В. Получение гомологичного гамма-глобулина для лечения и профилактики клещевого энцефалита и испытание его в клинике и эпидемиологическом опыте : дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1971: 1–192.
307. 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. паразитология и паразитар. болезни. 1999; (3): 11–13.
308. Покровский В.И., Гордиенко С.П., Литвинова В.И. Иммунология инфекционного процесса. М., 1993. 345 с.
309. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М. : Медицина, 2003. 664 с.
310. Покровский В.И., Брико Н.И., под ред. Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005: 39–49.
311. Покровский В.И., Брико Н.И. Эпидемиологический подход и причинная обусловленность болезней человека. Эпидемиология и инфекц. болезни. 2005; (6): 4–8.

312. Покровский В.И., Брико Н.И. Эпидемиологические исследования – основа клинической эпидемиологии и доказательной медицины. Эпидемиология и инфекц. болезни. 2008; (5): 4–8.

313. Помогаева А.Д., Мезенцева М.В., Ершов Ф.И., Жукова Н.Г., Антыкова Л.П., Чумаченко И.Г., Замятина Е.В. Неспецифическая профилактика клещевых нейроинфекций. Бюл. сиб. медицины. 2008; (прил. 1): 92–97.

314. Попов В.Ф. Применение специфического гамма-глобулина с профилактической и лечебной целью в очаге клещевого. Вопр. вирусологии. 1962; (4): 53–55.

315. Попова А.Ю., Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Василенко Н.Ф., Шапошникова Л.И., Котенев Е.С., Дубянский В.М., Волынкина А.С., Лисицкая Я.В., Самарина И.В., Пеньковская Н.А., Евстафьев И.Л., Товпинец Н.Н., Цапко Н.В., Белова О.А., Агапитов Д.С., Самодед Т.Н., Надольный А.А., Коваленко И.С., Якунин С.Н., Шварсалон Н.К., Зинич Л.С., Тихонов С.Н., Лямкин Г.И., Жарникова И.В., Евченко Ю.М. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекциям в Крымском федеральном округе в 2014–2015 гг. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; (2): 62–69.

316. Попова.А. Опыт серопрфилактики весеннее-летнего клещевого энцефалита в эндемическом очаге на Урале. Нейроинфекции на Урале. Свердловск; 1948. С. 413.

317. Попонникова Т.В., Пиневиц О.С., Бедарева Т.Ю., Вахрамеева Т.Н. Иммунотерапия в комплексном лечении клещевых инфекций у детей. Педиатрия. 2008; 87(3): 79–83.

318. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 79. <http://docs.cntd.ru/document/456026110>. Доступ 24.08.2020.

319. Пригородов В.И., Бусыгин Ф.Ф., Чудинов П.И., Нецкий Г.И. Ландшафтно-эпидемиологическое районирование Новосибирской и Омской областей по клещевому энцефалиту и омской геморрагической лихорадке. Эпидемиологическая география клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки и клещевого риккетсиоза Азии в Западной Сибири. Омск; 1973: 88–105.

320. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200 н. Об утверждении правил надлежащей клинической практики. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/33292>. Доступ 18.08.2020 г.

321. Приказ Минздрава России № 199 н от 01.04.2016. Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/33291> доступ 18.08.2020 г.

322. Пустовалова В.Я. К вопросу изучения причин, определяющих различную заболеваемость населения клещевым энцефалитом // Клещевой энцефалит и Омская геморрагическая лихорадка в Тюменской области : сб. науч. работ. Омск, 1983: 43–50.

323. Раевский К.К., Добрынин В.М., Степанов А.В. [и др.]. Экспериментальная оценка перспективности йодантипирина в качестве средства экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения опасных вирусных инфекций. Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2008; (прил. 2): 123–125.

324. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : МедиаСфера; 2006. 312 с.
325. Ремантадин-КР. Провизор. 2002. Вып. 4. URL: http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N4/art_22_2.php.
326. Романенко В.В., Прохорова О.Г., Злобин В.И. Новая стратегия специфической профилактики клещевого энцефалита: опыт организации массовой вакцинации населения Свердловской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005; (3): 24–27.
327. Романенко В.В., Есюнина М.С., Килячина А.С. Опыт реализации программы массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области. Вопр. вирусологии. 2007; (6): 23–25.
328. Романенко В.В., Килячина А.С., Есюнина М.С., Анкудинова А.В., Пименова Т.А. Эффективность программы массовой иммунопрофилактики клещевого энцефалита. Биопрепараты. 2008; 2: 9–14.
329. Романцов М.Г., Галимзянов Х.М., Локтева О.М., Коваленко А.Л., Степанов А.В. Экспериментальная и клинико-лабораторная оценка эффективности комплексной терапии при арбовирусных инфекциях. Антибиот Химиотер. 2012; 57 (7–8): 12–22.
330. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Ершов Ф.И. Лекарственные препараты с интерферониндуцирующей активностью в детской практике. Символ науки. 2016; 4: 121–125.
331. Рудаков Н.В. Основные направления эпидемиологического надзора и эпидемиологическое районирование Западной Сибири по клещевому риккетсиозу. Вопросы риккетсиологии: сборник научных работ. М., 1994: 35–38.
332. Рудаков Н.В., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз. Омск : ОмГМА, 2001. 120 с.
333. Рудаков Н.В., Оберт А.С., Калмин О.Б., Рудакова, С.А., Самойленко, И.Е. Новые и возвращающиеся природноочаговые инфекции и лабораторная верификация гранулоцитарного эрлихиоза в Алтайском крае // Природные и антропогенные предпосылки состояния здоровья населения Сибири : материалы науч.-практ.конф. Барнаул, 2001: 47–50.
334. Рудаков Н.В., Матущенко А.А., Шпынов С.Н., Рудакова С.А. Новые и возвращающиеся природно-очаговые инфекции: теоретические и прикладные аспекты проблемы. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2002; 2(4): 16–19.
335. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Кумпан Л.В., Решетникова, Т.А. Современные подходы к изучению Rickettsiales. Бюл. сиб. медицины. 2006; (прил. 1): 111–115.
336. Рудаков Н.В. Представители порядка Rickettsiales. Омск: ОмГМА; 2007. 77 с.
337. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России. Омск : ИЦ «Омский научный вестник», 2011. 232 с.
338. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Ястребов В.К., Оберт А.С., Курепина Н.Ю. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири. Омск: ИЦ «Омский научный вестник»; 2012. 288 с.

339. Рудаков Н.В. Влияние патогенетических закономерностей инфекционного процесса на общность клинических и эпидемиологических проявлений клещевых риккетсиозов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; (3): 68–71.

340. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Кумпан Л.В. Алгоритмы выявления риккетсий и лабораторной диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки в России. Эпидемиология и вакцино-профилактика. 2015; 14 (2): 6–9.

341. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Проблемы лабораторной диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; (1): 50–52.

342. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Рудакова С.А., Кумпан Л.В., Белан Ю.Б., Решетникова Т.А., Шпынов С.Н., Абрамова Н.В., Коломеец А.Н. О роли *Rickettsia gaoutii* в эпидемиологии клещевых риккетсиозов в России. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2015; (3): 17–21.

343. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Трансмиссивные клещевые инфекции в Российской Федерации. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2015б; 27: 6–9.

344. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Якименко В.В. Эпидемиология омской геморрагической лихорадки. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 14 (1): 39–48.

345. Рудаков Н.В. Риккетсии и риккетсиозы: руководство для врачей. Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2016. 424 с.

346. Рудаков Н.В., Егембердиева Р.А., Дуйсенова А.К., Сейдулаева Л.Б. Клещевые трансмиссивные инфекции человека : учебное пособие. Омск : ИЦ «Омский научный вестник»; 2016. 192 с.

347. Рудаков Н.В. Анаплазмы и анаплазмозы: руководство для врачей. Омск : ИЦ «Омский научный вестник»; 2017. 100 с.

348. Рудаков Н.В., Абрамова Н.В., Штрек С.В., Шаламова Е.В., Пеньевская Н.А., Рудакова С.А. и др. Клинико-лабораторная диагностика клещевых риккетсиозов на территориях низкого риска инфицирования *Rickettsia sibirica*. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; Т. 63, 11: 717–721.

349. Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Савельев Д.А., Рудакова С.А., Штрек С.В., Андаев Е.И., Балахонов С.В. Дифференциация эндемичных территорий по интегральному уровню заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями как основа выбора стратегии и тактики профилактики. Здоровье населения и среда обитания. 2019; 12: 56–61.

350. Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Токаревич Н.К., Андрейчук Ю.В. Новые данные о генотипировании возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в азиатской части России и Казахстане. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2002; 2 (4): 99–101.

351. Рудакова С.А., Матущенко А.А., Бутаков О.В. [и др.]. Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита, клещевого боррелиоза и гранулоцитарного анаплазмоза на юге Западной Сибири. Омский науч. вестн. 2005; (прил. 4): 115–118.

352. Рудакова С.А., Матущенко А.А., Якименко В.В., Токаревич Н.К., Андрейчук Ю.В. Изучение возможной трансвариальной и трансфазовой

передачи боррелий клещами *Dermacentor reticulatus* (Ixodidae). Паразитология. 2005; 39 (5): 427–432.

353. Рудакова С.А., Коломеец А.Н., Самойленко И.Е., Кузьминов А.М., Рудаков Н.В. Экспресс-индикация трансмиссивных патогенов как основа дифференцированного подхода к профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Бюллетень СО РАМН. 2007; 27 (4): 116–119.

354. Рудакова С.А. Иксодовые клещевые боррелиозы в Западной Сибири: этиология и молекулярно-генетические аспекты их изучения. Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, в Сибирском регионе. Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2011: 214–228.

355. Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Пакскина Н.Д., Савельев Д.А., Блох А.И. Интенсивность и тенденции развития эпидемического процесса иксодовых клещевых боррелиозов в Российской Федерации в 2002–2018 гг. и прогноз на 2019 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2019; 2: 22–29.

356. Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Блох А.И., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2019 г. в сравнении с периодом 2002–2018 гг. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 3: 48–55.

357. Руководство по общим вопросам клинических исследований. Рекомендовано 17 июля 2018 года № 11 Коллегией Евразийской экономической комиссии. <http://docs.cntd.ru/document/550738941>. Доступ 24.08.2020.

358. Рязанцева Н.В. Молекулярная медицина и вирусные инфекции : современный взгляд на проблему и стратегию взаимоотношений. Бюлл. Сиб. Мед. 2008; (2): 5–12.

359. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Астафьев В.А., Жданова С.Н. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе. М. : МЕДпресс-информ; 2004. 112 с.

360. Саламатова Г.А. Клинико-эпидемиологическое и патогенетическое обоснование совершенствования иммуноглобулинотерапии клещевого энцефалита : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 1999: 1–19.

361. Сапин А.В., Липин А.В., Зинченко Е. Справочник по традиционным и нетрадиционным методам лечения собак. М. : Центрполиграф, 2002. 580 с.

362. Семенов В.А., Субботин А.В. К вопросу об этиологии клещевого энцефалита с двухволновым течением. Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Клещевые и другие вирусные энцефалиты» РАМН. М., 2003: 20–21.

363. Семенов В.А. Клещевые нейроинфекции. М. : Медицина, 2004. 104 с.

364. Сергеев А.Н., Рыжиков А.Б., Булычев Л.Е. Изучение лечебно-профилактического действия иммуномодуляторов при экспериментальных инфекциях, вызванных вирусами Марбург, Эбола и венесуэльского энцефаломиелиита лошадей. Вопр. вирусологии. 1997; (5): 226–229.

365. Сквирская Г.П., Ильченко И.Н., Сырцова Л.Е., Абросимова Ю.Е., Татарников М.А. Медицинская профилактика. Современные технологии : руководство. Под ред. А. И. Вялкова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 232 с.

366. Скрипченко Н. В., под ред. Клещевой энцефалит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.; 2005. 64 с.

367. Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Аксенов О.А., Иванова Г.П., Тюленева Г.А. и др. Новый подход к профилактике клещевого энцефалита. *Инфекционные болезни*. 2005; Т. 3, 4: 61–64.

368. Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Иванова Г.П. и др. Возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей. *Соврем. научн. и приклад. аспекты клещевого энцефалита*. М., 2007: 109–110.

369. Смолина Т.П., Крылова Н.В., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Леонова Г.Н., Назаренко Л.Л. Средство для создания фармакологических препаратов для лечения клещевого энцефалита. Патент на изобретение RU 2651777 С1, 23.04.2018. Заявка № 2016125994 от 28.06.2016.

370. Смородинцев А.А., Дубов А.В. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика. Л. : Медицина, 1986. 232 с.

371. Соколов В.М., Минаков Е.С., Субботин А.В., Дроздова О.М. Влияние различных мер профилактики на эпидемиологическую ситуацию в разные периоды борьбы с клещевым энцефалитом в Кемеровской области. *Медицина в Кузбассе*. 2008; спец. вып. 5: 143–144.

372. Соловаров И.С., Хаснатинов М.А., Ляпунов А.В. и др. Антиви-русная активность экстрактов трав против вируса клещевого энцефалита (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2017; Т. 2, 5. Ч. 1. : 93–99.

373. Соловаров И.С., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А. [и др.]. Оценка вируснейтрализующих свойств ДНК-аптамеров и экстрактов лекарственных растений в отношении вируса клещевого энцефалита. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2017; Т. 2, 1 (113): 84–88.

374. Сомов Г.П. К 50-летию открытия клещевого энцефалита. *Бюл. СО АМН СССР*. 1987; (6): 33–40.

375. СП 3.1. 098-96-15. Профилактика и борьба с заразными болезнями, общими для человека и животных Клещевой энцефалит. М. : Изд-во Госкомсанэпиднадзор России, 1996. п. 10.2.1.

376. СП 3.1.3.2352-08. Профилактика клещевого вирусного энцефалита: Санитарно-эпидемиологические правила. М., 2008. Доступно на: www.consultant.ru.

377. Стефуткина Л.Ф. Морфологические и вирусологические особенности инфекции вирусом клещевого энцефалита клеток и тканей иксодовых клещей : автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1989: 1–24.

378. Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д., Щербинина М.С., Погодина В.В. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 76 (3): 104–109.

379. Субботина Л.С., Пономарев Д.Н., Манькова Л.П. [и др.]. Изучение эффективности серопротекции клещевого энцефалита плацентарным гамма-глобулином // *Клещевой энцефалит и другие природноочаговые инфекции* : сб. науч. тр. Свердловск; 1970а: 3–9.

380. Субботина Л.С. Превентивная, вируснейтрализующая и антигемагглютинирующая активность плацентарного гамма-глобулина в отношении вируса клещевого энцефалита // *Клещевой энцефалит и другие природно-очаговые инфекции* : сб. науч. тр. Свердловск, 1970б: 41–50.

381. Субботина Л.С., Пономарев Д.Н., Манькова Л.П., Колмакова С.И. Результаты многолетних наблюдений за эффективностью экстренной серопротекции клещевого энцефалита гомологичным гамма-глобулином. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1975; 52 (10): 124–125.
382. Субботина Л.С., Пономарев Д.Н., Манькова Л.П., Колмакова С.И. Результаты многолетних наблюдений за эффективностью серопротекции клещевого энцефалита гомологичным гамма-глобулином : сб. науч. тр. Арбовируссы. Свердловск, 1977; 32–40.
383. Субботина Л.С., Пенъевская Н.А., Матюхина Л.В., Белявская Н.А. Образование иммунных комплексов при пассивной иммунизации мышей, зараженных вирусом клещевого энцефалита. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1986; (1): 69–73.
384. Субботина Л.С., Наволокин О.В., Мансуров П.Г., Кокорев В.С., Пенъевская Н.А., Богданов И.И., Гайдамович С.Я., Лаврова Н.А. Вирусологическое исследование отдельных экземпляров иксодовых клещей с использованием методов микроанализа: методические рекомендации, утв. МЗ СССР. М., 1986. 16 с.
385. Субботина Л.С., Наволокин О.В., Пенъевская Н.А., Матюхина Л.В. Способ профилактики клещевого энцефалита. А.С. № 1494721 СССР, МКИ G01 № 33/53. – 41566221/28-14; Заявлено 05.12.86, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений СССР 15.03.89.
386. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. М. : Медицина; 2002. 176 с.
387. Тарасевич И.В. Современные представления о риккетсиозах. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2005; 7 (2): 119–129.
388. Терёхина Л.Л., Ворович М.Ф., Майкова Г.Б., Рогова Ю.В., Киктенко А.В., Романенко В.В. [и др.]. Применение ИФА и реакции нейтрализации для оценки защищенности населения от ВКЭ. Медицинская вирусология. 2013; XXVII (1): 81.
389. Титенко А.М., Бахум С.В., Андаев Е.И., Борисова Т.И. Эффективность альтернативных методов изоляции вируса клещевого энцефалита из клещей *Ixodes persulcatus*. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2004; 2 (1): 162–165.
390. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Анисимова А.А., Калинина Ю.С. О возможности применения триазавирина в комплексном лечении клещевого вирусного энцефалита у взрослых. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018; Т. 81, 9: 21–25. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-9-21-25>.
391. Толоконская Н.П., Бурмистрова Т.Г., Казакова Ю.В., Проворова В.В. Состояние вопроса профилактики клещевого энцефалита // Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке: тез. докл. всерос. науч.-практ. конф. Томск : Печатная мануфактура, 2006: 130–132.
392. Топычканова Н.Г., Кувшинова И.Н., Офицеров В.И. К вопросу о сроках ревакцинации против клещевого энцефалита. Новости «Вектор-Бест». 2015; 76 (2): 3–6.
393. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Анализ данных на компьютере / под ред. В.Э. Фигурнова. М. : ИНФРА-М, 2002. 528 с.

394. Устинова О.Ю. Интерфероногенез и иммунный статус у больных острым клещевым энцефалитом на фоне современных методов терапии : автореф. дисс...д-ра наук. М., 1996.

395. Устинова О.Ю., Малиновская В.В., Волегова Г.М. Сопоставление клинико-лабораторных показателей при различных методах специфической терапии острого клещевого энцефалита. Журн.инфекц.патологии. 1996; Т. 3, 4: 72–77.

396. Усова С.В., Таргонский С.Н., Мухина О.Н., Шарыпова М.Г., Леляцкова О.Е., Воробьева Н.Н., Наумова Л.М., Ромадина Н.Ю., Бондарчук О.В., Лутова С.Л. Опыт применения препарата Реаферон-ЕС-Липинт для экстренной профилактики клещевого энцефалита. Поликлиника. 2011; 3: 114–115.

397. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины ; пер. с англ. М. : МедиаСфера, 1998. 352 с.

398. Федеральный закон Российской Федерации № 61 от 12.04.2010. «Об обращении лекарственных средств» Доступно по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/66>.

399. Федеральный закон Российской Федерации № 157 от 17.09.98. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней. Собрание законодательства РФ: 21.09.1998; (38): ст. 4736.

400. Федеральный закон Российской Федерации № 323 от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (редакция, действующая на 11.08.2020 г. <http://docs.cntd.ru/document/902312609>).

401. Хайнц, Ф., Хольцманн, Х., Эссел, А., Кундт, М. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2008; 53(2): 19–27.

402. Ханипова Л.В. Влияние преморбидного иммунопатологического фона на клинико-патогенетическую характеристику клещевого энцефалита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2002: 1–22.

403. Хейфец Л.Б. Теоретические и методические основы оценки эффективности специфической профилактики. М. : Медицина, 1968. 356 с.

404. Хлебутина Л.А., Минаева В.М., Лузин П.М. Эффективность серопротекции клещевого энцефалита в зависимости от титра антигемагглютининов гомологичного гамма-глобулина. Журн. микробиол, эпидемиол. и иммунобиол. 1987; (7): 32–34.

405. Холодилов И.С., Белова О.А., Мотузова О.В., Гмыль А.П. [и др.]. Оценка зараженности клещей вирусом клещевого энцефалита с использованием различных методов исследования. Неоднозначность трактовки результатов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014; Т. 76, 3: 29–36.

406. Холцманн Х., Воробьева М.С., Ладыженская И.П. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита: перекрестная защита между европейскими и дальневосточными субтипами. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2003; (2): 37–41.

407. Худoley В.Н., Саратиков А.С., Лепехин А.В., Яровская В.Е., Евстропов А.Н., Помогаева А.Д., Мезенцева М.В., Ершов Ф.И., Жукова Н.Г., Антыкова Л.П., Чумаченко И.Г., Замятина Е.В. Неспецифическая профилактика клещевых нейроинфекций. Медицина в Кузбассе. 2008а; спец. вып. 5: 175–178.

408. Худoley В.Н., Замятина Е.В., Кропоткина Е.А., Лукашова Л.В., Лепёхин А.В., Данчинова Г.А., Злобин В.И. Результаты исследования эпидемиологической эффективности йодантипирина как средства экстренной профилактики клещевого энцефалита. Бюллетень сибирской медицины. 2008б; 7(5–2): 205–209.
409. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии. М. : Медицина, 1988. 288 с.
410. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии. М. : Практ. медицина, 2007. 480 с.
411. Черницина Л.О., Иерусалимский А.П. Связь системы HLA с развитием и особенностями течения КЭ в Западной Сибири. Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов. Новосибирск, 1989: 71–73.
412. Черницына О.Л. Клинико-иммуногенетический анализ клещевого энцефалита у городского населения Западной Сибири : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1990: 1–24.
413. Черницына Л.О., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. [и др.]. Применение раннего индуктора интерферона ридостина для экстренной профилактики и комплексной терапии клещевого энцефалита // Нейроиммунология, нейроинфекции, нейроимидж : материалы 4-й научн. конф. в Санкт-Петербурге 25–27 мая 1995 г. СПб. : Лиги России, 1995: 122–125.
414. Черницина Л.О., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. Использование Ридостина для экстренной профилактики и комплексной терапии тяжелых форм клещевого энцефалита : сб. материалов «Круглого стола» науч. конф. Бердск, 1998: 39–42.
415. Чернохаева Л.Л., Майкова Г.Б., Рогова Ю.В., Романенко В.В., Анкудинова А.В., Килячина А.С. и др. Сопоставление результатов иммуноферментного анализа и реакции нейтрализации при оценке защищённости населения от клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2018; 63 (1): 36–40. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-36-40.
416. Чудинов М.В. Рибавирин и его аналоги: можно ли научить старую собаку новым фокусам. Тонкие химические технологии. 2019; Т.14, 4: 7–23.
417. Чудинов П.И., Пригородов В.И. Опыт комплексной профилактики клещевого энцефалита в Новосибирской области на основе ландшафтно-эпидемиологического районирования. Эпидемиологическая география клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки и клещевого риккетсиоза Азии в Западной Сибири. Омск, 1973: 106–115.
418. Чуйкова К.И., Якимов В.Л., Катанахова Л.Л., Мухина О.Н., Шарыпова М.Г., Таргонский С.Н., Усова С.В. Изучение клинической эффективности препарата Реаферон-ЕС-Липинт при лечении лихорадочной формы клещевого энцефалита. Поликлиника. 2010а; 1: 108–112.
419. Чуйкова К.И., Якимов В.Л., Катанахова Л.Л., Мухина О.Н., Шарыпова М.Г., Таргонский С.Н., Усова С.В. Изучение клинической эффективности препарата Реаферон-ЕС-липинт при лечении менингеальной формы клещевого энцефалита. Поликлиника. 2010б; 2: 84–88.

420. Чуйкова К.И., Якимов В.Л., Ковалева Т.А., Климанова Е.М., Мухина О.Н., Шарыпова М.Г., Таргонский С.Н., Усова С.В. Оценка эффективности и безвредности препарата Реаферон-ЕС-Липинт при экстренной профилактике клещевого энцефалита. Поликлиника. 2013; 2–1: 85–90.

421. Чумаков М.П. Серотерапия и серопротекция весенне-летнего клещевого энцефалита. Арх. биол. наук. 1940; (1–2): 104–110.

422. Чумаков М.П., Беляева А.П., Гагарина А.В., Славина Н.С. Выделение и изучение штаммов возбудителя омской геморрагической лихорадки. Труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. Эндемические вирусные инфекции (геморрагические лихорадки). Т. 7. М., 1965а: 327–344.

423. Чумаков М.П., Беляева А.П., Гагарина А.В., Славина Н.С., Равдоникас О.В., Новицкий И.С. Ондатры как источник заражения лабораторного персонала омской геморрагической лихорадкой и вопрос о ее роли в эпидемиологии этой инфекции // Эндемические вирусные инфекции (геморрагические лихорадки) : тр. института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. М., 1965б; Т. 7: 409–415.

424. Чумаков М.П., Львов Д.К., Гольдфарб Л.Г. [и др.]. Иммунопрофилактика клещевого энцефалита. Актуальные проблемы вирусных инфекций. М., 1965: 236–240.

425. Шаповал А.Н. Корж Г.С., Киприянова Н.В. [и др.]. К вопросу о структуре инфекционной заболеваемости в районах Приуралья, неблагоприятных по клещевому энцефалиту : Эпидемиология, патогенез и профилактика клещевого энцефалита : сб. науч. тр. Л., 1975: 116–119.

426. Шаповал А.Н. Клещевой энцефалит. М. : Медицина, 1980. 254 с.

427. Шаркова В.Е., Власов Г.С., Свежова Н.В. Ошибки при проведении иммуноферментного анализа. Клиническая лабораторная диагностика. 2007; 3: 42–45.

428. Шашина Н.И. Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита и других клещевых инфекций в современных условиях. Вопр. вирусологии. 2007; (6): 36–39.

429. Шелкова Е.С. Оценка эффективности специфической профилактики клещевого энцефалита у детей в период массовой иммунизации : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2008: 1–27.

430. Шкарин В.В., Благодирова А.С. Термины и определения в эпидемиологии: словарь. Н. Новгород : Изд-во НижГМА; 2015: 320 с.

431. Шпынов, С.Н., Рудаков, Н.В., Танкибаев, М.А. Выявление эрлихий в клещах *Ixodes persulcatus* на Урале и в Азиатской части России. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2002; 2(4): 139–141.

432. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Леонова Г.Н., Хазанова Т.Г., Егорова Н.В., Борисова О.Н., Прейдер В.П., Безруков Г.В., Федоров Е.Г., Федянин А.П., Шерстнева М.Б., Турьшев А.Г., Гаврилов А.П., Танкибаев М.А. Новые данные о выявлении эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах в России и Казахстане. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2004; (2): 10–14.

433. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Леонова Г.Н., Хазанова Т.Г., Егорова Н.В., Борисова О.Н., Прейдер В.П., Безруков Г.В., Федоров Е.Г., Федя-

нин А.П., Шерстнева М.Б., Турышев А.Г., Гаврилов А.П., Танкибаев М.А., Тарасевич И.В., Fournier P.-E., Raoult D. Выявление новых генотипов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на юге Урала, в Сибири, на Дальнем Востоке и в Казахстане. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005; (1): 23–27.

434. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Матущенко А.А., Тохов Ю.М., Тарасевич И.В., Fournier P.-E., Raoult D. Выявление геноварианта *R. aeschli-mannii* в клещах *Hyalomma marginatum marginatum*, собранных в очаге Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Ставропольском крае. *Омский научный вестник*. 2006; (S1): 101–103.

435. Шутова Н.А., Шкуратова О.В., Рузавина Е.В., Власова Н.М., Ставицкая Н.Х., Воробьева М.С., Ладыженская И.П., Соляник Р.Г. Изучение иммунологической активности и реактогенности вакцины «Энцефир» при иммунизации взрослых по экспресс-схеме. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 24 (вып. 2.): 30–34.

436. Щербина А.Ю. Метаанализ клинической эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения Октагам 10%®. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017; 16 (2): 80–83.

437. Щербинина М.С., Скрынник С.М., Левина Л.С., Герасимов С.Г., Бочкова Н.Г., Лисенков А.Н. [и др.]. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 99 (2): 27–36.

438. Щучинова Л.Д., Щучинов Л.В., Злобин В.И. Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность вакцинации против клещевого энцефалита. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 87 (2): 72–76.

439. Юдин Н.С., Игошин А.В., Лутова С.Л. [и др.]. Ассоциация полиморфизма генов 2'-5'-олигоаденилатсинтетаз с уровнем гуморального иммунного ответа после вакцинации против клещевого энцефалита. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018а; 22(4): 445–451. DOI: 10.18699/VJ18.381.

440. Юдин Н.С., Бархаш А.В., Максимов В.Н., Игнатьева Е.В., Ромащенко А.Г. Генетическая предрасположенность человека к заболеваниям, вызываемым вирусами семейства *Flaviviridae*. *Молекулярная биология*. 2018б; 52(2): 190–209.

441. Явья А.Р. Серопрофилактика клещевого энцефалита. *Вопр. вирусологии*. 1959; (6): 686–689.

442. Яворовская В.Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В. [и др.]. Лечебный и профилактический эффект 4-йодантипирина при экспериментальном клещевом энцефалите. *Вопр. вирусологии*. 1994; (3): 136–138.

443. Яворовская В.Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В., Соляник Р.Г., Аносова Г.В., Лепехин А.В., Портнягина Е.В. Йодоантипирин — средство для лечения и профилактики клещевого энцефалита. *Эксп. Клин. Фармакол*. 1998, янв.-фев.; 61 (1): 51–53.

444. Якименко В.В. Омская геморрагическая лихорадка / Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, в Сибирском регионе. Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2011: 279–295.

445. Ястребов В.К., Бусыгин Ф.Ф., Пригородов В.И., Богданов И.И. Эколого-эпидемиологические параллели надзора за трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями в Сибири // Природно-очаговые болезни человека : сб. ст. Омск, 1996: 129–144.

446. Ястребов В.К. Структура нозоареалов и особенности эпидемиологии клещевого энцефалита и клещевого риккетсиоза в Сибири / под ред. Г.Н. Леоновой, Л.М. Сомовой-Исачковой // Клещевой энцефалит (к 65-летию открытия). Владивосток; 2002: 130–137.

447. Ястребов В.К., Хазова Т.Г. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 1 (62): 19–24.

448. Ястребов В.К., Якименко В.В. Омская геморрагическая лихорадка: итоги исследований (1946–2013 гг.). Вопросы вирусологии. 2014; 59 (6): 5–11.

449. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., Якименко В.В. Основные этапы эпидемиологических и вирусологических исследований природных очагов Омской геморрагической лихорадки. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 7 (268): 41–46.

450. Abzug M.J., Keyserling H.L., Lee M.L., Levin M.J., Rotbart H.A. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. Clin. Infect. Dis. 1995; 20(5): 1201–1206.

451. Adeolu M., Gupta R.S. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera. Antonie Van Leeuwenhoek. 2014; 105 (6): 1049–72.

452. Aebi C., Schaad U.B. TBE-immunoglobulins: a critical assessment of efficacy. Schweiz. Med. Wochenschr. 1994; 124(42): 1837–1840.

453. Aerssens A., Cochez C., Niedrig M. [et al.]. Analysis of delayed TBE-vaccine booster after primary vaccination. J. Trav. Med. 2016; 23 (2): tav020. <https://doi.org/10.1093/jtm/tav020>.

454. Agrawal A. G., Petersen L. R. Human Immunoglobulin as a Treatment for West Nile Virus Infection. J. Infect. Dis. 2003; 188(1): 1–4.

455. Albanesi M., Daeron M. The interactions of therapeutic antibodies with Fc receptors. Immunology Letters. 2012; 143 (1): 20–27. DOI: 10.1016 / j.imlet.2012.02.005.

456. Amicizia D., Domnich A., Panatto D. [et al.]. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. Hum. Vaccines Immunother. 2013; 9 (5): 1163–1171. <https://doi.org/10.4161/hv.23802>.

457. Anderson B.E., Dawson J.E., Jones D.C., Wilson K.H. Ehrlichia chaffeensis, a new species associated with human ehrlichiosis. J. Clin. Microbiol. 1991; 29 (12): 2838–2842.

458. Anderson B.E., Greene C.E., Jones D.C., Dawson J.E. Ehrlichia ewingii sp. nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis. Int. J. Syst. Bacteriol. 1992; 42(2): 299–302.

459. Andersson C.R., Vene S., Insulander M., Lindquist L., Lundkvist A., Günther G. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. Vaccine. 2010; 28(16): 2827–2831.

460. Andersson E.K.; Strand, M.; Edlund, K.; Lindman, K.; Enquist, P.A.; Spjut, S.; Allard, A.; Eloffsson, M.; Mei, Y.F.; Wadell, G. Small-molecule screening using a whole-cell viral replication reporter gene assay identifies 2-{[2-(benzoylamino)benzoyl]amino}-benzoic acid as a novel antiadenoviral compound. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 3871–3877. DOI: 10.1128 / AAC.00203-10.
461. Andersson U., Björk L., Skansén-Saphir U., Andersson J. Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes. *Immunol. Rev.* 1994; 139: 21–42.
462. Anisimov A.P., Amoako K.K. Treatment of plague: promising alternatives to antibiotics. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 1461–1475.
463. Aoki F.Y. Antiviral Drugs for Influenza and Other Respiratory Virus Infections // Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition). 2015. V.1, 2015, P.531–545.e5. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00044-8>.
464. Aralov A.V., Proskurin G.V., Orlov A.A., Kozlovskaya L.I., Chistov A.A., Kutyaikov, S.V., Karganova, G.G., Palyulin, V.A., Osolodkin, D.I., Korshun, V.A. Perylenyltriazoles inhibit reproduction of enveloped viruses // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. 138, 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.014>.
465. Armbruster C., Stiegler G.M., Vcelar B.A., Jäger W., Köller U., Jilch R., Ammann C.G., Pruenster M., Stoiber H., Katinger H.W. Passive immunization with the anti-HIV-1 human monoclonal antibody (hMAb) 4E10 and the hMAb combination 4E10/2F5/2G12. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54 (5): 915–920.
466. Arras C., Fescharek R., Gregersen J.P. Do specific hyperimmunoglobulins aggravate clinical course of tick-borne encephalitis? [letter; comment]. *Lancet.* 1996; 347 (9011): 1331.
467. Askling H.H., Vene S., Rombo L., Lindquist L. Immunogenicity of delayed TBE vaccine booster. *Vaccine.* 2012; 30 (3): 499–502. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.061>
468. Aukrust P., Frøland S.S., Liabakk N.B., Müller F., Nordøy I., Haug C., Espevik T. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood.* 1994; 84 (7): 2136–2143.
469. Bachmann M.F., Kalinke U., Althage A., Freer G., Burkhart C., Roost H., Aguet M., Hengartner H., Zinkernagel R.M. The role of antibody concentration and avidity in antiviral protection. *Science.* 1997; 276 (5321): 2024–2027.
470. Baker C.J., Melish M.E., Hall R.T., Casto D.T., Vasan U., Givner L.B. Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327(4): 213–219.
471. Bakken J.S., Dumler J.S., Chen S.M., Eckman M.R., van Etta L.L., Walker D.H. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper midwest United States. A new species emerging? *JAMA.* 1994; 272 (3): 212–218.
472. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100 (2): 151–171.

473. Barkhash A.V., Perelygin A.A., Babenko V.N., Brinton M.A., Voevoda M.I. Single nucleotide polymorphism in the promoter region of the CD209 gene is associated with human predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2012; 93 (1): 64–68.

474. Barkhash A.V., Voevoda M.I., Romaschenko A.G. Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tick-borne encephalitis in a Russian population. *Antiviral Res.* 2013; 99 (2): 136–138.

475. Barkhash A.V., Babenko V.N., Voevoda M.I., Romaschenko A.G. Association of IL28B and IL10 gene polymorphism with predisposition to tick-borne encephalitis in a Russian population. *Ticks and tick-borne diseases.* 2016; 7 (5): 808–812.

476. Barkhash, A.V., Perelygin, A.A., Babenko, V.N., Myasnikova, N.G., Pilipenko, P.I., Romaschenko, A.G., Brinton, M.A. Variability in the 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease. *Journal of Infectious Diseases.* 2010; 202 (12): 1813–1818.

477. Barrionuevo F., Di Giacomo S., Bucafusco D., Ayude A., Schammas J., Miraglia M.C., Capozzo A., Borca M.V., Perez-Filgueira M. Systemic antibodies administered by passive immunization prevent generalization of the infection by foot-and-mouth disease virus in cattle after oronasal challenge. *Virology.* 2018; 518: 143–151.

478. Barry W., Hudgins L., Donta S.T., Pesanti E.L. Intravenous immunoglobulin therapy for toxic-shock syndrome. *JAMA.* 1992; 267 (24): 3315–3316.

479. Bass E.B., Powe N.R., Goodman S.N., Graziano S.L., Griffiths R.I., Kickler T.S., Wingard J.R. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12 (3): 273–282.

480. Basta M., Kirshbom P., Frank M.M., Fries L.F. Mechanism of therapeutic effect of high dose intravenous immunoglobulin. Attenuation of acute, complement-mediated immune damage in guinea pig model. *J. Clin. Invest.* 1989; 84(6): 1974–1981.

481. Baykov I.K., Matveev A.L., Stronin O.V. [et al.]. A protective chimeric antibody to tick-borne encephalitis virus. *Vaccine.* 2014; 32 (29): 3589–3594. DOI: 10.1016 / j.vaccine.2014.05.012.

482. Beck Y., Fritz R., Orlinger K. [et al.]. Molecular basis of the divergent immunogenicity of two pediatric tick-borne encephalitis virus vaccines. *J Virol.* 2016; 90:1964 –1972. DOI: 10.1128/JVI.02985-15.

483. Beltrame A., Ruscio M., Cruciatti B., Londero A., Di Piazza V., Copetti R., Moretti V., Rossi P., Gigli G.L., Scudeller L., Viale P. Tick-borne encephalitis virus, northeastern Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (10): 1617–1619.

484. Benda R. Обычный клещ *Ixodes ricinus* L. как резервуар вируса и переносчик клещевого энцефалита. *Журн. гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии (Прага).* 1958; (4 Pt 2): 449–487.

485. Bender A., Jäger G., Scheuerer W., Feddersen B., Kaiser R., Pfister H.W. Two severe cases of tick-borne encephalitis despite complete active vaccination — the significance of neutralizing antibodies. *J. Neurol.* 2004; 251 (3): 353–354.

486. Ben-Nathan D., Lustig S., Tam G., Robinzon S., Segal S., Rager-Zisman B. Prophylactic and therapeutic efficacy of human intravenous immunoglobulin in treating West Nile virus infection in mice. *J. Infect. Dis.* 2003; 188 (1): 5–12.
487. Ben-Nathan D., Gershoni-Yahalom O., Samina I., Khinich Y., Nur I., Laub O., Gottreich A., Simanov M., Porgador A., Rager-Zisman B., Orr N. Using high titer West Nile intravenous immunoglobulin from selected Israeli donors for treatment of West Nile virus infection. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9: 18. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/18> [доступ 09.11.2018] <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-18>.
488. Best S.M., Morris K.L., Shannon J.G. [et al.]. Inhibition of interferon-stimulated JAK-STAT signaling by a tick-borne flavivirus and identification of NS5 as an interferon antagonist. *J Virol.* 2005;79 (20): 12828–12839.
489. Bizebard T., Gigant B., Rigolet P., Rasmussen B., Diat O., Bösecke P., Wharton S.A., Skehel J.J., Knossow M. Structure of influenza virus haemagglutinin complexed with a neutralizing antibody. *Nature.* 1995; 376 (6535): 92–94.
490. Bogovic P., Strle F. Tick-Borne Encephalitis. In: *Meningoencephalitis. Disease Which Requires Optimal Approach in Emergency Manner* / Ed. Pana M. eBook (PDF) ISBN: 978-953-51-4683-4. Copyright year: 2017. Chapter 3. P. 586–618. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68366>.
491. Boldescu V., Behnam M.A.M., Vasilakis N., Klein C.D. Broad-spectrum agents for flaviviral infections: dengue, Zika and beyond // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017. 16, 565–586. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.33>.
492. Borgia G. HepeX-C (XTL Biopharmaceuticals). *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2004; 5(8): 892–897.
493. Both L., Banyard A.C., van Dolleweerd C., Wright E., Ma J. K.-C., Fooks A.R. Monoclonal antibodies for prophylactic and therapeutic use against viral infections. *Vaccine.* 2013; 31 (12): 1553–59. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.025>.
494. Bregenholt S., Haurum J. Pathogen-specific recombinant human polyclonal antibodies: biodefence applications. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2004; 4 (3): 387–396.
495. Bröker M., Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine.* 2008; 26 (7): 863–868.
496. Bruss J.B., Siber G.R. Protective effects of pertussis immunoglobulin (P-IGIV) in the aerosol challenge model. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1999; 6 (4): 464–470.
497. Bulinski P., Toledo-Pereyra L.H., Dalal S., Hernandez G. Cytomegalovirus infection in kidney transplantation: prophylaxis and management. *Transplant. Proc.* 1996; 28 (6): 3310–3311.
498. Carter P.J. Potent antibody therapeutics by design. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6 (5): 343–357.
499. Casadevall A. Passive antibody therapies: progress and continuing challenges. *Clin. Immunol.* 1999; 93 (1): 5–15.
500. Casadevall A., Dadachova E., Pirofski L.A. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2 (9): 695–703.

501. Casadevall A., Pirofski L.A. The potential of antibody-mediated immunity in the defence against biological weapons. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2005; 5 (10): 1359–1372.
502. Casadevall, A. Antibody-based vaccine strategies against intracellular pathogens. *Current opinion in immunology.* 2018; 53: 74–80.
503. Casal J., Aguilar L., Jado I., Yuste J., Giménez M.J., Prieto J., Fenoll A. Effects of specific antibodies against *Streptococcus pneumoniae* on pharmacodynamic parameters of beta-lactams in a mouse sepsis model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46 (5): 1340–1344.
504. Champion J.M., Kean R.B., Rupprecht C.E., Notkins A.L., Koprowski H., Dietzschold B., Hooper D.C. The development of monoclonal human rabies virus-neutralizing antibodies as a substitute for pooled human immune globulin in the prophylactic treatment of rabies virus exposure. *J. Immunol. Methods.* 2000; 235 (1–2): 81–90.
505. Chan D.C., Kim P.S. HIV entry and its inhibition. *Cell.* 1998; 93 (5): 681–684.
506. Chen S.-M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32 (3): 589–595.
507. Chen S.M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32 (3): 589–595.
508. Cherin P., Marie I., Michallet M., Pelus E., Dantal J., Crave J.-Ch., Delain J.-Ch., Viallard J.-F. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence // *Autoimmunity Reviews.* 2016; V. 15, № 1: 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.09.002>.
509. Chernokhaeva L.L., Rogova Y.V., Kozlovskaya L.I. [et al.]. Experimental Evaluation of the Protective Efficacy of Tick-Borne Encephalitis (TBE) Vaccines Based on European and Far-Eastern TBEV Strains in Mice and in Vitro. *Front. Microbiol.* 2018; 9: Article 1487 / <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01487>.
510. Chidumayo N.N., Yoshii K., Kariwa H. Evaluation of the European tick-borne encephalitis vaccine against Omsk hemorrhagic fever virus. *Microbiol. Immunol.* 2014; 58 (2): 112–118. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12122>.
511. Christensen R.D., Brown M.S., Hall D.C., Lassiter H.A., Hill H.R. Effect on neutrophil kinetics and serum opsonic capacity of intravenous administration of immune globulin to neonates with clinical signs of early-onset sepsis. *J. Pediatr.* 1991; 118 (4 Pt 1): 606–614.
512. Chuhjo T., Nakao S., Matsuda T. Successful treatment of persistent erythroid aplasia caused by parvovirus B19 infection in a patient with common variable immunodeficiency with low-dose immunoglobulin. *Am. J. Hematol.* 1999; 60 (3): 222–224.
513. Collarini E.J., Lee F.E., Foord O., Park M., Sperinde G., Wu H., Harriman W.D., Carroll S.F., Ellsworth S.L., Anderson L.J., Tripp R.A., Walsh E.E., Keyt B.A., Kauvar L.M. Potent High-Affinity Antibodies for Treatment and Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Derived from B Cells of Infected Patients. *J. Immunol.* 2009; 183 (10): 6338–6345.

514. Colpitts C.C., Ustinov A.V., Epand R.F., Epand R.M., Korshun V.A., Schang L.M. 5-(Perylen-3-yl)ethynyl-arabino-uridine (aUY11), an arabino-based rigid amphipathic fusion inhibitor, targets virion envelope lipids to inhibit fusion of influenza virus, hepatitis C virus, and other enveloped viruses. *J. Virol.* 2013. 87 (7), 3640–3654. <https://doi.org/10.1128/JVI.02882-12>.
515. Connor A., Bruch A. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filial.* 1910; 8: 492–496.
516. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126 (5): 376–380.
517. Core SPC for human tick-borne encephalitis immunoglobulin for intramuscular use (CPMP/BPWG/3732/02 [Electronic resource]. European Medicines Agency. Human Medicines Evaluation Unit. London; 27 July 2005. Committee for medical products for human use (CHMP). Access mode: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/373202en.pdf>.
518. Coughlin M., Lou G., Martinez O., Masterman S.K., Olsen O.A., Moksa A.A., Farzan M., Babcook J.S., Prabhakar B.S. Generation and characterization of human monoclonal neutralizing antibodies with distinct binding and sequence features against SARS coronavirus using Xenomouse. *Virology.* 2007; 361 (1): 93–102.
519. Crooks A.J., Lee J.M., Easterbrook L.M., Timofeev A.V., Stephenson J.R. The NS1 protein of tick-borne encephalitis virus forms multimeric species upon secretion from the host cell. *J. Gen. Virol.* 1994; 75 (Pt 12): 3453–3460.
520. Cryz S.J. Jr., Fürer E., Sadoff J.C., Fredeking T., Que J.U., Cross A.S. Production and characterization of a human hyperimmune intravenous immunoglobulin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* species. *J. Infect. Dis.* 1991; 163 (5): 1055–1061.
521. D'Ambrosio D., Hippen K.L., Minskoff S.A., Mellman I., Pani G., Siminovitch K.A., Cambier J.C. Recruitment and activation of PTP1C in negative regulation of antigen receptor signaling by Fc gamma RIIB1. *Science.* 1995; 268(5208): 293–297.
522. Daffis S., Kontermann R.E., Korimbocus J., Zeller H., Klenk H.D., Ter Meulen J. Antibody responses against wild-type yellow fever virus and the 17D vaccine strain: characterization with human monoclonal antibody fragments and neutralization escape variants *Virology.* 2005; 337 (2): 262–272.
523. Dai L., Wang Q., Qi J., Shi Y., Yan J., Gao G.F. Molecular Basis of Antibody-Mediated Neutralization and Protection Against Flavivirus. *Critical Review. International Union of Biochemistry and Molecular Biology.* 2016; 68 (10): 783–791. <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1556>.
524. Demicheli V., Debalini M.G., Rivetti A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. № 1. Art. No.: CD000977. DOI: 10.1002/14651858.CD000977.pub2 .
525. Diamond M.S., Shrestha B., Marri A., Mahan D., Engle M. B cells and antibody play critical roles in the immediate defense of disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *J. Virol.* 2003; 77 (4): 2578–2586.
526. Diamond M.S., Pierson T.C., Fremont D.H. The Structural Immunology of Antibody Protection against West Nile Virus. *Immunol. Rev.* 2008 Oct.; 225: 212–25.

527. Dimmock, N. J. Update on the neutralisation of animal viruses. *Rev. Med. Virol.* 1995; (5): 165–179.

528. Dmitriev I.P., Khromykh A.A., Ignatyev G.M., Gainullina M.N., Ageenko V.A., Dryga S.A., Vorobyeva M.S., Sandakhchiev L.S. Immunization with recombinant vaccinia viruses expressing structural and part of the nonstructural region of tick-borne encephalitis virus cDNA protect against lethal encephalitis. *J. Biotechnol.* 1996; 44 (1–3): 97–103.

529. Domnich A., Panatto D., Arbuzova E.K., Signori A., Avio U., Gasparini R., et al. Immunogenicity against Far Eastern and Siberian Subtypes of Tick-Borne Encephalitis (TBE) Virus Elicited by the Currently Available Vaccines Based on the European Subtype: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (10): 2819–33. DOI: 10.4161 / hv.29984.

530. Dueva E.V., Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Palyulin V.A. [et al.]. Interaction of flaviviruses with reproduction inhibitors binding in β -OG pocket: insights from molecular dynamics simulations // *Mol. Inf.* 2014. 33 (10): 695–708.

531. Dueva E.V., Panchin A.Y. Homeopathy in disguise. Comment on Don [et al.]. : dosedependent antiviral activity of released-active form of antibodies to interferongamma against influenza A/California/07/09(H1N1) in murine model. *J. Med. Virol.* 2017; 89: 1125–1126. <https://doi.org/10.1002/jmv.24761>.

532. Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P., Dasch G.A., Palmer G.H., Ray S.C., Rikihisa Y., Rurangirwa F.R. Reorganization of genera in families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia, and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and ‘HGE agent’ as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int.J.Syst.Evol.Microbiol.* 2001; 51(Pt 6): 2145–2165.

533. Dumler J.S., Choi K.S., Garcia-Garcia J.C., Barat N.S., Scorpio D.G., Garyu J.W., Grab D.J., Bakken J.S. Human Granulocytic Anaplasmosis and Anaplasma phagocytophilum. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (12): 1828–1834.

534. Dumler J.S., Walker D.H. Tick-borne ehrlichioses. *Lancet Infect. Dis.* 2001; 1 (sup1): 21–28.

535. ECDC. Tick-borne encephalitis. Annual Epidemiological Report for 2017. Surveillance report. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-tick-borne-encephalitis_0.pdf Accessed: 22.11.19.

536. ECDC comment: European Commission updates communicable disease surveillance list — Lyme neuroborreliosis now under EU/EEA surveillance. 2 Aug 2018. [Электронный ресурс]. URL: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-comment-european-commission-updates-communicable-disease-surveillance-list-lyme#_ftn1 (дата обращения 04.03.19).

537. ECDC. Vaccine schedules in all countries of the European Union. Available at: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>. Accessed: 22.11.2019 г.

538. Elgundi Z., Reslan M., Cruz E., Sifniotis V., Kayser V. The state-of-play and future of antibody therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2017; 122 (1): 2–19. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.11.004>.

539. Elsterova J., Palus M., Sirmarova J., Kopecky J., Niller H.H., Ruzek D. Tick-borne encephalitis virus neutralization by high dose intravenous immu-

noglobulin. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2017; 8 (2): 253–258. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.11.007>.

540. EMA/CHMP Guidance document on use of medicinal products for the treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism: EMA/CPMP/4048/01/2014. rev.6 [Electronic resource; updated 03.09.2018]. European Medicines Agency. Access mode: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500049399.pdf.

541. Eyer L., Valdés J.J., Gil V.A., Nencka R. [et al.]. Nucleoside inhibitors of tick-borne encephalitis virus // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015. 59 (9), 5483–5493. <https://doi.org/10.1128/AAC.00807-15>.

542. Eyer L., Šmídková M., Nencka R., Neča J. [et al.]. Structure-activity relationships of nucleoside analogues for inhibition of tickborne encephalitis virus // *Antivir. Res.* 2016.133, 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.07.018>.

543. Eyer L., Zouharová D., Širmarová J., Fojtíková M. [et al.]. Antiviral activity of the adenosine analogue BCX4430 against West Nile virus and tick-borne flaviviruses // *Antivir. Res.* 2017a. 142, 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.012>.

544. Eyer L., Kondo H., Zouharova D., Hirano M. [et al.]. Escape of tick-borne flavivirus from 2'-Cmethylated nucleoside antivirals is mediated by a single conservative mutation in NS5 that has a dramatic effect on viral fitness // *J. Virol.* 2017b. 91 (21). <https://doi.org/10.1128/JVI.01028-17>. e01028-17.

545. Eyer L., Nencka R., de Clercq E. [et al.]. Nucleoside analogs as a rich source of antiviral agents active against arthropod-borne flaviviruses // *Antivir. Chem. Chemother.* 2018. 26. <https://doi.org/10.1177/2040206618761299> <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040206618761299>.

546. Fiore A.E., Fry A., Shay D., Gubareva L. [et al.]. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. : Recommendations and Reports: Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Centers for Disease Control and Prevention, 2011. Vol. 60, № 1 (21 January). P. 2, 7. ISSN 1546-0738. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6001.pdf>

547. Flynn J.T., Kaiser B.A., Long S.S., Schulman S.L., Deforest A., Polinsky M.S., Baluarte H.J. Intravenous immunoglobulin prophylaxis of cytomegalovirus infection in pediatric renal transplant recipients. *Am. J. Nephrol.* 1997; 17 (2): 146–152.

548. Fridmann W. Regulation of B-cell activation and antigen presentation by Fc receptors. *Curr. Opin. Immunol.* 1993; 5 (3): 355–360.

549. Fritz R., Orlinger K.K., Hofmeister Y. [et al.]. Quantitative comparison of the cross-protection induced by tick-borne encephalitis virus vaccines based on European and Far Eastern virus subtypes. *Vaccine.* 2012; 30 (6): 1165–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.013.

550. Fuzik, T., Formanová, P., Ruzek, D. [et al.]. Structure of tick-borne encephalitis virus and its neutralization by a monoclonal antibody. *Nat. Commun.* 2018; 9 (1): 436. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02882-0>.

551. Galgani I., Bunge E.M., Hendriks L. [et al.]. Systematic literature review comparing rapid 3-dose administration of the GSK tick-borne encephalitis vaccine with other primary immunization schedules. *Expert Rev. Vaccines*. 2017; 16 (9): 919–932. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1358620>.

552. Galvão M.G.A., Santos M.A.R.C., da Cunha A.J.L.A. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly (Review) // *Cochrane Systematic Review — Intervention Version* published: 21 November 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002745.pub4>.

553. GEP. Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP). German Society for Epidemiology (DGEpi). <https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/Recommendations-for-good-Epidemiologic-Practice.pdf>. Доступ 23.09.2020.

554. Gibson C.A., Schlesinger J.J., Barrett A.D. Prospects for a virus non-structural protein as a subunit vaccine. *Vaccine*. 1988; 6 (1): 7–9. DOI:10.1016 / 0264-410x (88) 90004-7.

555. Gigler A., Dorsch S., Hemauer A., Williams C., Kim S., Young N.S., Zolla-Pazner S., Wolf H., Gorny M.K., Modrow S. Generation of neutralizing human monoclonal antibodies against parvovirus B19 proteins. *J. Virol*. 1999; 73 (3): 1974–1979.

556. Givner L.B. Monoclonal antibodies against respiratory syncytial virus. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 1999; 18 (6): 541–542.

557. Glowacki L.S., Smail F.M. Use of immune globulin to prevent symptomatic cytomegalovirus disease in transplant recipients a meta-analysis. *Clin. Transplant*. 1994; 8 (1): 10–18.

558. Gould L.H., Sui J., Foellmer H., Oliphant T., Wang T., Ledizet M., Murakami A., Noonan K., Lambeth C., Kar K., Anderson J.F., de Silva A.M., Diamond M.S., Koski R.A., Marasco W.A., Fikrig E. Protective and therapeutic capacity of human single-chain Fv-Fc fusion proteins against West Nile virus. *J. Virol*.

559. GPP. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/>. Доступ 23.09.2020.

560. Green M.S., Cohen D., Lerman Y., Sjogren M., Binn L.N., Zur S., Slepon R., Robin G., Hoke C., Bancroft W., [et al.]. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis*. 1993; 168 (3): 740–743.

561. Greenough T.C., Babcock G.J., Roberts A., Hernandez H.J., Thomas W.D. Jr, Coccia J.A., Graziano R.F., Srinivasan M., Lowy I., Finberg R.W., Subbarao K., Vogel L., Somasundaran M., Luzuriaga K., Sullivan J.L., Ambrosino D.M. Development and characterization of a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-neutralizing human monoclonal antibody that provides effective immunoprophylaxis in mice. *J. Infect. Dis*. 2005; 191 (4): 507–514.

562. Griffin D., Levine B., Tyor W., Ubol S., Desprès P. The role of antibody in recovery from alphavirus encephalitis. *Immunol. Rev*. 1997; 159: 155–161.

563. Grubbauer H.M., Dornbusch H.J., Spork D., Zobel G., Trop M., Zenz W. Tick-borne encephalitis in a 3-month-old child. *Eur. J. Pediatr*. 1992; 151 (10): 743–744.

564. Günther G., Haglund M., Lindquist L., et al. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol.* 1997; 244 (4): 230–238. DOI: 10.1007 / s004150050077.
565. Guttieri M.C., Bookwalter C., Schmaljohn C. Expression of a human, neutralizing monoclonal antibody specific to puumala virus G2-protein in stably-transformed insect cells. *J. Immunol. Methods.* 2000; 246 (1–2): 97–108.
566. Gwon Y.D., Strand M., Lindqvist R. [et al. Antiviral Activity of Benzavir-2 against Emerging Flaviviruses // *Viruses.* 2020; 12 (3), 351; <https://doi.org/10.3390/v12030351>.
567. Haditsch M., Kunze U. Tick-borne encephalitis: A disease neglected by travel medicine. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2013; 11: 295–300. DOI: 10.1016/j.tmaid.2013.07.003.
568. Hainz U., Jenewein B., Asch E., Pfeiffer K.P. [et al.]. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine.* 2005; 23 (25): 3232–3235. DOI:10.1016/j.vaccine.2005.01.085.
569. Hangartner L., Zinkernagel R.M., Hangartner H. Antiviral antibody responses: the two extremes of a wide spectrum. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6 (3): 231–243.
570. Hanson B.J., Boon A.C., Lim A.P., Webb A., Ooi E.E., Webby R.J. Passive immunoprophylaxis and therapy with humanized monoclonal antibody specific for influenza A H5 hemagglutinin in mice. *Respir. Res.* 2006; 7: 126.
571. Harkess J.R., Ewing S.A., Crutcher J.M., Kudlac J., McKee G., Istre G.R. Human ehrlichiosis in Oklahoma. *J. Infect. Dis.* 1989; 159 (3): 576–9.
572. Haviernik J., Stefanik M., Fojtikova M. [et al.]. Arbidol (umifenovir): a broad-spectrum antiviral drug that inhibits medically important arthropod-borne flaviviruses. *Viruses.* 2018; 10 (4): E184. <https://doi.org/10.3390/v10040184>.
573. Hedenström M., Heberle U., Theobald K. Vaccination against tick-borne encephalitis (TBE): influence of simultaneous application of TBE immunoglobulin on seroconversion and rate of adverse events. *Vaccine.* 1995; 13 (8): 759–762.
574. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination. *Arch. Virol. Suppl.* 2004; (18): 201–205.
575. Heinz F.X., Holzmann H., Essl A., Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 2007; 25(43): 7559–7567. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.08.024>.
576. Heinz F.X., Stiasny K., Holzmann H., Grgic-Vitek M., Kriz B., Essl A., Kundi M. Vaccination and tick-borne encephalitis, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases.* 2013; 19 (1): 69–76. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1901.120458>.
577. Hemming V.G. Use of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infectious diseases. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8 (5): 859–863.
578. Hertzell K.B., Pauksens K., Rombo L. [et al.]. Tickborne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine.* 2016; 34 (5): 650–655. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.029>.
579. Herzig R., Patt C.M., Prokes T. An uncommon severe clinical course of European tick-borne encephalitis. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.* 2002; 146 (2): 63–67.

580. Higo-Moriguchi K., Akahori Y., Iba Y., Kurosawa Y., Taniguchi K. Isolation of human monoclonal antibodies that neutralize human rotavirus. *J. Virol.* 2004; 78 (7): 3325–3332.

581. Hofmann H., Kunz C. The Protective Effect of the Interferon Inducers Tilorone Hydrochloride and Poly I:C on Experimental Tick-Borne Encephalitis in Mice // *Arch Gesamte Virusforsch.* 1972; 37 (2): 262–266. DOI: 10.1007/BF01268009.

582. Hombach J., Barrett A., Kollaritsch H. Tickborne encephalitis vaccines. In: Plotkin, S., Orenstein, W., Offit, P., Edwards, K. (Eds.), *Plotkin's Vaccines*, seventh ed. 2018. Elsevier, Philadelphia, PA, pp. 1080–1094. e5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35761-6.00059-6>.

583. Hong Z., Cameron C.E. Pleiotropic mechanisms of ribavirin antiviral activities // *Prog Drug Res.* 2002;59:41-69. doi: 10.1007/978-3-0348-8171-5_2.

584. Ichimaru T., Ohara Y., Hojo M., Miyazaki S., Harano K., Totoki T. Treatment of severe pertussis by administration of specific gamma globulin with high titers anti-toxin antibody. *Acta Paediatr.* 1993; 82 (12): 1076–1078.

585. Irani V., Guya A.J., Andrewa D., Beesona J.G., Ramslanda P.A., Richardsa J.S. Molecular properties of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases. *Molecular Immunology.* 2015; 67: 171–182. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.255>.

586. Islam M.K., Strand M., Saleeb M., Svensson R., Baranczewski P., Artursson P., Wadell G., Ahlm C., Elofsson M., Evander M. Anti-Rift Valley fever virus activity in vitro, pre-clinical pharmacokinetics and oral bioavailability of benzavir-2, a broad-acting antiviral compound. *Sci. Rep.* 2018, 8, 1925. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20362-9>

587. Jacobs S.C., Stephenson J.R., Wilkinson G.W. High-level expression of the tick-borne encephalitis virus NS1 protein by using an adenovirus-based vector: protection elicited in a murine model. *J Virol.* 1992; 66 (4): 2086–2095.

588. Jahrling P.B., Geisbert J., Swearengen J.R., Jaax G.P., Lewis T., Huggins J.W., Schmidt J.J., LeDuc J.W., Peters C.J. Passive immunization of Ebola virus-infected cynomolgus monkeys with immunoglobulin from hyperimmune horses. *Arch. Virol. Suppl.* 1996; 11: 135–140.

589. Jenson H.B., Pollock B.H. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin. Perinatol.* 1998; 22 (1): 50–63.

590. Jilkova E., Vejvalkova P., Stiborova I. [et al.]. Serological response to tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in the elderly-results from an observational study. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009; 9 (7): 797–803. <https://doi.org/10.1517/14712590903066711>.

591. Johansson D.X., Voisset C., Tarr A.W., Aung M., Ball J.K., Dubuisson J., Persson M.A. Human combinatorial libraries yield rare antibodies that broadly neutralize hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (41): 16269–16274.

592. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. *Brain.* 1999; 122 (Pt 11): 2067–2078.

593. Kaiser R. Tick-born encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of disease. *Int. J. Med. Microbiol.* 2000; 291 (suppl. 33): 58–61.

594. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2008; 22: 561–575. DOI: 10.1016/j.idc.2008.03.013.
595. Kamath A.V. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2016; 21–22: 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2016.09.004>.
596. Kausmally L., Waalen K., Løbersli I., Hvattum E., Berntsen G., Michaelsen T.E., Brekke O.H. Neutralizing human antibodies to varicella-zoster virus (VZV) derived from a VZV patient recombinant antibody library. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(Pt 12): 3493–3500.
597. Kawahara M., Suto C., Rikihisa Y., Yamamoto S., Tsuboi Y. Characterization of ehrlichial organisms isolated from a wild mouse. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31 (1): 89–96.
598. Kawahara M., Rikihisa Y., Isogai E., Takahashi M., Misumi H., Suto C., Shibata S., Zhang C., Tsuji M. Ultrastructure and phylogenetic analysis of “*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*” in the family Anaplasmataceae, isolated from wild rats and found in *Ixodes ovatus* ticks. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2004; 54(Pt 5): 1837–1843.
599. Keller M.A., Stiehm E.R. Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13 (4): 602–614
600. Kelly D.J., Wong P.W., Gan E., Lewis G.E. Jr. Comparative evaluation of the indirect immunoperoxidase test for the serodiagnosis of rickettsial disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988; 38 (2): 400–406.
601. Khudoley, V.N., Saratikov, A.S., Lepekhin, A.V., Yavorskaya, V.E., Evstropov, A.N., Portnyagina, E.V., Pomogaeva, A.D., Beloborodova, E.I., Vnushinkaia, M.A., Schmidt, E.V., Krilova, N.V., Khunafina, D.K., Mezenzeva, M.V., Ershov, F.I., Raevski, K.K., Vlasova, E.V., Abdulova, G.A., Kropotkina, E.A. Antiviral activity of jodantipyrin: an anti-inflammatory oral therapeutic with interferon-inducing properties. *Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents Med. Chem.* 2008. 7, 106–115.
602. Kim S.J., Jang M.H., Stapleton J.T., Yoon S.O., Kim K.S., Jeon E.S., Hong H.J. Neutralizing human monoclonal antibodies to hepatitis A virus recovered by phage display. *Virology*. 2004; 318(2): 598–607.
603. Kindberg E., Mickiene A., Ax C., Akerlind B., Vene S., Lindquist L., Lundkvist A., Svensson L. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (2), 266–269.
604. Kindberg, E., Vene, S., Mickiene, A., Lundkvist, Å., Lindquist, L., Svensson, L. A functional Toll-like receptor 3 gene (TLR3) may be a risk factor for tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2011; 203(4): 523–528.
605. Kleiter I., Jilg W., Bogdahn U., Steinbrecher A. Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination. *Infection*. 2007; 35(1): 26–29.
606. Koch J., Liang M., Queitsch I., Kraus A.A., Bautz E.K. Human recombinant neutralizing antibodies against hantaan virus G2 protein. *Virology*. 2003; 308 (1): 64–73.
607. Kolpe A., Schepens B., Ye L., Staeheli P., Saelens X. Passively transferred M2e-specific monoclonal antibody reduces influenza A virus transmission in mice. *Antiviral Research*. 2018; 158: 244–254. doi: 10.1016 / j.antiviral.2018.08.017.
608. Konior R., Brzostek J., Poellabauer E.M. [et al.]. Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second

booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5mL in adults. *Vaccine*. 2017; 35 (28): 3607–3613. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.059>.

609. Kozlovskaya L.I., Andreic G., Orlov A.A. [et al.]. Antiviral activity spectrum of phenoxazine nucleoside derivatives // *Antiviral Research*. 2019; 1636: 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.010/>.

610. 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 (3): 358–361.

611. Kreil T.R., Eibl M.M. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model. *J. Virol.* 1997; 71 (4): 2921–2927.

612. Kreil T.R., Maier E., Fraiss S., Eibl M.M. Neutralizing Antibodies Protect against Lethal Flavivirus Challenge but Allow for the Development of Active Humoral Immunity to a Nonstructural Virus Protein. *J Virol.* 1998; 72 (4): 3076–3081.

613. Kreil T.R., Burger I., Attakpah E., Olas K., Eibl M.M. Passive immunization reduces immunity that results from simultaneous active immunization against tick-borne encephalitis virus in a mouse model. *Vaccine*. 1998; 16 (9–10): 955–959.

614. Kudoyarova-Zubavichene N.M., Sergeyev N.N., Chepurnov A.A., Netesov S.V. Preparation and use of hyperimmune serum for prophylaxis and therapy of Ebola virus infections. *J. Inf. Dis.* 1999; 179 Suppl 1: S218–223.

615. Kuehn B.M. CDC estimates 300,000 US cases of Lyme disease annually. *JAMA*. 2013; 18: 310:1110. DOI:10.1001/jama.2013.278331

616. Kunitomi A., Arima N., Ishikawa T. Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders presented as interstitial pneumonia; successful recovery with rituximab. *Haematologica*. 2007; 92 (4): e49–52.

617. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. 2003; 21(Suppl 1): S50–S55. DOI: 10.1016 / S0264-410X (02) 00813-7 PMID: 12628814.

618. Kunz C., Hofmann H., Kundi M., Mayer K. Efficacy of specific immunoglobulin against TBE (author's transl). *Wien Klin. Wochenschr.* 1981; 93 (21): 665–667.

619. Kunze U. Tick-borne encephalitis as a notifiable disease – Status quo and the way forward. Report of the 17th annual meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE). *Ticks Tick Borne Dis.* 2015; 6 (5), 545–548. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.04.005>.

620. Kunze U. TBE in a changing world. Report of the 19th Annual Meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE). *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2018; 9 (2): 146–150.

621. Kuritzkes D.R., Jacobson J., Powderly W.G., Godofsky E., DeJesus E., Haas F., Reimann K.A., Larson J.L., Yarbough P.O., Curt V., Shanahan W.R. Jr. Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. *J. Infect. Dis.* 2004; 189 (2): 286–291.

622. Lakos A., Raoult D. Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millennium. *Marsielle*; 1999. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) a *Rickettsia slovaca* infection. P. 258–261.

623. Lee M.L., Gale R.P., Yap P.L. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiency. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48: 93–102.
624. Lee N., Chan P.K., Beigel J.H. The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza. *Antiviral Research*, 2018; 150: 202–216.
625. Lefrancois L., Lyles D.S. The interaction of antibody with the major surface glycoprotein of vesicular stomatitis virus. I. Analysis of neutralizing epitopes with monoclonal antibodies. *Virology*. 1982; 121 (1): 157–167.
626. Leonova, G.N., Pavlenko, E.V. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine*. 2009; 27 (21): 2899–2904. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.069>.
627. Levanov L.N., Goncharova E.P., Lebedev L.R., Ryzhikov A.B., Yun T.E., Batanova T.A., Shvalov A.N., Tikunova N.V., Matveev L.E., Baykov I.K., Shingarova L.N., Kirpichnikov M.P. Chimeric antibodies against tick-borne encephalitis virus. *Vaccine*. 2010; T. 28. № 32: 5265–5271.
628. Leyssen, P., Balzarini, J., De Clercq, E. [et al.] The predominant mechanism by which ribavirin exerts its antiviral activity in vitro against flaviviruses and paramyxoviruses is mediated by inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase // *J. Virol.* 2005; 79: 1943–1947. DOI: 10.1128 / JVI.79.3.1943–1947.2005.
629. Li C., Gao F., Yu L., Wang R. [et al.]. A Single Injection of Human Neutralizing Antibody Protects against Zika Virus Infection and Microcephaly in Developing Mouse Embryos. *Cell Reports*. 2018; 23 (5): 1424–1434. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.005>.
630. Libraty D.H., Nisalak A., Endy T.P., Suntayakorn S., Vaughn D.W., Innis B.L. Clinical and immunological risk factor for severe disease in Japanese encephalitis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2002; 96 (2): 173–178.
631. Lindquist L., Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008; 371: 1861–1871. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4.
632. Lindquist L. Tick-borne encephalitis. In: Tselis, A., Booss, J. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology Vol 123 Neurobiology*, first ed. Elsevier, Amsterdam, 2014. pp. 531–559. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00025-0>.
633. Lloyd-Evans P., Gilmour J.E. Expression of neutralizing recombinant human antibodies against Varicella Zoster virus for use as a potential prophylactic. *Hybridoma*. 2000; 19 (2): 143–149.
634. Lo M.K., Shi P.Y., Chen Y.L. [et al.]. In vitro antiviral activity of adenosine analog NITD008 against tick-borne flaviviruses // *Antivir. Res.* 2016. 130: 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.013>.
635. Loew-Baselli, A., Poellabauer, E.M., Pavlova [et al.]. Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN vaccines: review of a clinical development programme. *Vaccine*. 2011; 29 (43): 7307–7319. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.089>.
636. Lontai I., Straub I. Tick-borne encephalitis and its prevention in Hungary. *Med. Pregl.* 1998; 51 Suppl 1: 21–23.
637. Lotric-Furlan S., Avsic-Zupanc T., Strle F. Tick-borne encephalitis after active immunization. *Int. J. Med. Microbiol.* 2008; 298 (1): 309–313.

638. Maeda K., Markowitz N., Hawley R.C., Ristic M., Cox D., McDade J.E. Human infection with Ehrlichia canis, a leukocytic rickettsia. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316 (14): 853–856.

639. Malley R., DeVincenzo J., Ramilo O., Dennehy P.H., Meissner H.C., Gruber W.C., Sanchez P.J., Jafri H., Balsley J., Carlin D., Buckingham S., Vernacchio L., Ambrosino D.M. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J. Infect. Dis.* 1998; 178 (6): 1555–1561.

640. Marasco W.A., Sui J. The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody. *Nature Biotechnology.* 2007. 25(12): 1421-1434. DOI:10.1038/nbt1363.

641. Martinez M.J., Salim A.M., Hurtado J.C., Kilgore P.E. Ebola Virus Infection: Overview and Update on Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther.* 2015; 4: 365–390. DOI 10.1007/s40121-015-0079-5.

642. Maruyama T., Parren P.W., Sanchez A., Rensink I., Rodriguez L.L., Khan A.S., Peters C.J., Burton D.R. Recombinant human monoclonal antibodies to Ebola virus. *J. Infect. Dis.* 1999; 179 Suppl 1: S235–239.

643. Massung R.F., Mather T.N., Priestley R.A., Levin M.L. Inability of a variant of Anaplasma phagocytophila to infect mice // Intern.Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases: Book of abstracts. Ljubljana. 2002. P. 18.

644. Mathiesen L.R., Feinstone S.M., Wong D.C., Skinhoej P., Purcell R.H. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of hepatitis A antigen in stool and antibody to hepatitis A antigen in sera: comparison with solid-phase radioimmunoassay, immune electron microscopy and immune adherence haemagglutination assay. *J. Clin. Microbiol.* 1978; 7 (2): 184–193.

645. Matveev A.L., Kozlova I.V., Stronin O.V. [et al.]. Post – exposure administration of chimeric antibody protects mice against European, Siberian, and Far-Eastern subtypes of tick-borne encephalitis virus. *PLoS One.* 2019; 14 (4):e0215075. doi: 10.1371/journal.pone.0215075.

646. McAuley A.J., Sawatsky B., Ksiazek T. [et al.]. Cross-neutralisation of viruses of the tick-borne encephalitis complex following tick-borne encephalitis vaccination and/or infection. *NPJ Vaccines.* 2017; 2: 5. <https://doi.org/10.1038/s41541-017-0009-5>.

647. McCullough K.C., Parkinson D. The standardization of a spot-test ELISA for the rapid screening of sera and hybridoma cell products. I. The determination of the optimum buffering system. *J. Biol. Standard.* 1984; 12 (1): 67–74.

648. Mediannikov O., Sidelnikov Y., Ivanov L., Mokretsova E., Fournier P.-E., Tarasevich I., Raoult D. Acute tick-borne rickettsiosis caused by Rickettsia heilongjiangensis in Russian Far East. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10 (5): 810–815.

649. Mejías A., Chávez-Bueno S., Ríos A.M., Aten M.F., Raynor B., Peromingo E., Soni P., Olsen K.D., Kiener P.A., Gómez A.M., Jafri H.S., Ramilo O. Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: time versus potency. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49 (11): 4700–4707.

650. Mickiene A., Laiskonis A., Günther G. [et al.]. Tick-borne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis.* 2002; 35 (6):650–658. DOI: 10.1086 / 342059.
651. Mickienė, A., Pakalnienė, J., Nordgren, J., Carlsson, B., Hagbom, M., Svensson, L., Lindquist, L. Polymorphisms in chemokine receptor 5 and Toll-like receptor 3 genes are risk factors for clinical tick-borne encephalitis in the Lithuanian population. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e106798.
652. Mollnes T.E., Høgåsen K., Hoaas B.F., Michaelsen T.E., Garred P., Harboe M. Inhibition of complement-mediated Inhibition red cell lysis by immunoglobulins is dependent on the Ig isotype and its C1 binding properties. *Scand. J. Immunol.* 1995; 41 (5): 449–456.
653. Morozova O.V., Dobrotvorskyy A.K., Livanova N.N., Tkachev S.E., Bakhvalova V.N., Beklemishev A.B., Cabello F.C. PCR detection of *Borrelia burgdorferi sensu lato*, tick-borne encephalitis virus, and human granulocytic ehrlichiosis agent in *Ixodes persulcatus* ticks from Western Siberia, Russia. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (10): 3802–3804.
654. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F. [et al.]. Evaluation of immune response and protective effect of four vaccines against the tick-borne encephalitis virus. *Vaccine.* 2014; 32 (25): 3101–6. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.046.
655. Mupapa K., Massamba M., Kibadi K., Kuvula K., Bwaka A., Kipasa M., Colebunders R., Muyembe-Tamfum J.J. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *J. Infect. Dis.* 1999; 179 Suppl 1: S18–23.
656. Murphy B.R., Prince G.A., Collins P.L., Hildreth S.W., Paradiso P.R. Effect of passive antibody on the immune response of cotton rats to purified F and G glycoproteins of respiratory syncytial virus (RSV). *Vaccine.* 1991; 9 (3): 185–189.
657. Narovlyansky A.N., Sanin A.V., Danilov L.L., Deyeva A.V., Maltsev S.D., Ozherelkov S.V., Pronin A.V., Kuritz T. Antiviral effects of terpene compounds may be due to their immunomodulatory properties. *ASM conference Immunity to bacterial, viral, and protozoal pathogens.* Savannah, Georgia; 2002; 26–27.
658. Nigro G., Adler S.P., La Torre R., Best A.M. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (13): 1350–1362.
659. Nikitina, A.A., Orlov, A.A., Kozlovskaya, L.I., Palyulin, V.A., Osolodkin, D.I., 2019. Enhanced taxonomy annotation of antiviral activity data from ChEMBL Database. <https://doi.org/10.1093/database/bay139>. bay139.
660. Norrby-Teglund A., Basma H., Andersson J., McGeer A., Low D.E., Kotb M. Varying titers of neutralizing antibodies to streptococcal superantigens in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G: implications for therapeutic efficacy. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26 (3): 631–638.
661. Oberg C.T., Strand M., Andersson E.K., Edlund K., Tran N.P., Me Y.F., Wadell G., Elofsson M. Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships of 2-[2-(benzoylamino)benzoylamino]benzoic acid analogues as inhibitors of adenovirus replication. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3170–3181. <https://doi.org/10.1021/jm201636v>.

662. Ogilvie M.M. Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox, a review prepared for the UK Advisory Group on chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J. Infect.* 1998; 36 Suppl 1: 31–38.
663. Oliphant T., Engle M., Nybakken G.E., Doane C., Johnson S., Huang L., Gorlatov S., Mehlhop E., Marri A., Chung K.M., Ebel G.D., Kramer L.D., Fremont D.H., Diamond M.S. Development of a humanized monoclonal antibody with therapeutic potential against West Nile virus. *Nat. Med.* 2005; 11 (5): 522–530.
664. Orlinger K.K., Hofmeister Y., Fritz R., et al. A tick-borne encephalitis virus vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *J. Infect. Dis.* 2011; 203 (11): 1556–1564. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir122>.
665. Orlov A.A., Chistov A.A., Kozlovskaya L.I., Ustinov A.V. [et al.]. Rigid amphipathic nucleosides suppress reproduction of the tick-borne encephalitis virus // *Med Chem Commun.* 2016. 7, 495–499. <https://doi.org/10.1039/c5md00538h>.
666. Orlov A.A., Drenichev M.S., Oslovsky V.E., Kurochkin N.N. [et al.]. New tools in nucleoside toolbox of tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. 27 (5), 1267–1273. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.01.040>.
667. Orlov, A.A., Eletskaia, A.A., Frolov, K.A., Golinets, A.D. [et al.]. Probing chemical space of tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors with organoselenium compounds // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2018. 351 (6) e1700353.
668. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V. [et al.]. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structure-based virtual screening // *ACS Med. Chem. Lett.* 2013. 4 (9), 869–874. <https://doi.org/10.1021/ml400226s>.
669. Outlaw M.C., Dimmock N.J. IgG neutralization of type A influenza viruses and the inhibition of the endosomal fusion stage of the infectious pathway in BHK cells. *Virology*. 1993; 195 (2): 413–421.
670. Overby A.K., Popov V.L., Niedrig M. [et al.]. Tick-borne encephalitis virus delays interferon induction and hides its double-stranded RNA in intracellular membrane vesicles. *J Virol.* 2010; 84 (17): 8470–8483.
671. Paeshuyse J., Dallmeier K., Neyts J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A review of the proposed mechanisms of action // *Curr. Opin. Virol.* 2011; 1 (6): 590–598. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.10.030>.
672. Pan H., Liu S., Ma Y., Tong S., Sun Y. Ehrlichia-like organism gene found in small mammals in the suburban district of Guangzhou of China. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 990: 107–111.
673. Parisien J.P., Lau J.F., Horvath C.M. STAT2 acts as a host range determinant for species-specific paramyxovirus interferon antagonism and simian virus 5 replication. *J. Virol.* 2002; 76 (13): 6435–6441.
674. Patel R., Snyderman D.R., Rubin R.H., Ho M., Pescovitz M., Martin M., Paya C.V. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 1996; 61 (9): 1279–1289.
675. Paulke-Korinek M., Kundi M., Laaber B., Brodtraeger N., Seidl-Friedrich C., Wiedermann U., Kollaritsch H. Factors associated with seroimmunity against tick-borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination. *Vaccine*. 2013; 31 (9): 1293–1297.

676. Pelegrin M., Naranjo-Gomez M., Piechaczyk M. Antiviral Monoclonal Antibodies: Can They Be More Than Simple Neutralizing Agents? *Trends in Microbiology*. 2015; 23 (10): 653–665. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005>.
677. Petrovec M., Sumner J.W., Nicholson W.L., Childs J.E., Strle F., Barlic J., Lotric-Furlan S., Avsic Zupanc T. Identity of ehrlichial DNA sequences derived from *Ixodes ricinus* ticks with those obtained from patients with human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37 (1): 209–210.
678. Pierson Th.C., Diamond M.S. Molecular mechanisms of antibody-mediated neutralisation of flavivirus infection. *Exp. Rev. Mol. Med.* 2008; 10: DOI: 10.1017 / S1462399408000665.
679. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyashnikova N.M., Makhneva N.A., Toporkova M. G., Maleev V. V., Fish D., Krause P. J. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17: 1816–1823.
680. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B. Personalized vaccinology: A review. *Vaccine*. 2018; 36: 5350–5357. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.062>.
681. Pöllabauer E.M., Pavlova B.G., Löw-Baselli A. [et al.]. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine*. 2010; 28 (29): 4680–4685. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.047>
682. Popov V.L. Comparative ultrastructure of Ehrlichiae. Rickettsiae and rickettsial diseases: proceedings of the Vth International Symposium. Bratislava, Veda; 1996: 303–317.
683. Poponnikova T.V. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia. *Int J Med Microbiol.* 2006; 296 (suppl. 1): 59–62. DOI: 10.1016/j.ijmm.2006.01.023.
684. Proskurin, G.V., Orlov, A.A., Brylev, V.A., Kozlovskaya, L.I., Chistov, A.A., Karganova, G.G., Palyulin, V.A., Osolodkin, D.I., Korshun, V.A., Aralov, A.V. 3'-OSubstituted 5-(perylene-3-ylethynyl)-2'-deoxyuridines as tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. 155, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.040>
685. Pryor M.J., Wright P.J. The effects of site-directed mutagenesis on the dimerization and secretion of the NS1 protein specified by dengue virus. *Virology*. 1993; 194(2): 769–780.
686. Ravetch J.V., Kinet J.P. Fc receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 1991; 9: 457–492.
687. Ravyn M.D., Goodman J.L., Kodner C.B., Westad D.K., Coleman L.A., Engstrom S.M., Nelson C.M., Johnson R.C. Immunodiagnosis of human granulocytic ehrlichiosis by using culture-derived human isolates. *Clin. Microbiol.* 1998; 36(6): 1480–1488.
688. Ravyn M.D., Korenberg E.I., Oeding J.A., Kovalevskii Y.V., Johnson R.C. Monocytic Ehrlichia in *Ixodes persulcatus* ticks from Perm, Russia. *Lancet*. 1999; 353(9154): 722–723.
689. Rehacek J., Tarasevich I.V. Acari-Borne Rickettsiae and Rickettsioses in Eurasia. Bratislava: Veda Publishing House of the Slovak Academy of Sciences; 1988. 343 p.
690. Reichert J. M. Antibodies to watch in 2016 // *Journal mAbs* Volume 8, 2016. Issue 2 Pages, 197–204. <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1125583>.

691. Rendi-Wagner P., Kundi M., Zent O., Dvorak G., Jaehrig P., Holzmann H., Mikolasek A., Kollaritsch H. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis-longer than expected?. *Vaccine*. 2004; 22 (21–22): 2743–2749.
692. Retraction: Novel Approach to Activity Evaluation for Release-Active Forms of Anti-Interferon-Gamma Antibodies Based on Enzyme-Linked Immunoassay). The PLOS ONE Editors. 2018. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0197086>.
693. Rinaldo C.R.Jr. Passive Immunization Against Poliomyelitis: The Hammon Gamma Globulin Field Trials, 1951-1953. *Am. J. Public Health*. 2005; 95(5): 790–799.
694. Ristic M., Holland C.I. Canine ehrlichiosis. – Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals. Woldehiwet Z., Ristic M., eds. Oxford: Pergamon Press; 1993. P. 169–186.
695. Rodgers K.R., Chou R.C. Therapeutic monoclonal antibodies and derivatives: Historical perspectives and future directions / *Biotechnology Advances*. V. 4 (2016). Issue 6: 1149–1158.
696. Rodriguez W.J., Gruber W.C., Welliver R.C., Groothuis J.R., Simoes E.A., Meissner H.C., Hemming V.G., Hall C.B., Lepow M.L., Rosas A.J., Robertsen C., Kramer A.A. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics*. 1997; 99 (3): 454–461.
697. Roehrig J.T., Staudinger L.A., Hunt A.R., Mathews J.H., Blair C.D. Antibody prophylaxis and therapy for flavivirus encephalitis infections. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001; 951 (1): 286–297.
698. Roost H.P., Bachmann M.F., Haag A., Kalinke U., Pliska V., Hengartner H., Zinkernagel R.M. Early high-affinity neutralizing anti-viral IgG responses without further overall improvements of affinity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1995; 92 (5): 1257–1261.
699. Rowley D.A., Fitch F.W., Stuart F.P., Köhler H., Cosenza H. Specific suppression of immune responses. *Science*. 1973; 181 (4105): 1133–1141.
700. Ruprecht, R. M. Anti-HIV Passive Immunization: New Weapons in the Arsenal. *Trends in microbiology*. 2017; 25 (12): 954–956.
701. Ruzek D., Dobler G., Niller H.H. May early intervention with high dose intravenous immunoglobulin pose a potentially successful treatment for severe cases of tick-borne encephalitis? *BMC Infect Dis*. 2013; 13 (Article number 306). doi:10.1186/1471-2334-13-306.
702. Ruzek D., Županc T.A., Borde J., Chrdle A. [et al.]. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy and vaccines. *Antiviral Research*. 2019; 164: 23–51. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014/>.
703. Salazar G., Zhang N., Fu T.-M., An Z. Antibody therapies for the prevention and treatment of viral infections. *npj Vaccines* (2017) 2: 19 ; DOI:10.1038/s41541-017-0019-3.
704. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14 (4): 778–809.

705. Saphire E.O., Parren P.W., Pantophlet R., Zwick M.B., Morris G.M., Rudd P.M., Dwek R.A., Stanfield R.L., Burton D.R., Wilson I.A. Crystal structure of a neutralizing human IgG against HIV-1: a template for vaccine design. *Science*. 2001; 293 (5532): 1155–1159.
706. 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: 408–414.
707. Schlesinger J.J., Brandriss M.W., Putnak J.R., Walsh E.E. Cell surface expression of yellow fever virus non-structural glycoprotein NS1: consequences of interaction with antibody. *J. Gen. Virol.* 1990; 71 (Pt 3): 593–599. DOI: 10.1099 / 0022-1317-71-3-593.
708. Schmaljohn C., Custer D., VanderZanden L., Spik K., Rossi C., Bray M. Evaluation of Tick-Borne Encephalitis DNA Vaccines in Monkeys. *Virology*. 1999; 263 (1): 166–74.
709. Schöndorf I., Schönfeld C., Nicolay U., Zent O., Banzhoff A. Response to tick-borne encephalitis (TBE) booster vaccination after prolonged time intervals to primary immunization with the rapid schedule. *International Journal of Medical Microbiology*. 2006; 296 (Suppl. 40): S208–S212. DOI: 10.1016/j.ijmm.2006.01.009.
710. Schoendorf I., Ternak G., Oroszlan G. [et al.]. Tick-born encephalitis (TBE) vaccination in children: advantage of the rapid immunization schedule (i.e., days 0, 7, 21). *Hum Vaccin*. 2007; 3 (2): 42–47. <https://doi.org/10.4161/hv.3.2.3747>.
711. Schosser R., Reichert A, Mansmann U., Unger B., Heininger U., Kaiser R. Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: The effect of a single catchup vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. *Vaccine*. 2014; 32 (20): 2375–2381.
712. Schouls L.M., Van de Pol, Rijpkema S.G.T., School C.S. Detection and identification of Ehrlichia, Borrelia burgdorferi sensu lato, and Bartonella species in Dutch Ixodes ricinus ticks. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37 (7): 2215–2222.
713. Schumacher C.L., Ertl H.C., Koprowski H., Dietzschold B. Inhibition of immune responses against rabies virus by monoclonal antibodies directed against rabies virus antigens. *Vaccine*. 1992; 10 (11): 754–760.
714. Seamer J.H., Boulter E.A., Zlotnik I. Delayed onset of encephalitis in mice passively immunized against Semliki Forest virus. *Brit. J. Exp. Pathol.* 1971; 52 (4): 408–414.
715. Secher T., Guilleminault L., Reckampe K., Amanam I., Plantier L., Heuzé-Vourc N. Therapeutic antibodies: A new era in the treatment of respiratory diseases? *Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 189: 149–172. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.003>.
716. Sedenkova K.N., Dueva E.V., Averina E.B., Grishin Y.K. [et al.]. Synthesis and assessment of 4-aminotetrahydroquinazoline derivatives as tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* 2015. 13 (11), 3406–3415. <https://doi.org/10.1039/c4ob02649g>.
717. Seiler P., Bründler M.A., Zimmermann C., Weibel D., Bruns M., Hengartner H., Zinkernagel R.M. Induction of protective cytotoxic T cell responses in the presence of high titers of virus-neutralizing antibodies: implications for passive and active immunization. *J. Exp. Med.* 1998; 187(4): 649–654.

718. Shen Ch., Wang Zh., Zhao F., et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020; 323 (16): 1582–1589. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983>. DOI:10.1001/jama.2020.4783.

719. Shimoni Z., Niven M.J., Pitlick S., Bulvik S. Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7 (4): 759.

720. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N., Raoult D. “Candidatus *Rickettsia tarasevichiae*” in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 990 (1): 162–172.

721. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N., Tankibaev M., Tarasevich I., Raoult D. Detection of *Rickettsia* Closely Related to *Rickettsia aeschlimannii*, «*Rickettsia heilongjiangensis*», *Rickettsia* sp. Strain RpA4, and *Ehrlichia muris* in Ticks Collected in Russia and Kazakhstan. *J. Clin. microbiol.* 2004; 42 (5): 2221–2223.

722. Shpynov S.N., Raoult D., Fournier P.-E., Rudakov N.V., Matushenko A.A., Tochov Y., Tarasevich I.V. Detection of *rickettsia aeschlimannii* in *Hyalomma marginatum* ticks in Western Russia. *Clinical Microbiology&Infection.* 2009; 15 (suppl. 2): 315–316.

723. Simoes E.A.F., Bont L., Manzoni P. [et al.]. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther.* 2018; 7 (1): 87–120. <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0188-z>.

724. Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Ivanova M.V., Skripchenko E.Y., Pulman N.F., Vilnits A.A. P. 63–2804: Chemoprophylaxis of tick-borne encephalitis in children. *European pediatric neurology.* 2015; 19 (S1): S111–112. DOI: 10.1016 / S1090-3798 (15) 30376-7.

725. Slifka M.K., Amanna I.J. Plotkin's Vaccines. 7-th ed. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. Passive Immunization. p. 84–95e10.

726. Sloan S.E., Hanlon C., Weldon W., Niezgoda M., Blanton J., Self J., Rowley K.J., Mandell R.B., Babcock G.J., Thomas W.D. Jr., Rupprecht C.E., Ambrosino D.M. Identification and characterization of a human monoclonal antibody that potently neutralizes a broad panel of rabies virus isolates. *Vaccine.* 2007; 25 (15): 2800–2810.

727. Smith T.J., Chase E.S., Schmidt T.J., Olson N.H., Baker T.S. Neutralizing antibody to human rhinovirus 14 penetrates the receptor-binding canyon. *Nature.* 1996; 383 (6598): 350–354.

728. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 2019; 10 (1): 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.08.003>.

729. Stiasny K., Holzmann H., Heinz F.X. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine.* 2009; 27 (50): 7021–7026. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.069>.

730. Stiehm E.R., Mofenson L., Zolla-Pazner S., Jackson B., Martin N.L., Ammann A.J. Summary of the workshop on passive immunotherapy in the prevention and treatment of HIV infection. The Passive Antibody Workshop Participants. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1995; 75 (1): 84–93.

731. Strand M., Islam K., Edlund K., Oberg C.T., Allard A., Bergstrom T., Mei Y.F., Elofsson M., Wadell G. 2-[4,5-Difluoro-2-(2-fluorobenzoylamino)-benzoylamino]benzoic acid, an antiviral compound with activity against acyclovir-resistant isolates of herpes simplex virus types 1 and 2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 5735–5743. DOI: 10.1128 / AAC.01072-12
732. Sullivan N., Yang Z.Y., Nabel G.J. Ebola virus pathogenesis: implications for vaccines and therapies. *J. Virol.* 2003; 77(18): 9733–9737.
733. Sykes R.A., Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. 2017; 39 (1): 74–81. DOI:10.1093/pubmed/fdw017.
734. Ter Meulen J., van den Brink E.N., Poon L.L., Marissen W.E., Leung C.S., Cox F., Cheung C.Y., Bakker A.Q., Bogaards J.A., van Deventer E., Preiser W., Doerr H.W., Chow V.T., de Kruif J., Peiris J.S., Goudsmit J. Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: synergy and coverage of escape mutants. *PLoS Med.* 2006; 3 (7): e237.
735. Ternovoi VA, Ivanisenko V.A., Netesov S.V. [et al.]. Tick-borne encephalitis with hemorrhagic syndrome, Novosibirsk region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9 (6):743–746. DOI: 10.3201/eid0906.030007.
736. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998; 102 (3 Pt 1): 531–537.
737. Tick-borne encephalitis [Electronic resource]. National Travel Health Network and Center; March 2008 [cited 01.01.2019]. Available from: <http://www.nathnac.org/travel/factsheets/tickborneencephalitis.htm>
738. Tiecks F., Pfister H.W., Ray C.G. *NeuroCritical care.* Hacke W., eds. Heidelberg; 1994. Other viral infections. P. 468–492.
739. Tolstrup A.B., Frandsen T.P., Bregenholt S. Development of recombinant human polyclonal antibodies for the treatment of complex human diseases. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2006; 6 (9): 905–912.
740. Traggiai E., Becker S., Subbarao K., Kolesnikova L., Uematsu Y., Gismondo M.R., Murphy B.R., Rappuoli R., Lanzavecchia A. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat. Med.* 2004; 10 (8): 871–875.
741. Trkola A., Kuster H., Rusert P., Joos B., Fischer M., Leemann C., Manrique A., Huber M., Rehr M., Oxenius A., Weber R., Stiegler G., Vcelar B., Katinger H., Aceto L., Günthard H.F. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat. Med.* 2005; 11 (6): 615–22.
742. Van den Brink E.N., Ter Meulen J., Cox F., Jongeneelen M.A., Thijsse A., Throsby M., Marissen W.E., Rood P.M., Bakker A.B., Gelderblom H.R., Martina B.E., Osterhaus A.D., Preiser W., Doerr H.W., de Kruif J., Goudsmit J. Molecular and Biological Characterization of Human Monoclonal Antibodies Binding to the Spike and Nucleocapsid Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J. Virol.* 2005; 79 (3): 1635–1644.
743. Vasilenko D.A., Dueva E.V., Zefirov N.A., Grishin Y.K. [et al.]. Tick-borne flavivirus reproduction inhibitors based on isoxazole core linked

with adamantine // *Bioorganic Chemistry*. 2019; 87: 629–637. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.028>.

744. Vigant F., Hollmann A., Lee J., Santos, N.C., Jung M.E., Lee B. The rigid amphipathic fusion inhibitor dUY11 acts through photosensitization of viruses. *J. Virol.* 2014. 88 (3), 1849–1853. <https://doi.org/10.1128/JVI.02907-13>.

745. Vene S., Haglund M., Lundkvist A. [et al.]. Study of the serological response after vaccination against tick-borne encephalitis in Sweden. *Vaccine*. 2007; 25 (2): 366–372. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.026>

746. Waldvogel K., Bossart W., Huisman T., Boltshauser E., Nadal D. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. *Eur. J. Pediatr.* 1996; 155 (9): 775–779.

747. Walker D.H., Dumler J.S. Emergence of ehrlichioses as human health problems. *Emerg. Infect. Dis.* 1996; 2(1): 18–29.

748. Webb H.E., Wight D.G., Platt G.S., Smith C.E. Langat virus encephalitis in mice. 1. The effect of the administration of specific antiserum. *J Hyg (Lond)*. 1968; 66 (3): 343–354.

749. Weinberger B., Keller M., Fischer K.H. [et al.]. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50–90 years. *Vaccine*. 2010; 28 (20): 3511–3515. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.024>.

750. Werme K., Wigerius M., Johansson M. Tick-borne encephalitis virus NS5 associates with membrane protein scribble and impairs interferon-stimulated JAK-STAT signalling. *Cell Microbiol.* 2008; 10 (3): 696–712.

751. Whitman W.B. eds. *Bergey's Manual of Archaea and Bacteria*. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2015.

752. WHO recommendations on rabies postexposure treatment and the correct technique. 1. Guide for rabies post-exposure treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997. P. 1–10.

753. WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Weekly Epidemiology Record*. 2011; 86 (24): 241–256. <https://www.who.int/wer/2011/wer8624.pdf?ua=1>

754. Wiedermann U. Tick borne encephalitis TBE — Vaccination in non-endemic countries. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2010; 8: 251–256. DOI: 10.1016/j.tmaid.2010.05.007.

755. Wilde H., Sirikawin S., Sabcharoen A., Kingnate D., Tantawichien T., Harischandra P.A., Chaiyabutr N., de Silva D.G., Fernando L., Liyanage J.B., Sitprija V. Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22 (2): 228–232.

756. Wittermann C., Petri E., Zent O. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in children 5 years after first booster vaccination with Encepur Children. *Vaccine*. 2009a; 27 (10): 1585–1588. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.12.057>.

757. Wittermann C., Schondorf I., Gniel D. Antibody response following administration of two paediatric tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine*. 2009b; 27 (10): 1661–1666. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.10.003>.

758. Zavadska D., Anca I., André F., Bakir M., Chlibek R., Cižman M., [et al.]. Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013; 9: 362–374. DOI: 10.4161/hv.22766.
759. Zeitlin L., Whaley K.J., Olinger G.G. [et al.]. Antibody therapeutics for Ebola virus disease. *Current Opinion in Virology*. 2016; 17: 45–49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2016.01.006>.
760. Zhang J.Z., Fan M.Y., Yu X.J., Raoult D. Phylogenetic analysis of the Chinese Rickettsia isolate BJ-90. *Emerg. Infect. Dis.* 2000; 6 (4): 432–433.
761. Zhao Y., Wang Ch., Qiu B., Li Ch., Wang H. [et al.]. Passive immunotherapy for Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infection with equine immunoglobulin or immunoglobulin fragments in a mouse model. *Antiviral Research*. 2017; 137: 125–130.
762. Zhu Z., Dimitrov A.S., Bossart K.N., Crameri G., Bishop K.A., Choudhry V., Mungall B.A., Feng Y.R., Choudhary A., Zhang M.Y., Feng Y., Wang L.F., Xiao X., Eaton B.T., Broder C.C., Dimitrov D.S. Potent neutralization of Hendra and Nipah viruses by human monoclonal antibodies. *J. Virol.* 2006; 80 (2): 891–899.
763. Zikos P., Van Lint M.T., Lamparelli T., Gualandi F., Occhini D., Mordini N., Berisso G., Bregante S., Bacigalupo A. A randomized trial of high dose polyvalent intravenous immunoglobulin (HD IgG) vs. cytomegalovirus (CMV) hyperimmune IgG in allogeneic hemopoietic stem cell transplants (HSCT). *Haematologica*. 1998; 83 (2): 132–137.
764. Zlomy M., Haberlandt E., Brunner J., Dozcy L., Rostasy K. Tick-borne encephalitis in a child with previous history of completed primary vaccination. *Pediatrics International*. 2016; 58 (1): 56–58.
765. Zlontnik I., Grant D.P., Carter G.B. Experimental infection of monkeys with viruses of tick-borne encephalitis complexes: degenerative cerebellar lesions following inapparent clinical encephalitis. *Brit. J. Exp. Pathol.* 1976; 57 (2): 200–210.

Научное издание

Пеньевская Наталья Александровна
Рудаков Николай Викторович

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ
КЛЕЩЕВЫХ ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ:
ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

Печатается в авторской редакции
Фото на обложке В.В. Якименко
Компьютерная верстка М. Герасимовой

Подписано к печати 26.11.2020. Формат 60x84/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Печать оперативная.
Усл.-печ. л. 24,18. Уч.-изд. л. 24,48. Тираж 500. Заказ 145.
Издательский центр «Омский научный вестник»
Тел.: 8-905-921-98-22. E-mail: evga-18@mail.ru
Отпечатано в ООО Полиграфический центр «КАН»
Г. Омск, ул. Красный Путь, 30