

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.831-002-022:578.833.26]-085.371

Погодина В.В.¹, Щербинина М.С.¹, Бочкова Н.Г.¹, Безрукова Е.Г.¹, Наумов Е.И.², Снигур Т.А.², Левина Л.С.¹**ВАКЦИНОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**¹ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе; ²Алданская центральная районная больница, 678900, Республика Саха (Якутия), 678900, г. Алдан, ул. Комарова, 27

Хронический клещевой энцефалит (ХКЭ) является тяжелой формой заболевания, приводящей к пожизненной инвалидизации и летальному исходу. Большинство случаев ХКЭ вызваны сибирским подтипом вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), доминирующим в РФ. Патогенез ХКЭ связан с персистенцией ВКЭ в ЦНС и органах системы иммунитета. Специфическая вакцинация с использованием инактивированных цельновирионных вакцин препятствует иммуносупрессии, приводящей к активации персистирующего ВКЭ. В статье приведены различные схемы вакцинации ХКЭ. Изучена динамика гуморального иммунитета при ХКЭ, вызванном сибирским подтипом ВКЭ. В ранние сроки и при ремиссии выявляются антитела к данному подтипу. Вакцинация повышает уровень иммунитета ко всем подтипам ВКЭ, замедляет прогрессирование болезни. При серонегативном статусе больного вакцинация неэффективна: из ЦНС умершего пациента изолирован высоковирулентный штамм Заусаев. Обсуждаются механизмы напряженного иммунитета через 30–32 года после вакцинации, а также преимущества вакцинации перед лечением ХКЭ специфическим иммуноглобулином.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; хронический клещевой энцефалит; сибирский подтип вируса клещевого энцефалита; персистенция; вакцинация; иммунитет; антитела.

V.V. Pogodina¹, M.S. Szherbinina¹, N.G. Bochkova¹, E.G. Bezrukova¹, E.I. Naumov², T.A. Snigur², L.S. Levina¹.

VACCINE THERAPY OF CHRONIC TICK-BORNE ENCEPHALITIS

¹ Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitis of Russian academy of medical sciences, 142782, Moscow, Russia;² Aldan central hospital, 678900 Republic Saha (Yakutia), Aldan, Russia.

Chronic tick-borne encephalitis (CTBE) is a severe form of the disease, leading to permanent disability and death. Most cases of CTBE caused Siberian subtype of a virus of tick-borne encephalitis virus (TBEV), dominant in the Russian Federation. The pathogenesis of CTBE associated with persistence of TBEV in the central nervous system and the organs of the immune system. Specific vaccine therapy with using of inactivated full-virion vaccines prevents immunosuppression, leading to activation of persisting tick-borne encephalitis. The article describes various schemes of CTBE vaccination. Dynamics of humoral immunity in CTBE caused by Siberian subtype of TBEV. In the early stages and during remission antibodies against this subtype are detected. Vaccine therapy increases the level of immunity to all subtypes of TBEV, slowing the progression of the disease. In seronegative status of the patient vaccine therapy is not effective: from the central nervous system of a deceased patient severe strain «Zausaev» was isolated. Mechanisms of high immunity after 30–32 years after vaccinating therapy and advantages of vaccine therapy compared with treatment of CTBE using specific immunoglobulin are discussed.

Key words: tick-borne encephalitis; chronic tick-borne encephalitis; Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus; persistence; vaccine therapy; immune system; antibodies.

Специфическая вакцинация хронических инфекций, связанных с вирусной персистенцией, широко используется при герпетических инфекциях как иммунокорректирующее средство [1]. В основе хронического клещевого энцефалита – КЭ (ХКЭ) лежат пожизненная персистенция вируса и иммунопатологические механизмы [2–5]. Хронические формы составляют в среднем 4,5% больных КЭ с вариациями по годам и регионам от 1–5 до 8–12%. Наиболее часты амиотрофические, энцефалополиомиелитические, смешанные формы ХКЭ, реже – синдром кожевниковской эпилепсии [6, 7]. По времени развития прогрессивности выделяют инициально прогрессивные, ранние, поздние и спонтанные (первично прогрессивные) формы [6, 7].

Вакцинация ХКЭ предложена как этиотропное и стимулирующее иммунитет средство [2]. Ис-

пользовались 3 поколения инактивированных цельновирионных вакцин в соответствии с периодом их разработки и внедрения: до 60-х годов XX века – “мозговая” из ткани мозга белых мышей, инфицированных ВКЭ; до 1979–1980 гг. – культуральная сорбированная вакцина, затем и до настоящего времени – культуральные очищенные концентрированные вакцины [8]. В табл. 1 приведены схемы вакцинации, различающиеся по числу курсов, дозам, интервалам [2, 7, 9–11]. В схемах К.Г. Уманского и др. [9] и Р.А. Мейеровой [10] сочетаются специфическая и неспецифическая вакцинация.

Имунология ХКЭ у больных изучена по показателям гуморального иммунитета. Замедленное развитие тяжелой неврологической симптоматики, прогрессирование болезни происходят на фоне дизиммуноглобулинемии при непропорционально интенсивном синтезе антител класса М, длительной их циркуляции, задержке переключения на синтез IgG [5, 6, 12]. По-видимому, предшественниками хронизации КЭ могут быть изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, дисбаланс популяционного и субпопу-

Для корреспонденции (correspondens to): Погодина Ванда Вацлавовна, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. клещевого энцефалита и др. вирусных энцефалитов, e-mail: pogodina_v_v@mail.ru

Схемы вакцинотерапии при прогрессивных формах клещевого энцефалита

Автор	Курсы (доза, интервалы)			Дополнения
	1-й курс	2-й курс	3-й курс	
Шаповал А.Н., 1978 [2]	0,5–1 мл подкожно 3-кратно через 5 дней	Через 4–5 нед: 1 мл 3-кратно через 3 дня	Через 5 мес: 1 мл 3-кратно через 1 день	
Уманский К.Г. и соавт., 1981 [9]	1 мл подкожно 3-кратно через 10 дней	Через 6 мес: 1 мл подкожно 3-кратно через 10 дней	Всего от 1 до 4 курсов	1. Преднизолон 0,5–1 мг на 1 кг массы тела 10 дней с последующим снижением дозы 2. Моновакцина против полиомиелита II типа per os 10 капель 2-кратно с интервалом 14 дней
Мейерова Р.А., 1992 [10]	0,5–1 мл 3-кратно через 5 дней	Через 1 мес: 3-кратно через 3 дня	Через 5 мес: 1 мл 3-кратно через 1 день	При полиомиелитической форме: 1. Полиовакцина 3 драже в сутки 3 дня подряд, 3 курса с интервалом 5 дней 2. Энтеровирусная вакцина per os 2 раза с интервалом 28 дней
Волкова Л.И. и соавт. [11]	0,25 мл 3-кратно через 5 дней	Через 5 нед: 0,25 мл 3-кратно через 3 дня	Через 5 мес: 0,25 мл 3-кратно через 1 день	
Иерусалимский А.П., 2011 [7]	0,5–1 мл подкожно 3-кратно, интервал 5 дней	Через 4–5 нед: 1 мл 3-кратно, интервал 3 дня	Через 4 мес: 1 мл 3-кратно через день	

ляционной спектров лимфоцитов, иммуносупрессия, связанная с воздействием вируса на тимус, суперпродукция провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО α при дефиците ИФН- α и ИФН- γ [14].

На современном этапе основным методом оценки гуморального иммунитета у больных КЭ, включая ХКЭ, является иммуноферментный анализ (ИФА) с диагностикумами, созданными на основе штаммов дальневосточного подтипа ВКЭ, так же как и вакцины, используемые для вакцинотерапии. Между тем иммунотипирование и генотипирование штаммов, выделенных от больных ХКЭ, показало, что большинство из них принадлежит к сибирскому подтипу ВКЭ, доминирующему на территории РФ [3, 15, 16]. Динамика иммунитета при ХКЭ, связанном с заражением сибирским подтипом ВКЭ, не изучена. Не исследован иммунный ответ на вакцинотерапию ХКЭ в отношении напряженности, направленности к различным подтипам ВКЭ. Изучению этих вопросов посвящена настоящая статья.

Материалы и методы

В работе использованы коммерческие диагностикумы КЭ сухие для реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и реакции связывания компонента (РСК) производства ФГУП НПО “Микроген” (Томск), а также для иммуноферментного анализа (ИФА: Векто-ВКЭ IgM и Векто-ВКЭ IgG и для детекции антигена ВКЭ – Векто-ВКЭ-антиген производства “Вектор-Бест”, Новосибирск.

Определение индекса avidности IgG проводили при обработке исследуемых сывороток раствором 8М мочевины в течение 15 минут. Индекс avidности более 50% свидетельствовал о высокой avidности сыворотки.

Кроме стандартных диагностикумов использовали экспериментально приготовленные антигены из

штаммов трех серотипов (подтипов) ВКЭ: штамма Софьин (AV062064-Sofin) дальневосточного подтипа, штамма 256 (AF1014-256) европейского подтипа и штамма Айна (AF091006Aina) сибирского подтипа ВКЭ. Те же штаммы, а также штаммы 592 и Chelyabinsk-A-12 сибирского подтипа использовали при проведении реакции нейтрализации.

Методы изготовления антигенов для РТГА и реакции диффузионной преципитации в агаре (РДПА) и проведение реакций описаны ранее [3, 15, 17]. Реакцию нейтрализации (РН) ставили в двух вариантах: путем титрования вируса в смеси с нормальной и исследуемой сывороткой, заражая в мозг белых мышей массой 6–7 г, или путем заражения культуры клеток СПЭВ с детекцией цитопатогенного действия. По разнице титров вируса в контроле и в смеси с исследуемой сывороткой определяли индекс нейтрализации, выраженный в lg ИН.

Генотипирование штамма № 592, изолированного Н.Н. Краминской и соавт. [18] в 1967 г., было проведено ретроспективно в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора методами ПЦР с генотип-специфическими зондами с гибридизационно-флюоресцентной детекцией и секвенированием последовательности гена Е, как описано Л.С. Карань и соавт. [19].

Материалом для исследований служили сыворотки крови пациентов, забор которых проводился в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека”.

Для пассажей штаммов ВКЭ и опытов нейтрализации использовано 850 белых мышей массой 6–8 г. Опыты *in vivo* выполнены с разрешения этического комитета ФГБУ “Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова” РАМН.

Динамика иммунитета к различным серотипам (подтипам) ВКЭ у больного А.

День болезни	Материал	Метод	Антитела к подтипам ВКЭ, штамм		
			сибирский (Айна)	дальневосточный (Софьин)	европейский (256)
5-й	Сыворотка крови	РТГА	НИ	0	НИ
19-й	Сыворотка крови	РТГА	80	0	0
73-й	Сыворотка крови	РТГА	320	40	40
		РДПА	32	4–8	4
		РСК	64	32	16–32
		РН	3,8	1,9	НИ
115-й	Сыворотка крови	РТГА	40	0	0
		РДПА	16–32	2	0
		РСК	16	0	0
120-й	Сыворотка крови	РТГА	20	0	0
		РН	2,7	1,8	НИ
120-й	Ликвор	РТГА	0	0	0
		РН	2,7	0,3	НИ
170-й	Сыворотка крови	РТГА	40-й	0	0
	Лейкоциты крови	Ингибиция, % миграции	40,5	27	12,7
250-й	Сыворотка крови	РТГА	40	0	0

Примечание. НИ – не исследовали.

Результаты и обсуждение

Описаны 4 случая различных клинических форм ХКЭ. Динамика гуморального иммунитета изучена в раннем прогрессивном периоде на фоне лечения больного преднизолоном (случай 1), на 4–7-м году развития ХКЭ при проведении специфической и неспецифической вакцинотерапии (случай 2) и при проведении вакцинотерапии через 10 и 16 лет (случаи 3 и 4).

Динамика гуморального иммунитета при ХКЭ, вызванном сибирским подтипом ВКЭ

Случай 1. Больной А., 26 лет, житель Подмосковья, был однократно привит против КЭ перед выездом на сезонные работы в Иркутскую область. Через 2 мес после вакцинации заболел КЭ, полиомиелитической формой. В эпидемическом анамнезе – укус клеща. В неврологическом отделении Иркутской областной больницы находился около 2 мес. На фоне постоянного субфебрилитета нарастала неврологическая симптоматика. Слабели мышцы шеи и плечевого пояса, развивались атрофии мышц плечелопаточной группы, появились фасцикуляции. Через 2,5 мес больной поступил в клинику Института полиомиелита и вирусных энцефалитов с диагнозом: клещевой энцефалит, спинальная амиотрофия. В комплексе лечебных средств был использован преднизолон по схеме К.Г. Уманского [9]. При повторных курсах лечения отмечена стабилизация заболевания.

Нами проведено многократное серологическое обследование больного в течение 8,5 мес (табл. 2). В 1-й и 2-й сыворотках крови, взятых на 5-й и 19-й

день болезни, отсутствовали антитела к вакцинному штамму дальневосточного подтипа, что свидетельствует о неэффективности однократной вакцинации. В то же время на 19-й день болезни выявлены антитела к штамму Айна сибирского подтипа. На 73-й день отмечена 4-кратная сероконверсия антигемагглютининов к данному подтипу, а также появление во всех реакциях (РТГА, РСК, РДПА, РН) положительных результатов с антигенами штаммов дальневосточного и европейского подтипов ВКЭ. Пик иммунного ответа приходится на срок 2,5 мес от начала заболевания при прогрессировании процесса. Позднее уровень иммунитета снизился, сыворотки реагировали только или преимущественно со штаммом сибирского подтипа, что проявлялось также в реакции ингибиции миграции лейкоцитов крови. Стабилизация гуморального иммунитета на невысоком уровне (титр в РТГА 1:20–1:40) и отсутствие антител в ликворе соответствовали состоянию стабилизации ХКЭ.

Иммунный ответ при специфической и неспецифической вакцинотерапии ХКЭ

Случай 2. Больной З. заразился и заболел КЭ в Красноярском крае. В клинику Института полиомиелита и вирусных энцефалитов поступил через 4 года от начала заболевания с диагнозом: ХКЭ, прогрессивное течение, полиоэнцефаломиелитическая форма. Имелись поражения шейной мускулатуры, симптом “свислой головы”, слабость и атрофии мышц плечевого пояса.

Нами проведено серологическое обследование больного до и в процессе вакцинотерапии, всего в течение 4 лет. Специфическая и неспецифическая вакцинотерапия проводилась по схеме К.Г. Уманского

Таблица 3

Иммунный ответ на специфическую и неспецифическую вакцино-терапию ХКЭ

Вакцино-терапия	Год болезни	Даты	Титр антител в РТГА к подтипам ВКЭ		
			сибирский	дальневосточный	европейский
-	4-й	26.04–24.06, 6 сывороток	20–40	0	0
1-й курс, вакцина против КЭ 3-кратно	5-й	26.04	80	0	0
		05.05	160	160	160
		15.05	320	320	160
		30.05	320	320	160
2-й курс, вакцина против КЭ 3-кратно	6-й	20.04	80	80	40
		27.04	80	80	40
		04.05	80	80	40
		18.05	160	80	40
		30.05	160	80	40
Полио-вакцина 2-кратно	7-й	01.02	80	20	40
		22.02	80	20	20

Примечание. Указаны обратные титры антигемагглютининов.

и соавт. [9]. До начала вакцино-терапии, на 4-м году от начала болезни, в РТГА исследованы 6 сывороток крови (табл. 3). Выявлены антигемагглютинины в титре 1:20–1:40 только к сибирскому подтипу ВКЭ при отсутствии антител к дальневосточному и европейскому подтипам. Первый курс специфической вакцино-терапии проведен на 5-м году болезни. Первая доза вакцины вызвала сероконверсию к сибирскому подтипу, после 2-й дозы отмечен полиштаммовый иммунный ответ. После 3-й дозы вакцины иммунный ответ ко всем подтипам ВКЭ достиг максимума, титр 1:320–1:160. Спустя 10 мес уровень антител снизился 4-кратно. Второй курс специфической вакцино-терапии дал меньший иммунологический эффект, небольшое повышение титра антигемагглютининов

только к сибирскому подтипу ВКЭ. Через 11 мес, на 7-м году от начала заболевания, проведен курс неспецифической вакцино-терапии с использованием живой полиомиелитной вакцины II типа, не давшей повышения уровня иммунитета к ВКЭ. Выявлены антитела к полиовирусам I и III типов без появления антител к неродственным вирусам кори, паротита, простого герпеса и без стимуляции интерферогенеза [9]. Отмечен положительный клинический эффект – стабилизация ХКЭ.

Проведенные нами исследования показали, что специфическая вакцино-терапия существенно повышает напряженность иммунитета к сибирскому подтипу, сопровождается положительным иммунным ответом к другим подтипам ВКЭ, который сохраняется не менее 3 лет.

Изучение иммунитета в ранние и отдаленные сроки после специфической вакцино-терапии ХКЭ.

Случай 3 уникален по продолжительности обследования больной (47 лет от начала заболевания и свыше 30 лет после вакцино-терапии). Студентка Л., 21 год, не привитая против КЭ, в 1966 г. работала в геологоразведочной партии в Кавалеровском районе Приморского края. После многократных укусов клещей перенесла очаговую менингоэнцефалитическую форму КЭ. В дальнейшем обследовалась и лечилась в стационарах Иркутска, Ленинграда, Москвы, Якутии.

Через 2 мес после острого периода появились гиперкинез, эпилептические припадки. Осенью 1967 г. Р.А. Мейерова [10] (Иркутск) диагностировала ХКЭ, прогрессивное течение в форме полиоэнцефаломиелимита и кожевниковской эпилепсии. Н.Н. Краминская и соавт. [18] изолировали из ликвора ВКЭ, штамм № 592 на фоне присутствия в ликворе и сыворотке крови вируснейтрализующих антител в высокой концентрации (Ig ИН 3,8–4,5). В связи с неуклонным прогрессированием болезни в 1968 и 1973 гг. больная перенесла в Институте нейрохирур-

Таблица 4

Состояние гуморального иммунитета у больной Л. до вакцино-терапии и через 30–31 год

Год	Время после		Метод, показатель	Результаты к подтипам ВКЭ	
	начала болезни, годы	вакцино-терапии		сибирский	дальневосточный
1982	16	0	РН (Ig ИН)	3,2	2,0
			РТГА	20	20
1982	16	30 дней	РН (Ig ИН)	3,5/4,5	3,0
2012	46	30 лет	ИФА IgG		1:800
			ИФА IgG		1:800
			ИФА IgG		1:800
2013	47	31 год	ИФА IgM		0
			ИФА IgG		800
			ИФА IgG, индекс avidности		60%
			ИФА антиген РТГА		+
2014	48	32 года	РН (Ig ИН)	5,0	1:800

Примечание. В 1982 г. в РТГА и РН использованы антигены и штаммы Айна и 592 сибирского подтипа и штамм Софьин дальневосточного подтипа. В 2014 г. в РН использованы штаммы Chelyabinsk-A-12 сибирского подтипа.

гии им. Н.Н. Бурденко операцию на вентролатеральном ядре правого зрительного бугра без заметного эффекта. В феврале 1982 г. Л. поступает в клинику Института полиомиелита и вирусных энцефалитов. Диагноз: кожевниковская эпилепсия, тетрапарез, прогрессивное течение ХКЭ, раннее начало. Проведен 1 курс специфической вакциноотерапии в сочетании с внутривенным введением преднизолона. Отмечена стабилизация процесса в течение 10 лет. В 1992 г. стрессовые ситуации привели к обострению болезни и дальнейшему прогрессированию ХКЭ. К 2012 г. больная инвалидизирована (первая группа инвалидности), не передвигается без посторонней помощи. В 2012–2014 гг. обследовалась в районной больнице г. Алдан, республика Саха (Якутия). Заключение: хроническая форма клещевого энцефалита. Гиперкинетический синдром, кожевниковская эпилепсия с редкими генерализованными эпилептическими припадками (1–3 раза в месяц) с потерей сознания. Спастический тетрапарез, $D < S$. Адекватна, в обстановке ориентируется.

Мы исследовали сыворотки крови больной в 1982, 1983 г. и 2012–2014 гг. (табл. 4). Через 16 лет от начала заболевания (до вакциноотерапии) в стадии прогрессирования ХКЭ больная имела гуморальный иммунитет: антигемагглютинины к сибирскому и дальневосточному подтипам ВКЭ и нейтрализующие антитела более высокого уровня к сибирскому подтипу. Сыворотки крови, взятые через 46–48 лет от начала заболевания и 30–32-й гг. после вакциноотерапии при исследовании методом ИФА не содержали IgM, имели IgG в титре 1:800, которые характеризовались высокой авидностью. Титр антигемагглютининов (1:100) был выше, чем обычно наблюдается в стадии стабилизации ХКЭ. Сыворотка нейтрализовала 10^5 ТцD50 сибирского подтипа ВКЭ. В крови выявлены следы антигена ВКЭ.

Нами изучены свойства штамма 592, выделенного от пациентки Л. в 1967 г. Н.Н. Краминской и соавт. [18]. Штамм обладал высокой нейровирулентностью для белых мышей, был высоко нейроинвазивным. Генотипирование методом real-time PCR и секвенирование гена E показала принадлежность штамма к сибирскому подтипу ВКЭ.

Специфическая вакциноотерапия при первично прогрессивной форме ХКЭ

Случай 4. Данный случай относится к редким вариантам ХКЭ с первично-прогрессивным (спонтанно прогрессивным) развитием патологического процесса. Больной З., 24 года, в 1973 г. снял клеща, присосавшегося в области шеи. Экстренную серопротекцию не получал. В течение 10 лет инфекция протекала бессимптомно. Осенью 1983 г. поступил в клинику нервных болезней Томского медицинского института, где профессорами Н.Г. Жуковой и Н.И. Команденко [13] диагностирована первично-прогрессивная форма ХКЭ на основании клинической картины поражения мотонейронов шейного отдела спинного мозга. Через 1 год на фоне появления

бульбарных расстройств проведен курс специфической вакциноотерапии в сочетании с введением иммуноглобулина, рибонуклеазы, интерферона. Отмечено неуклонное прогрессирование заболевания, усиление двигательных расстройств, бульбарной симптоматики. Повторное лечение рибонуклеазой, дезоксирибонуклеазой, плазмой, гемодезом эффекта не дало. В марте 1985 г. при явлениях паралича дыхательных мышц наступил летальный исход [13].

О.А. Васильевой и соавт. [20] проведено комплексное иммунологическое и вирусологическое обследование больного и секционных материалов. В сыворотках крови и пробах ликвора, взятых в динамике, не выявлены специфические антитела к ВКЭ методами РТГА, РСК, РДПА, РН. Антитела отсутствовали и после проведения специфической вакциноотерапии. Иммунный статус характеризовался сниженным содержанием Т-лимфоцитов, повышенным уровнем IgA и IgG.

Совместно с Т.В. Фроловой и О.Б. Запускаловой [21] проведена изоляция вируса из образцов продолговатого мозга и шейного отдела спинного мозга с использованием пассажей на новорожденных белых мышцах и метода эксплантации тканей, разработанного ранее. Из продолговатого мозга изолирован штамм Заусаев, проведено изучение его свойств и морфологической картины вызываемых им изменений в ЦНС. Секвенирование последовательности полногеномного генома штамма Заусаев показало его генетическое своеобразие среди штаммов сибирского подтипа ВКЭ. В настоящее время штамм Заусаев широко известен как представитель особого кластера в азиатской группе сибирского подтипа ВКЭ [22]. В аспекте рассматриваемых проблем представляется важным развитие ХКЭ в неиммунном организме и отсутствие иммунного ответа на вакциноотерапию. В экспериментах нами установлена высокая антигенная активность данного штамма: получены гипериммунные кроличьи сыворотки, высокоактивные антигены для РТГА, РДПА. Показана близость к штамму Заусаев ряда штаммов, выделенных от больных ХКЭ, включая штамм 592 (случай 3).

В литературе отсутствуют обобщенные данные по вакциноотерапии ХКЭ, включая анализ ранних и современных схем лечения, особенности иммунного ответа при заражении сибирским подтипом ВКЭ, доминирующим в РФ, а также изучение длительности вакцинального иммунитета у больных ХКЭ.

Определены особенности гуморального иммунитета у больных ХКЭ при заражении сибирским подтипом ВКЭ. В ранние сроки болезни и при ремиссии в РТГА, РСК, РДПА, РН выявляются антитела только к сибирскому подтипу ВКЭ. При прогрессировании ХКЭ развивается полиштаммовый иммунный ответ к сибирскому, дальневосточному и европейскому подтипам ВКЭ, который определяется также диагностикумами для ИФА, производимыми из штаммов дальневосточного подтипа. Специфическая вакциноотерапия стимулирует полиштаммо-

вый иммунный ответ, который сохраняется не менее 3 лет. Наши данные подтверждаются наблюдениями А.П. Иерусалимского [7]. У больного кожевниковской эпилепсией после трех курсов вакцинотерапии IgG сохранялись 3,5 года в титре 1:400–1:800 на фоне стабилизации заболевания.

Предельные сроки сохранения вакцинального иммунитета у больных ХКЭ требуют уточнения. У здорового троекратно привитого населения через 6–9 лет антитела (IgG) выявляются в 75% сывороток, при этом в 45,5% титр IgG низкий – 1:100, у 20,4% \geq 1:800. Через 11 и 15 лет иммунных привитых не выявлено [23]. В свете этих данных трудно объяснить напряженный иммунитет с высокой avidностью антител через 30–32 года после вакцинотерапии (случай 3). Наиболее вероятен механизм повторных антигенных стимулов при активации персистирующего ВКЭ. Экспериментально показано, что штаммы сибирского подтипа ВКЭ длительно персистируют в организме обезьян и сирийских хомяков при профилактической вакцинации и вакцинотерапии [21], при этом происходят обусловленная внешними факторами или спонтанная активация персистирующего вируса, который проявляет высокую антигенную активность, как, например, вариант В-383 персистирующего штамма Васильченко.

В отдельных случаях вакцинопрофилактика ХКЭ неэффективна, как у серонегативного больного (случай 4). Причиной серонегативности может быть инфицирование так называемыми антигенно-дефектными штаммами ВКЭ, лишенными гемагглютинирующей активности. Такие штаммы, выделенные нами из клещей в Ярославской области, были изучены молекулярно-биологическими методами, выявившими мутации в гене белка E [24]. Однако штамм Заусаев, изолированный от описанного серонегативного больного (случай 4), не имел соответствующих мутаций в гене E. В экспериментах мы показали высокую антигенную активность штамма Заусаев: получены гипериммунные кроличьи сыворотки, антигены для РТГА и РДПА. Таким образом, серонегативность больного связана с особенностями его иммунной системы.

Включение в схему вакцинотерапии ХКЭ иммунизации живой полиомиелитной вакциной [9, 10], по нашим данным, неэффективно. В настоящее время для вакцинотерапии ХКЭ используются схемы, описанные Л.И. Волковой и соавт. [11] и А.П. Иерусалимским [7].

В лечении больных ХКЭ используется специфический иммуноглобулин, иногда в сочетании с вакцинотерапией [7, 13]. Сравнение этих двух препаратов и методов лечения свидетельствует в пользу вакцинотерапии. Преимуществами являются длительность иммунологического эффекта, его политиповой характер, что особенно важно при заражении сибирским подтипом ВКЭ. При введении специфического иммуноглобулина на фоне предшествующей вакцинации наблюдаются случаи отягощения течения болезни вплоть до летального исхода [25].

Механизм этого явления может быть связан с феноменом антителозависимого усиления инфекции.

Наиболее целесообразным представляется сочетание вакцинотерапии ХКЭ не с применением иммуноглобулина, а с введением иммуномодуляторов.

Выводы

1. При ХКЭ, вызванном сибирским подтипом ВКЭ, первоначально развивается иммунный ответ к данному подтипу, затем при прогрессировании болезни иммунитет приобретает полиштаммовый характер к разным подтипам ВКЭ, что выявляется методами РТГА, РСК, РДПА, РИ с антигенами штаммов соответствующих подтипов.

2. При положительных результатах ИФА, полученных с диагностикомом из штамма дальневосточного подтипа ВКЭ, титр IgG 1:800 в крови больного ХКЭ соответствует способности сыворотки нейтрализовать 10^5 ТсD₅₀ сибирского подтипа ВКЭ.

3. Специфическая вакцинотерапия больных ХКЭ стимулирует политиповой иммунный ответ, который сохраняется не менее трех лет. При серонегативном статусе больного вакцинотерапия неэффективна.

4. Преимущество специфической вакцинотерапии перед лечением больных ХКЭ специфическим иммуноглобулином состоит в длительности и политиповой характере иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Махмудов Ф.Р., Сергеев О.В. Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях. Вопросы вирусологии. 2014; 1: 5–11.
2. Шаповал А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита. Л.; 1976.
3. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986.
4. Семенов В.Ф., Гаврилов В.И. Иммунопатология при вирусных инфекциях. М.; 1976.
5. Кветкова Э.А. Иммуногенез и морфогенез инфекционного и вакцинального процессов при клещевом энцефалите. Омск; 2004.
6. Волкова Л.И. Клинические варианты и особенности течения хронического клещевого энцефалита на Среднем Урале. В кн.: Медицинская вирусология. М.; 2009; т. 26: 57–72.
7. Иерусалимский А.П. Прогрессирующие формы клещевого энцефалита. Новосибирск: Наука; 2011.
8. Воробьева М.С., Меркулов В.А., Ладьяженская И.П., Рукавишников А.В., Шевков 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.
9. Уманский К.Г., Шишов А.С., Деконенко Е.П., Ашмарина Е.Е., Андреева Л.С., Киктенко А.В. и др. Иммунотерапия некоторых острых и хронических форм нейроинфекций (клещевой энцефалит, рассеянный склероз, рассеянный энцефаломиелит). Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1981; 81 (2): 10–6.
10. Мейерова Р.А. Хронические формы клещевого энцефалита в Приангарье. Иркутск; 1992.
11. Волкова Л.И., Романенко В.В., Струин Н.Л., Прохорова О.Г., Федорова Т.Т. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита. Методические указания. Екатеринбург; 2004.

12. Черницына Л.О. Клещевой энцефалит: гуморальный иммунный ответ при различных формах и вариантах течения нейроринфекции. Бюллетень СО РАМН. 2008; 6: 52–60.
13. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплека Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области. Томск; 2002.
14. Стенько Е.А., Ратникова Л.И., Ермакова Н.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при инфицировании вирусом семейства Flaviviridae. Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2013; 2: 138–44.
15. Pogodina V.V., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Levina L.S., Gerasimov S.G., Malenko G.V. et al. Актуальные проблемы клещевого энцефалита. Москва, 2013. Siberian subtype of TBE virus dominating in Russia. Distribution and pathogenicity. Medical virology. 2013; XXVII (1): 36.
16. Безрукова (Гамова) Е.Г., Погодина В.В., Левина Л.С., Карань Л.С., Маленко Г.В. Изучение штаммов вируса клещевого энцефалита различных генотипов, выделенных от больных с хроническим течением болезни. Медицина в Кузбассе. 2008; 5: 21–8.
17. Rubin S.Y., Chumakov M.P. New data on the antigenic types of tick-borne encephalitis (TBE) viruses. In: Arboviruses in the Mediterranean Countries. Stuttgart; New York; 1980: 231–6.
18. Краминская Н.Н., Живолыпина Р.Р., Мейерова Р.А. Опыт вирусологического изучения гиперкинетических форм клещевого энцефалита с прогрессивным течением. М.; 1972: 224–5.
19. Карань Л.С., Браславская С.И., Мязин А.Е. Развитие методов детекции и генотипирования вируса клещевого энцефалита на основе амплификационных технологий. Вопросы вирусологии. 2007; 6: 17–21.
20. Васильева О.А., Погодина В.В., Федорова И.М., Савицкий Б.В. Клинико-иммунологическое и вирусологическое исследование случая первично-прогрессивной формы клещевого энцефалита. Клещевой энцефалит: Труды Института им. Пастера. Л.; 1989; т. 65: 71–7.
21. Левина Л.С., Погодина В.В. Персистенция вируса клещевого энцефалита в вакцинированном организме. Вопросы вирусологии. 1988; 4: 485–90.
22. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I., Armesto M., Yuner S.L., Frolova M.P. et al. Characterization of a Siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis. J. Virol. 2003; 77 (1): 25–36.
23. 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. В кн.: Молекулярная диагностика. 2014. М.; 2014; т. 1: 501–2.
24. Khasnatinov M.A., Ustanikova K., Frolova T.V., Pogodina V.V., Bochkova N.G., Levina L.S. et al. Non-hemagglutinating Flaviviruses: molecular mechanisms for the emergence of new strains via adaptation to European ticks. Plos One. 2009; 4 (10): e 7295.
25. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М., Травина Н.С., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. Вопросы вирусологии. 2013; 2: 33–7.
6. Volkova L.I. Clinical variants and development of chronic tick-borne encephalitis in Middle Ural. Jn: Medical Virology. Moscow; 2009; vol. 26: 57–72. (in Russian)
7. Ierusalimsky A.P. Progressive Forms of Tick-borne Encephalitis. Novosibirsk; 2011. (in Russian)
8. Vorobieva M.S., Merculov V.A., Ladyzhenskaya I.P., Rukavishnikov A.V., Shevtsov V.A. History of creation and quality evaluation of modern tick-borne encephalitis vaccines of domestic and foreign production. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. 2013; 3: 40–4. (in Russian)
9. Umanskiy K.G., Shishov A.S., Dekonenko E.P., Ashmarina E.E., Andreeva L.S., Kiktenko A.V. et al. Immunotherapy of some acute and chronic forms of neuroinfections (tick-borne encephalitis, multiple sclerosis, disseminated encephalomyelitis). Zhurnal neuropatologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 1981; 81 (2): 10–6. (in Russian)
10. Meterova R.A. Chronic Forms of Tick-borne Encephalitis in Angara Region. Irkutsk. 1992. (in Russian)
11. Volkova L.I., Romanenko V.V., Struin N.L., Prokhorova O.G., Fedorova T.T. Epidemiology, Etiology, Clinic, Diagnostics, Treatment and Prevention of Tick-borne Encephalitis. Methodical Recommendations. Ekaterinburg; 2004. (in Russian)
12. Chernitsyna L.O. Tick-borne encephalitis: humoral immune response in different forms and variants of neuroinfection course. Byulleten' SO RAMS. 2008; 134 (6): 52–60. (in Russian)
13. Zhukova N.G., Komandenko N.I., Podoplekina L.E. Tick-borne Encephalitis in the Tomsk Region. Tomsk, 2002. (in Russian)
14. Steriko E.A., Ratnikova L.I., Ermakova N.V. The Cellular and humoral immunity when infected with Flaviviridae virus. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Ural'sky region. News of higher education institutions. Ural region. 2013; 2: 138–144. (in Russian)
15. Pogodina V.V., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Levina L.S., Gerasimov S.G., Malenko G.V. et al. Siberian subtype of TBE virus dominating in Russia. Distribution and pathogenicity. Medical virology. 2013; 27 (1): 36. (in Russian)
16. Bezrukova (Jamova) E.G., Pogodina V.V., Levina L.S., Karan' L.S., Malenko G.V. Studies of TBE virus strains of different genotypes isolated from patients with chronic illness. Meditsina v Kuzbasse. 2008; 5: 21–8. (in Russian)
17. Rubin S.Y., Chumakov M.P. New data on the antigenic types of tick-borne encephalitis (TBE) virus. In: Arboviruses in the Mediterranean Countries. Stuttgart; New York; 1980: 231–6.
18. Kraminskaya N.N., Zhivolypina R.R., Mererova R.A. Virologic Studies of Hyperkinetic Forms of Tick-borne Encephalitis Progressive Course. Moscow; 1972: 224–5. (in Russian)
19. Karan L.S., Braslavskaya S.I., Myazin A.E. The development of methods for tick-borne encephalitis virus detection and genotyping based on amplification technologies. Voprosy virusologii. 2007; 6: 17–21. (in Russian)
20. Vasilieva O.A., Pogodina V.V., Fedorova I.M., Savitskiy B.V. Clinical, immunological and virological studies of the case of tick-borne encephalitis primary progressive form. Tick-borne Encephalitis: Jn: Works of Pasteur. Leningrad; 1989; vol. 65: 71–7. (in Russian)
21. Levina L.S., Pogodina V.V. Persistence of tick-borne encephalitis virus in vaccinated organism. Voprosy virusologii. 1988; 4: 485–90. (in Russian)
22. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I., Armesto M., Yuner S.L., Frolova M.P. et al. Characterization of a Siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis. J. Virol. 2003; 77 (1): 25–36.
23. Pogodina V.V., Skrynnik, S.M., Sagaidak O.A., Gerasimov S.J., Shcherbinina M.S., Rumyantseva Z.N. The structure of postvaccinal immunity to tick-borne encephalitis virus in the population in the early and long-term period. Jn: [Molekulyarnaya diagnostika. 2014]. Moscow; 2014; vol. 1: 501–502. (in Russian)
24. Khasnatinov M.A., Ustanikova K., Frolova T.V., Pogodina V.V., Bochkova N.G., Levina L.S. et al. Non-hemagglutinating Flaviviruses: molecular mechanisms for the emergence of new strains via adaptation to European ticks. Plos One. 2009; 4 (10): e 7295.

REFERENCES

1. Barinskiy I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Makhmudov F.R., Sergeev O.V. Vaccines as an approach to the immunocorrection in herpes infections. Voprosy virusologii. 2014; 1: 5–11. (in Russian)
2. Shapoval A.N. Chronic Forms of Tick-borne Encephalitis. Leningrad; 1976. (in Russian)
3. Pogodina V.V., Frolova T.V., Erman B.A. Chronic tick-borne encephalitis. Etiology, Immunology, Pathogenesis. Novosibirsk: Nauka, 1986. (in Russian)
4. Semenov V.F., Gavrillov V.I. Immunopathology in Viral Infections. Moscow; 1976. (in Russian)
5. Kvetkova E.A. Immunogenesis and Morphogenesis of Infectious and Vaccinating Processes in Tick-borne Encephalitis. Omsk; 2004. (in Russian)

25. Pogodina V.V., Levina L.S., Skrynnik S.M., Travina N.S., Karan' L.S., Kolyasnikova N.M. et al. Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in repeatedly vaccinated patient. *Voprosy virusologii*. 2013; 2: 33–7. (in Russian)

Поступила 21.05.14
Received 21.05.14

Сведения об авторах:

Щербинина Мария Сергеевна, аспирант, ФГБУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН, e-mail: klimova_mary@mail.ru; **Бочкова Надежда Георгиевна**, канд. мед. наук, вед. науч.

сотр. лаб. клещевого энцефалита и др. вирусных энцефалитов ФГБУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН, e-mail: bochkova.37@mail.ru; **Безрукова Екатерина Геннадьевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клещевого энцефалита и др. вирусных энцефалитов ФГБУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН, e-mail: gamovaeg@mail.ru; **Наумов Евгений Иванович**, зам. гл. врача по лечебной работе ЦРБ, г. Алдан, e-mail: nau511@mail.ru; **Снигур Татьяна Александровна**, зав. неврологическим отделением ЦРБ; **Левина Людмила Сергеевна**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клещевого энцефалита и др. вирусных энцефалитов ФГБУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.831-002-022:578.833.26]-036.1(470.316)

Герасимов С.Г.¹, Дружинина Т.А.², Карань Л.С.³, Колясникова Н.М.¹, Баранова Н.С.⁴, Левина Л.С.¹, Маленко Г.В.¹, Погодина В.В.¹, Бочкова Н.Г.¹

ОСОБЕННОСТИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ. ПРОБЛЕМА ЭВОЛЮЦИИ ИНФЕКЦИИ

¹ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва; ²Управление Роспотребнадзора в Ярославской области, Ярославль; ³ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва; ⁴ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

В эндемичном по клещевому вирусному энцефалиту (синоним клещевой энцефалит – КЭ) регионе – Ярославской области (Центральный федеральный округ России) изучены особенности эпидемиологии инфекции за 1992–2012 гг. Отмечены циклические колебания заболеваемости КЭ, отсутствие тенденции к снижению заболеваемости, ее средне-многолетний уровень составил $1,6 \pm 0,32$ на 100 тыс. населения. Преобладают лихорадочные формы – 62,2%, менингеальные составляют 16,3%, суммарная доля очаговых форм – 13,9%. Проявлением эволюции КЭ в регионе является увеличение эпидемиологической значимости антропогенно трансформированных и антропургических очагов КЭ, 81% заболевших составляют невакцинированные городские жители; высокая летальность – 4% и частота алиментарного механизма заражения КЭ – 7,8% с летальностью 10,8%. Этиологическим агентом 10 летальных случаев явился сибирский подтип вируса КЭ.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; Ярославская область; Центральный федеральный округ; эпидемиология; эволюция; патоморфоз; сибирский подтип вируса.

Gerasimov S.G.¹, Druzhinina T.A.², Karan L.S.³, Kolyasnikova N.M.¹, Baranova N.S., Levina L.S.¹, Malenko G.V.¹, Pogodina V.V.¹, Bochkova N.G.¹

THE FEATURES OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN THE YAROSLAVL REGION AT THE PRESENT STAGE. THE PROBLEM OF EVOLUTION OF THE INFECTION.

¹M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of the Russian Academy of Medical Sciences, 27th km. of Kiev Highway, Leninsky District, Moscow Region, 142782

²Department of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 3a, Novogireevskaya, Moscow, Russian Federation in the Yaroslavl region, Yaroslavl, Russian Federation, 150003

³Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 3a, Novogireevskaya, Moscow, Russian Federation, 111123

⁴Yaroslavl State Medical Academy, 5, Revolutsionnaya Str, Yaroslavl, Russian Federation, 150000

In the Yaroslavl region (Central Federal District of Russia), endemic of tick-borne encephalitis (TBE), the features of epidemiology of this infection were studied during 1992–2012. Cyclical fluctuations in the incidence of TBE, the lack of the trend to decrease of the incidence were observed, the average annual incidence was $1,6 \pm 0,32$ per 100 thousand of population. The prevalence of febrile forms of disease was 62,2%, meningeal forms – 16,3%, the total percentage of focal forms was 13,9%. Manifestations of evolution of TBE were: the increase of the epidemiological significance of anthropogenically transformed natural foci, anthropurgical foci of TBE, until 81% of TBE cases were unvaccinated citizens, the high lethality of 4% and the high frequency of cases of alimentary infection of TBE of 7,8% with lethality of 10,8%. The aetiological agent of 10 lethal cases was Siberian subtype of TBE virus.

Key words: tick-borne encephalitis (TBE); the Yaroslavl region; Central Federal District; epidemiology; evolution; pathomorphosis; Siberian subtype of virus.

Для корреспонденции (correspondens to): Герасимов Сергей Геннадьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клещевого энцефалита и др. вирусных энцефалитов, e-mail: gsg1984@mail.ru.

Ярославская область, располагающаяся в Центральном федеральном округе (ЦФО) России, является одной из наиболее эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту (синоним – клещевой энцефалит, КЭ) наряду с Костромской и Тверской обла-