

- ferences in frequency and epidemiological correlates. *J. Gen. Virol.* 2010; 91: 1299–38.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance — United States, 2006–2008. *MMWR.* 2010; 59: 1577–80.
  7. Chieochansin T., Vichiwattana P., Korkong S. et al. Molecular epidemiology, genome characterization, and recombination event of human parechovirus. *Virology.* 2011; 421: 159–66.
  8. Ehrnst A., Eriksson M. Epidemiological features of type 22 echovirus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 1993; 25: 275–81.
  9. Han T.H., Kim C.H., Park S.H. et al. Detection of human parechoviruses in children with gastroenteritis in South Korea. *Arch. Virol.* 2011; 156: 1471–5.
  10. Harvala H., Robertson I., McWilliam Leitch E.C. et al. Epidemiology and clinical associations of human parechovirus respiratory infections. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46 (10): 3446–53.
  11. Ito M., Yamashita T., Tsuzuki H. et al. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J. Gen. Virol.* 2004; 85: 391–8.
  12. Ito M., Yamashita T., Tsuzuki H. et al. Detection of human parechoviruses from clinical stool samples in Aichi, Japan. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (8): 2683–8.
  13. Khetsuriani N., Lamonte-Fowlkes A., Oberst S., Pallansch M.A. Enterovirus surveillance—United States, 1970–2005. *MMWR.* 2006; 55: 1–20.
  14. Oberste M.S., Maher K., Pallansch M.A. Specific detection of echoviruses 22 and 23 in cell culture supernatants by RT-PCR. *J. Med. Virol.* 1999; 58: 178–81.
  15. Pham N.T.H., Takunashi S., Tran D.N. et al. Human parechovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in Sri Lanka. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49: 364–6.
  16. Sanden S., Bruin E., Vennema H. et al. Prevalence of Human parechovirus in Netherlands in 2000 to 2007. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46 (9): 2884–9.
  17. Stanway G., Hyypia T. Parechoviruses. *J. Virol.* 1999; 73: 5249–54.
  18. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., and Kumar S. MEGA 5: Molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011; 28: 2731–9.
  19. Zhang D.L., Jin Y., Li D.D., Cheng W.X. et al. Prevalence of human parechovirus in Chinese children hospitalized for acute gastroenteritis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 11: 1156–9.

Поступила 18.04.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.831-002-022:578.833.26]-036.111-036.88

**В.В. Погодина<sup>1</sup>, Л.С. Левина<sup>1</sup>, С.М. Скрынник<sup>2</sup>, Н.С. Травина<sup>3</sup>, Л.С. Карань<sup>4</sup>, Н.М. Колясникова<sup>1</sup>,  
В.Я. Кармышева<sup>1</sup>, С.Г. Герасимов<sup>1</sup>, Г.В. Маленко<sup>1</sup>, Л.В. Перминов<sup>3</sup>, М.А. Попов<sup>5</sup>, Н.Г. Бочкова<sup>1</sup>**

## **Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента**

<sup>1</sup>ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва; <sup>2</sup>Департамент здравоохранения Курганской области; <sup>3</sup>ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Курганской области, <sup>4</sup>ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва; <sup>5</sup>ГКУ Курганское областное патолого-анатомическое бюро

В популяции вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) в Курганской области доминирует сибирский подтип (100%). Население вакцинируется отечественными вакцинами, приготовленными из штаммов дальневосточного подтипа. Среди 601 обследованного больного 143 (23,79%) были привиты по полной или незавершенной схеме. Из них 76,9% были привиты вакциной "Энцефир" НПО "Микроген", Томск. В 2010 г. зарегистрирован случай КЭ у 6-кратно вакцинированной больной 49 лет. Заболевание развилось через 2 года после последней ревакцинации и через 5 дней после укуса клеща. Длительность болезни от появления первых симптомов до летального исхода – 55 ч. В стационаре после введения иммуноглобулина у больной появились генерализованные судороги, отек мозга, нарушение дыхания. Из ткани спинного мозга выделен высоковирулентный штамм ВКЭ сибирского подтипа. Обсуждаются возможные механизмы развития заболевания, включая гетеротипичность вакцинных штаммов и феномен антителозависимого усиления инфекции.

Ключевые слова: *летальный клещевой энцефалит, сибирский подтип вируса, вакцинация*

## **Tick-borne Encephalitis with Fulminant Course and Lethal Outcome in Patients after Plural Vaccination**

**V. V. Pogodina<sup>1</sup>, L. S. Levina<sup>1</sup>, S. M. Skrynnik<sup>2</sup>, N. S. Travina<sup>3</sup>, L. S. Karan<sup>4</sup>, N. M. Kolyasnikova<sup>1</sup>,  
V. Ya. Karmysheva<sup>1</sup>, S. G. Gerasimov<sup>1</sup>, G. V. Malenko<sup>1</sup>, L. V. Perminov<sup>3</sup>, M. A. Popov<sup>5</sup>, N. G. Bochkova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Department of Public Health, Kurgan Region, Russia; <sup>3</sup> Centre of Hygiene and Epidemiology, Kurgan Region, Russia;

<sup>4</sup> Central Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia; <sup>5</sup> Kurgan Regional Pathoanatomical Centre, Kurgan, Russia

In the Kurgan region, the Siberian subtype of the tick-borne encephalitis virus (TBEV) is dominant. The vaccines prepared from Far-Eastern TBEV subtype are used in this area. Among TBE patients in 2007–2011, 23.79% were vaccinated according to complete or incomplete course. 76.9% of persons were vaccinated with Encefir vaccine, Tomsk. An unusual focal form of TBE with fulminant disease with lethal outcome was developed in a patient who was vaccinated 6 times with heterotype vaccines produced using the strains of the Far-Eastern TBE subtype. Inoculation of immunoglobulin in hospital produced aggravation of clinical symptoms, development of convulsions, brain oedema, and respiratory distress syndrome. The disease continues only 55 hours from first symptoms to fatal outcome. Siberian subtype of TBEV was isolated from patient spinal cord (Kurgan-118-2010 strain). Possible mechanisms of this disease are discussed.

Key words: *Fatal TBE case, Siberian subtype, plural vaccination*

В последние 30–60 лет на территории Урала, Западной Сибири и европейской части России произошла смена подтипов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) – замещение дальневосточного подтипа сибирским, на долю которого в современных вирусных популяциях приходится 95–100%. Этот феномен, описанный нами впервые для ВКЭ, наблюдался в Свердловской, Кемеровской, Курганской и других областях [6, 8, 12, 13]. Сертифицированные в России современные вакцины являются гетеротипичными по отношению к природным популяциям ВКЭ, так как производятся из штаммов дальневосточного подтипа ("Энцеви́р", НПО "Микроген", Томск, и ГУП ФГБУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН, Москва) или европейского подтипа ВКЭ ("Энцепур", "Новартис", Германия, и "ФСМЕ-Иммун-Инжект, Бакстер", Австрия, США). Массовая вакцинация указанными вакцинами в Свердловской области с охватом 78% населения дала эпидемиологический, иммунологический и клинический эффект [14]. Случаи очаговых форм КЭ в основном регистрируются при незавершенном курсе вакцинации, нарушении схемы, отягощенном анамнезе [1].

В других регионах вакцинируют от 3 до 15–20% населения [2]. В Курганской области использовались вакцины томского производства – НПО "Вирион", затем "Энцеви́р". В 2001–2004 гг. обе вакцины выпускались параллельно [4]. В 2003 г. производство вакцины НПО "Вирион" было прекращено, с 2004 г. прекращена ее реализация [4]. С 2007 г. в Курганской области наряду с вакциной "Энцеви́р" стала применяться вакцина ФГБУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН.

В 2010 г. в области зарегистрирован необычный случай КЭ с молниеносным течением и летальным исходом у многократно привитого пациента.

### Материалы и методы

Эпидемиологические исследования проведены ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Курганской области. Клиническое обследование погибшей больной Б. проходило в Каргапольской центральной районной больнице. Патолого-анатомические исследования выполнены в Курганском патолого-анатомическом областном бюро. Гуморальный иммунитет к ВКЭ оценивали методом ИФА с тест-системами "Вектор-Бест".

Вирусологические, гистологические и иммунологические исследования проведены в ФГБУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН. Однослойные перевиваемые культуры клеток почки эмбриона свиньи (СПЭВ), заражали 10% суспензией, приготовленной из участков мозга погибшей больной Б., с целью регистрации цитопатического действия (ЦПД), культуральной жидкостью инфицировали в мозг 20 белых мышей массой 6–7 г. Мозг заболевших животных использовали для дальнейших вирусологических, молекулярно-биологических, морфологических исследований и иммунофлюоресцентных опытов.

Нейровирулентность и нейроинвазивность изолированного штамма вируса изучали путем титрования на белых мышах при заражении в мозг и под кожу, определяя величину ЛД<sub>50</sub>/мл. Сирийских хомяков

заражали в мозг, наблюдали 30 дней и определяли процент погибших особей и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) в днях [3]. Опыты *in vivo* выполнены с разрешения этического комитета ФГБУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН [3].

Для выявления нейрпатогенности изолята и морфологических изменений брали мозг белых мышей, заболевших на 4-й и 5-й дни с типичными тетрапарезами и параличами. Головной мозг 2 мышей был зафиксирован в 10% забуференном формалине и залит в парафин. Гистологические срезы толщиной 4 мкм были окрашены гематоксилином и эозином по методу Ниссля. Специфический антиген ВКЭ выявляли непрямой метод флюоресцирующих антител (МФА) на неокрашенных срезах после депарафинирования. Использовали иммунную сыворотку человека с титром IgG 1:3200 из крови Н., дважды вакцинированной в 2008 г. и ревакцинированной в 2009 г. вакциной производства ИПВЭ им. М.П. Чумакова. Кровь была взята из вены через 1 мес после ревакцинации.

Были использованы также меченные изотиоцианатом флюоресцеина (ФИТЦ) иммуноглобулины диагностические против глобулинов человека, сухие, производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Для контроля реакцию ставили на срезах мозга без добавления иммунной сыворотки против ВКЭ и на срезах мозга мышей, инфицированных другими вирусами.

Молекулярно-биологические исследования проведены в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флюоресцентной детекцией с генотипспецифическими зондами. Секвенировали полный ген E белка. Детали методов и разработанные в ЦНИИ эпидемиологии тест-системы описаны ранее [5, 6].

### Результаты

*Заболеваемость КЭ и вакцинопрофилактика в Курганской области.* Охват населения Курганской области вакцинацией против КЭ составлял 22,6% к концу 2011 г.

В табл. 1 представлены лабораторно подтвержденные заболевания КЭ за период 2007–2011 гг., в том числе среди привитых пациентов. Мужчины составляли 63,7%, женщины – 36,3%. Среди больных преобладали лица старше 60 лет (35,7%). На долю возрастных групп 20–39 и 40–59 лет приходилось соответственно 27,6 и 19,1%. Больше половины больных (55,3%) были жителями северо-западных районов области – г. Шадринска, Шадринского, Далматовского, Каргапольского, Катайского районов. Среди больных лица, вакцинированные против КЭ, составляли от 19,9 до 29,5%. Основная часть заболевших были привиты вакциной "Энцеви́р" (76,9%). На долю привитых московской вакциной приходилось 12,6%. Двое больных были привиты вакциной "ФСМЕ-Иммун-Инжект", что составило 1,4%.

Структуру клинических форм сравнивали в группе непривитых больных и в группе пациентов, получивших первичный курс вакцинации и одну или более ревакцинаций (98 человек). Среди непривитых

Контактная информация:

Погодина Ванда Вацлавовна, д-р мед. наук, проф., зав. лаб.; e-mail pogodina\_v\_v@mail.ru

Заболеемость КЭ среди вакцинированных жителей Курганской области

Таблица 1

Год	Число больных КЭ		Вакцины			**
	Итого	из них* привитых, %	"Энцевиr"	ФГБУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова, РАМН	"ФСМЕ-Иммун-Инжект"	
2007	105	22-20,56	22	-	-	-
2008	96	20-20,83	15	-	-	5
2009	83	24-28,91	23	1	-	-
2010	146	43-29,45	25	13	2	3
2011	171	34-19,88	25	4	-	5
Всего...	601	143-23,79	110-76,92	18-12,59	2-1,4	13-9,09

Примечание. \* – учтены пациенты с полным и незавершенным курсом прививок; \*\* – тип использованной вакцины документально не подтвержден (?).

лихорадочные формы наблюдались в 70,6% случаев, менингеальные – в 20,8%, очаговые – в 8,6%. Среди вакцинированных лиц лихорадочные формы отмечены в 86,8% случаев, менингеальные – в 8,1%, очаговые – в 5,1%. Таким образом, структура клинических форм КЭ у вакцинированных изменилась в сторону преобладания лихорадочных форм и снижения частоты очаговых форм КЭ, хотя уровень последних оставался достаточно высоким.

*История вакцинации и заболевания больной Б.* Обследована Б., 49 лет, домохозяйка, постоянно проживала в поселке Иткуль Каргапольского района Курганской области, держала коров. В течение 1998–2008 гг. получила 6 прививок против КЭ (табл. 2). Четыре прививки сделаны томской вакциной НПО "Вирион", одна – вакциной "Энцевиr", одна – вакциной производства ИПВЭ им. М.П. Чумакова. Первичный курс проведен без нарушений схемы. Последующие 3 ревакцинации выполняли с интервалами 1, 5 и 3 года.

Заболела через 2 года после заключительной ревакцинации. Укус клеща в области темени произошел 18 мая 2010 г. на пастбище. Клеща удалила самостоятельно, за медицинской помощью не обращалась. На 5-й день (23 мая) появились головная боль, головокружение, повышение температуры до 39°C. Госпитализирована в Каргапольскую центральную районную больницу с диагнозом "Болезнь Лайма? Клещевой энцефалит?" 24 мая при поступлении в 21.50 имелись жалобы на сильную головную боль, слабость, онемение спины, рвоту, неспособность к мочеиспусканию. Через 2 ч появились судороги без потери сознания. АД 110/80 мм рт. ст. С лечебной целью введен им-

муноглобулин против КЭ (2 мл, титр IgG 1:160). Из-за ухудшения состояния больная переведена в реанимационное отделение. 25 мая в 2.30 отмечены генерализованные судороги, потеря сознания, нарушение дыхания. Искусственная вентиляция легких не проводилась. В 7.30 констатирована смерть больной. Клинический диагноз: клещевой энцефалит, молниеносное течение, отек головного мозга.

Результаты патолого-анатомического исследования 25 мая 2010 г.: мягкие мозговые оболочки с расширенными сосудами, отечные, тускловатые. Борозды извилин больших полушарий мозга сглажены. Головной мозг со странгуляционной бороздой, в стволовых отделах вдавлен в большое затылочное отверстие. На срезах

структура мозга сохранена. Вещество мозга набухшее с точечными периваскулярными кровоизлияниями. Макроскопически в шейном отделе спинного мозга, продолговатом мозге и варолиевом мосту патологии не наблюдалось. Патолого-анатомический диагноз: основной – весенне-летний КЭ. Осложнения: отек и набухание головного мозга с вклиниванием стволовых отделов мозга в большое затылочное отверстие; острый респираторный дистресс-синдром. Особенность случая – практически отсутствует воспалительная клеточная инфильтрация в препаратах спинного и головного мозга при окрашивании срезов гематоксилином и эозином.

В посмертно исследованной крови методом ИФА выявлены IgG в титре 1:1600 при отсутствии IgM. Методом ПЦР в ткани спинного мозга и варолиева моста обнаружена РНК ВКЭ.

*Изоляция и изучение штамма 118-1 ВКЭ.* Секционный материал поступил в ИПВЭ им. М.П. Чумакова через 5 нед после смерти больной. Из трех участков мозга – продолговатого мозга, варолиева моста, спинного мозга – приготовлены 10% вируссодержащие суспензии, которыми заражены однослойные культуры клеток СПЭВ. На уровне 3-го пассажа в культурах, зараженных суспензией спинного мозга на 6-е сутки, зафиксировано ЦПД. Культуральной жидкостью были заражены в мозг белые мыши, у которых на 4-е сутки развилось заболевание с пара- и тетрапарезами. Выделенный штамм был обозначен шифром Курган-118-2010. В культуре клеток СПЭВ штамм имел титр 109,1 ТЦД<sub>50</sub>/мл, титр гемагглютининов до 1:16–1:32, был высоковирулентным для белых мышей (титр

График вакцинации Б.

Таблица 2

Вакцинация (V), ревакцинация (RV)	Дата	Вакцина	Серия	Доза, мл	Срок годности	Генотип вакцинного штамма
V1	30.03.1998	НПО «Вирион», Томск	167-2	1	?	д/в*
V2	30.04.1998	То же	167-2	1	?	д/в
RV1	16.03.1999	То же	225-10	1	?	д/в
RV2	23.03.2000	То же	21-2	1	?	д/в
RV3	12.02.2005	"Энцевиr", Томск	030604	0,5	Июнь 2006 г.	д/в
RV4	06.03.2008	ИПВЭ им. М.П. Чумакова	107	0,5	Январь 2010 г.	д/в

Примечание. V1, V2 – первичная вакцинация, RV1–4 – ревакцинации; \* д/в – дальневосточный подтип ВКЭ.

109,75 ЛД<sub>50</sub>/мл) и высокоинвазионным (индекс инвазивности – ИИ 1,09). При заражении сирийских хомяков погибли 40% животных, СПЖ 20 дней.

Молекулярно-биологическими методами проведены детекция ВКЭ и генотипирование штамма 118-1. Всего генотипированы 6 биопроб: из мозга двух больных белых мышей, двух больных хомяков и культуральной жидкости от 3-го и 4-го пассажей в клетках СПЭВ. Во всех материалах выявлен сибирский подтип ВКЭ. Концентрация РНК ВКЭ в биопробе 118-1 из мозга мышей была  $1,09 \cdot 10^7$  копий/мл. Секвенирование полного Е-гена показало принадлежность штамма Курган-118-2010 к европейскому топоварианту сибирского подтипа.

*Гистологическая характеристика изменений в мозге мышей.* На гистологических препаратах мозга мышей, зараженных штаммом Курган-118-2010, выявлены дистрофические и дегенеративные изменения части нейронов и нейроглиоцитов в области коры большого мозга, в мозжечке, нижней olive, ядрах черепных нервов. Развивались кариолизис и цитолиз, выпадение нейронов, а в некоторых участках – пикнотические изменения. Значительно повреждались кровеносные сосуды микроциркуляторного русла, эндотелий, а также стенки более крупных сосудов. Эндотелиоциты часто отслаивались. Видны многочисленные периваскулярные и менее выраженные периневральные отеки. Воспалительные изменения вокруг сосудов мозга и его оболочек выражены незначительно. Преобладают небольшие перисудистые инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов, макрофагов, пероцитов. Встречаются единичные полиморфно-ядерные лейкоциты (см. рисунок, а–г, 3-я полоса обложки).

*Локализация антигена в структурах мозга белых мышей.* Специфический антиген выявлен с помощью МФА в нейронах, глиоцитах, эндотелиоцитах, в части клеток инфильтратов. Наиболее интенсивное свечение отмечено в крупных нейронах коры мозга, ганглионарных клетках Пуркиньи мозжечка, нейроэпителиальных сосудистых сплетениях мозга и эпендимоцитах. В контрольных препаратах свечение отсутствовало (см. рисунок, д–и).

### Обсуждение

Необычность описанного случая КЭ состоит в развитии на фоне вакцинального иммунитета тяжелого заболевания с молниеносным течением и летальным исходом. Инкубационный период длился 5 дней; 55 ч прошло от первых симптомов болезни до наступления смерти. Особенности патолого-анатомической картины были почти полное отсутствие воспалительной клеточной инфильтрации, отек и набухание головного мозга с вклиниванием стволовых отделов в большое затылочное отверстие. Резкий отек мозговой ткани при маловыраженных воспалительных изменениях наблюдается у больных КЭ, умерших в 1-ю неделю болезни [15]. Изолированный от Б. штамм Курган-118-2010 вызвал типичные морфологические изменения в мозге белых мышей при развитии характерных клинических симптомов.

Патогенез заболевания у Б. может быть связан с комплексом иммунопатологических реакций и генетическим несоответствием вакцинных и инфицирующего штаммов. В Свердловской области доминирует сибир-

ский подтип ВКЭ [6, 12], однако при массовой иммунизации населения гетеротипичными вакцинами В.В. Романенко и соавт. был получен эпидемиологический, иммунологический и клинический эффект [14].

Экспериментальное изучение вопроса дает неоднозначные результаты. Г.Н. Леонова и соавт., исследовав сыворотки крови людей, привитых вакциной Энце-пур, а затем и четырьмя вакцинами, делают вывод об иммунологической эффективности всех вакцин относительно дальневосточного подтипа ВКЭ, хотя уровень нейтрализующих антител к различным штаммам существенно различался [9, 22]. По данным Л.Л. Терехиной и соавт., вакцины из штаммов дальневосточного и европейского подтипов ВКЭ (производства ИП-ВЭ им. М.П. Чумакова и "ФСМЕ-Иммун-Инжект") в опытах на мышах защищали от различных подтипов ВКЭ, включая сибирский. Уровень защиты, по мнению авторов, зависит не от генетических различий, а от индивидуальных свойств штаммов [16].

О.В. Морозова и соавт. провели комплексное изучение эффекта четырех вакцин в опытах на мышах линий BALB/c и ICR [10]. Отечественные вакцины и препарат "ФСМЕ-Иммун-Инжект" различались по экспрессии генов ключевых цитокинов, ответственных за клеточный и гуморальный иммунитет. Слабая стимуляция цитокинового ответа, особенно экспрессии генов фактора некроза опухолей TNF- $\alpha$  и ИЛ- $\beta$ , снижают риск развития поствакцинальных осложнений. При иммунизации московской вакциной титр IgG в ИФА был наиболее высок к гомологичным штаммам и вдвое ниже к сибирскому подтипу. Защиту мышей против заражения сибирским подтипом обеспечивали "Энцефир", московская и австрийская вакцины, тогда как "Энцекур" была неэффективна.

Варианты опытов, методов и тестов, использованных авторами, не дают однозначного ответа относительно протективных свойств существующих вакцин.

Отягощающими факторами при летальном КЭ, вызванном сибирским подтипом, являются принадлежность пациентов к старшей возрастной группе, сопутствующие заболевания, иммуносупрессия, множественные укусы клещей, локализация укуса в области головы, высокая вирулентность заражающего штамма [13]. Два последних фактора имели место при заболевании Б. Штамм Курган-118-2010, изолированный из спинного мозга погибшей, в опытах на животных проявил высокую нейровирулентность, нейроинвазивность, тропизм к нейронам (см. рисунок).

После 6-кратных прививок вакцинами дальневосточного подтипа Б. имела гуморальный иммунитет (IgG 1:1600), сравнимый с уровнем, отмечаемым при массовой вакцинации в Свердловской области [14]. Тем не менее это не обеспечило защиту от заражения сибирским подтипом. Состояние клеточного иммунитета у Б. изучено не было. Связь клеточного иммунитета с протективным эффектом различных вакцин против КЭ требует дальнейшего исследования.

Нельзя исключить роль в патогенезе заболевания Б. антителозависимого усиления инфекции. Данный феномен детально изучен при лихорадке денге [18, 21]. Антителозависимое усиление инфекции ВКЭ продемонстрировано в клеточных культурах [11, 20, 23]. Потенцирующее действие на инфекцию оказывали моноклональные антитела и поликлональные сыворотки.

Больной Б. в стационаре ввели противэнцефалитический иммуноглобулин (2 мл, титр 1:160). В течение 2 ч состояние больной резко ухудшилось. Через 5 ч после введения иммуноглобулина она скончалась. Некоторые авторы допускают возможность антителозависимого усиления инфекции КЭ в организме человека [19].

Механизм заболевания Б., по-видимому, связан с комплексом специфических и неспецифических факторов, требующих дальнейшего анализа.

Многие вопросы, касающиеся вакцинопрофилактики КЭ, изучены недостаточно.

Остаются неясными допустимое число ревакцинаций и позитивный эффект гипервакцинации. Австрийские авторы предлагают перед очередной ревакцинацией определить титр антител в крови и при достаточном уровне отложить ревакцинацию на 1–3 года [17].

Дефекты иммунитета различного генеза, вероятно, могут быть причиной развития КЭ у привитых людей, эта область остается малоисследованной.

Нет данных о целесообразности сочетания активной иммунизации вакцинами и пассивной иммунизации иммуноглобулином. Феномен антителозависимого усиления инфекции требует специального исследования применительно к вакцинам и иммуноглобулину против КЭ.

Не изучен вопрос о персистенции ВКЭ в организме вакцинированных людей. В опытах на обезьянах и хомьяках нами показано, что профилактическое введение вакцины дальневосточного подтипа не препятствует длительной персистенции штаммов сибирского подтипа, что может обусловить развитие хронического КЭ [7,24].

Описанный нами случай не является единственным. Материалы о тяжелом течении КЭ у 7-кратно привитого пациента будут представлены в отдельном сообщении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Воробьева М.С. Современная стратегия вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. Медицинская вирусология. 2009; 26: 73–4.
3. Герасимов С.Г., Погодина В.В., Колясников Н.М. и др. Взаимодействие сибирского и дальневосточного подтипов вируса клещевого энцефалита при микстинфекции в организме млекопитающих. 1. Факторы, влияющие на тип взаимодействия. Вопросы вирусологии. 2011; 2: 19–22.
4. Ильченко Т.Э., Билалова Т.П., Ставицкая Н.Х. и др. Вакцина "ЭнцеВир" - современный отечественный препарат для активной профилактики клещевого энцефалита. В кн. Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке. Томск; 2006: 54–5.
5. 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: 17–22.
6. Колясников Н.М. Мониторинг структуры популяций вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2008.
  7. Левина Л.С., Погодина В.В. Персистенция вируса клещевого энцефалита в вакцинированном организме. Вопросы вирусологии. 1988; 4: 485–90.
  8. Левина Л.С., Бочкова Н.Г., Маленко Г.В. и др. Изменение структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Курганской области. Медицинская вирусология. 2009; 24: 103.
  9. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Ю.В. // Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. Владивосток; 2006. 100 с.
  10. Морозова О.В., Бахвалова В.Н., Потанова О.Ф. и др. Исследование иммуногенного и защитного эффектов инактивированных вакцин против клещевого энцефалита (КЭ) по отношению к современным штаммам вируса КЭ. Национальные приоритеты России (Омск). 2011; 2 (5): Спец. выпуск: 61–3.
  11. Ожерельев С.В., Калинин Е.С., Кожевникова Т.Н. и др. Экспериментальное исследование феномена антителозависимого усиления инфекционности вируса клещевого энцефалита *in vitro*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2008; 6: 39–43.
  12. Погодина В.В. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период. Вопросы вирусологии. 2005; 3: 7–13.
  13. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясников Н.М., Левина Л.С., Маленко Г.В. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя. Вопросы вирусологии. 2007; 5: 16–20.
  14. Рамащенко В.В., Анкудинова А.В., Калинин А.С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области. Вестник УГМА (Екатеринбург). 2010; 21: 125–32.
  15. Сомова Л.М., Леонова Г.Н., Фисенко А.Ю. и др. – Морфогенез дальневосточного клещевого энцефалита. Архив патологии. 2010; 32 (5): 47–51.
  16. Терехина Л.Л., Рогова Ю.В., Романова Л.Ю. и др. Протективные свойства вакцинных препаратов против клещевого энцефалита для защиты от разных подтипов вируса клещевого энцефалита. В кн.: Материалы IV ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2012: 373–4.
  17. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссел А., Кундт М. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2008; 2: 19–27.
  18. Dejnattisai W., Jumnainsong A., Onsirisakul N. et al. Cross-reacting antibodies enhance Dengue virus infection in humans. Science. 2010; 328: 745–8.
  19. Broker M., Kollarisch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. Vaccine. 2008; 26 (7): 863–8.
  20. Heinz F.X., Mandl C., Berger R. et al. Antibody-induced conformational changes result in enhanced avidity of antibodies to different antigenic sites in the tick-borne encephalitis virus glycoprotein. Virology. 1984; 133 (1): 25–34.
  21. Gusman M.G., Vazquez S. The complexity of antibody-dependent enhancement of Dengue virus infection. Viruses. 2010; 2: 2649–62.
  22. Lеонова Г.Н., Павленко Е.В. Characterization of neutralization antibodies to Far Eastern of Tick-borne encephalitis subtype and the avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. Vaccine. 2009; 27 (21): 2899–904.
  23. Phillipotts R.G., Stephenson J.R., Porter-Field J.S., Antibody-dependent enhancement of the Tick-borne encephalitis virus infectivity. J. Gen. Virol. 1985; 66: 1831–7.
  24. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Левина Л.С. Persistence of Tick-borne encephalitis virus in monkey VII Some features of immune response. Acta Virol. 1984; 28: 407–15