

## Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита на современном этапе и препараты для ее реализации

*Воробьева М.С.<sup>1</sup>, Ращепкина М.Н.<sup>1</sup>, Павлова Л.И.<sup>1</sup>, Быстрицкий Л.Д.<sup>2</sup>, Ставицкая Н.Х.<sup>2</sup>, Ильченко Т.Э.<sup>2</sup>, Билалова Г.П.<sup>2</sup>, Мищенко И.А.<sup>2</sup>, Шарова О.И.<sup>2</sup>*

## The present vaccinoprophylaxis of tick-borne encephalitis and vaccines for its provision

*Vorob'eva M.S., Rashchepkina M.N., Pavlova L.I., Bystritsky L.D., Stavitskaya N.H., Iltchenko T.E., Bilalova G.P., Mishchenko I.A., Sharova O.I.*

<sup>1</sup> Государственный НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича,

г. Москва

<sup>2</sup> ФГУП НПО «Микроген», филиал в г. Томске НПО «Вирион», г. Томск

© Воробьева М.С., Ращепкина М.Н., Павлова Л.И. и др.

В настоящее время сохраняется высокая заболеваемость клещевым энцефалитом (КЭ) в различных регионах России. Вакцинация остается наиболее признанным способом профилактики КЭ в эндемичных районах. НПО «Вирион» имеет 40-летний опыт производства вакцин клещевого энцефалита. С 2001 г. предприятие выпускает новую очищенную концентрированную вакцину «Энцеви́р», которая производится на основе штамма «205» восточного антигенного подтипа вируса КЭ, характеризуется высокой степенью чистоты. Вакцина подтвердила высокую иммуногенность и низкую реактогенность в ходе проведения клинических испытаний на взрослом и детском контингенте, а также в ходе кампаний по вакцинации в 2001—2005 гг. Вакцина «Энцеви́р» является эффективной и наиболее доступной по цене для массовой профилактики КЭ в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, вакцинопрофилактика, вакцина, клинические испытания, региональные программы, стоимость вакцинации, вакцина «Энцеви́р», иммуногенность, безопасность.

The high rate of tick-borne encephalitis (TBE) morbidity is lasting for recent years in many areas of Russian Federation. Vaccination with TBE vaccine is considered to be most effective mean of TBE prophylaxis in endemic areas. VIRION branch (in Tomsk) of MICROGEN State Company have been producing inactivated TBE vaccines for more than 40 years. Since 2001 VIRION have been producing and selling novel purified concentrated TBE vaccine EnceVir. Vaccine EnceVir contains inactivated TBE virus of Far Eastern subtype as active substance with high level of its purity. The vaccine substantiated high level of immunogenicity and safety in adult and children clinical trials. Postmarketing surveillance during 2001—2005 has verified these conclusions. Hence EnceVir is effective, safe and most available regarding value vaccine for mass vaccination campaign in Russian Federation.

**Key words:** tick-borne encephalitis, vaccine, clinical trial, regional program, TBE vaccination, vaccination cost, vaccine EnceVir, immunogenicity, safety.

УДК 616.988.25–002.954.2:615.371/372

## Правовая и законодательная база вакцинопрофилактики инфекционных болезней

Вторая половина XX в. и начало XXI в. отмечены впечатляющими успехами иммунопрофилактики. Это,

однако, не означает, что человечество приблизилось к победе над инфекционными заболеваниями. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [9, 20], ежегодно в мире от инфекционных заболева-

ний умирает более 16 млн человек, из которых 50% — дети до 5 лет.

Охрана и укрепление здоровья населения всегда были приоритетными вопросами внутренней политики нашего государства. Подтверждением этому является ряд постановлений и решений, принятых в последнее время. Права на охрану здоровья граждан отражены в Конституции Российской Федерации, в федеральных законах «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (1998), «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (1999) [31]. На их основе разработаны и внедрены программа «Вакцинопрофилактика на 1999—2000 гг. и на период до 2005 г.», календари профилактических прививок, 18 санитарно-эпидемиологических правил, 42 методических указания [31].

Несмотря на большой объем проделанной работы по нормативно-правовому и методическому обеспечению вакцинопрофилактики, необходимо ее дальнейшее развитие и совершенствование. Это обусловлено и социальными аспектами, и динамикой эпидемического процесса.

### **Роль и значимость специфической активной профилактики инфекционных болезней**

Для предотвращения возникновения и распространения инфекционных заболеваний проводятся профилактические и противоэпидемические мероприятия, направленные комплексно на все звенья эпидемического процесса (источник возбудителя инфекции, механизм ее передачи, восприимчивость организма) [9]. Так как все три звена взаимообусловлены, воздействие на любое из них может дать такой же эффект, как если бы были задействованы все звенья. Поскольку неспецифическая резистентность — это недостаточная защита от возбудителя инфекции, который в эволюционном развитии приобрел способность ее преодолевать, то тормозящим развитие эпидемического процесса (применительно к третьему звену — восприимчивости организма) фактором может и должен выступать иммунитет [9]. Наиболее надежным и результативным средством профилактики является обеспечение невосприимчивости человека к патогенным микроорганизмам посредством проведения специфической вакцинации [9, 20, 32].

С момента создания Дженнером первой вакцины против натуральной оспы прошло более 200 лет. За это время создано более 100 вакцинных препаратов, из которых почти 40 — только за последние 10 лет. Из всех видов врачебного вмешательства именно вакцинопрофилактика оказала самое сильное воздействие на человечество и заслуженно признана наиболее мощным прорывом в области здравоохранения за последние два века [20]. Неоспоримо доказано влияние активной профилактики не только на эпидемиологическую, но и на клиническую эволюцию. Даже в случае возникновения заболевания у вакцинированного человека оно протекает значительно легче, в стертой форме, без летальных исходов, без развития инвалидности [20, 32]. Таким образом, активное вмешательство в инфекционный процесс резко изменило характер эволюции человека.

### **Особенности профилактики клещевого энцефалита**

В соответствии с Федеральным законом № 157-ФЗ и приказом МЗ России № 229 от 27 июня 2001 г. «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» прививки против клещевого энцефалита (КЭ) отнесены к прививкам по эпидемическим показаниям. КЭ — антропоозоонозное природно-очаговое инфекционное заболевание с сезонным характером. Согласно закону вакцинации против КЭ подлежат: население, проживающее на эндемичных по КЭ территориях, а также лица, прибывшие на эту территорию для выполнения сельскохозяйственных, гидромелиоративных, строительных, заготовительных, промысловых, геологических, изыскательских работ, работ по лесозаготовке и расчистке леса, зон оздоровления и отдыха.

Со времени открытия вируса и описания нейротропной инфекции КЭ как самостоятельной нозологической формы с природной очаговостью [16] эпидемиологическая обстановка в отношении этого заболевания в мире и в России еще не была настолько тяжелой, как в конце XX и начале XXI столетия. Рост заболеваемости КЭ отмечается в ряде стран мира, прежде всего — восточноевропейских. В настоящее время эта трансмиссивная вирусная инфекция существует в 20 странах Европы и 6 странах Азии [5, 6].

В Российской Федерации последняя четверть XX в. характеризовалась стабильным подъемом уровня заболеваемости КЭ, достигшим небывало высоких значений [7, 24]. Большая часть страны является ареалом клещей-переносчиков вируса КЭ, где ежегодно регистрируется до 8 тыс. случаев заболевания. Это Урал, Сибирь, Дальний Восток, европейская часть России [24, 25]. Так, при уровне заболеваемости КЭ в 1999 г. в РФ 6,8 на 100 тыс. населения в Удмуртии он составил 53,0; в Пермской области — 32,4; в Тюменской — 35,2; Курганской — 35,4; в Красноярском крае — 52,8; в Томской области — 64,2 [11]. В регионах Восточной Сибири отмечен чрезвычайно высокий темп роста заболеваемости. Например, только за пять лет (1994—1999 гг.) в Республике Хакасия она выросла в 4 раза, в Республике Бурятия — в 5 раз, в Иркутской области — в 6 раз, в Республике Тува — в 16 раз [7]. На Дальнем Востоке при среднем уровне заболеваемости КЭ по-прежнему отмечается наиболее тяжелое течение болезни. Летальные исходы зарегистрированы в 18 субъектах РФ, и этот показатель колеблется в разных регионах от 0,3 до 23% от числа заболевших, т.е. ежегодно от КЭ умирает от 80 до 100 человек. Разница в уровне заболеваемости в регионах связана как с природными условиями проживания, инфраструктурой быта и поведением людей, так и уровнем организации и эффективностью эпидемиологического надзора.

Очевидно, что причины роста заболеваемости КЭ кроются как в природных (биологических, экологических, климатических), так и в социальных факторах [6]. Природные факторы, ведущие к росту численности клещей, активизации очагов инфекции, формируются в результате деятельности человека. Именно последние 20—25 лет эти процессы бурно развивались на Урале и в Сибири, приводя к тому, что промышленно развитые города оказывались окруженными очагами КЭ и других клещевых инфекций. Необходимо упомянуть об увеличении численности и вирусифорности клещей вследствие резкого сокращения акарицидных обработок в начале 90-х годов прошлого века, после запрещения применения препарата ДДТ [23], а также тот факт, что жители городов стали больше выезжать на отдых за город, становясь жертвами нападения клещей. Таким образом, изменилась структура заболеваемости: сегодня заболеванию КЭ в большей степени подвержены жители городов — до 80% от заболевших КЭ. По некоторым данным, от 10

до 30% больных заражаются КЭ, не выезжая за пределы городов [7].

Важный аспект проблемы связан с новым пониманием этиологической структуры КЭ в разных частях ареала. Молекулярно-биологическими и филогенетическими исследованиями штаммов вируса КЭ установлено существование в природе трех основных генетических типов вируса КЭ [2, 3, 7, 8, 27]:

— генотип 1 — дальневосточный вариант (прототипный штамм «Софьин»);

— генотип 2 — западный вариант (прототипный штамм «Neudoerfl»);

— генотип 3 — урало-сибирский вариант (прототипный штамм «Лесопарк 11»).

Каждый из вышеперечисленных генотипов имеет особенности молекулярно-генетической структуры и антигенных свойств, свой обширный ареал и особенности вызываемых клинических проявлений у человека.

По степени тяжести клинических проявлений КЭ и его последствий на первом месте находится дальневосточный вариант — генотип 1, с которым связывают наличие тяжелых очаговых форм [2, 19]. Данные отечественных и зарубежных исследователей показывают, что циркуляция 1-го генотипа является широкой и повсеместной в Дальневосточном регионе: Хабаровский и Приморский край, о. Сахалин, о. Хоккайдо. Заболевание проявляется бурным началом, преобладанием очаговых форм поражения ЦНС, очаговым менинго- и полиэнцефаломиелитом. Частота летальных исходов достигала в отдельные годы 35% и более.

Зоной абсолютного доминирования западного генотипа 2 являются Центральная и Северная Европа, причем западный ареал ее находится на территории Белоруссии, Украины, Чехии, Германии, Австрии, скандинавских стран. Заболевание, вызываемое вирусами этой популяции, отличается более легким течением и благоприятными исходами: здесь доминируют лихорадочные и менингеальные формы с полным выздоровлением заболевших. Летальные исходы чрезвычайно редки [5, 10].

Восточнее, на европейской территории России, на Урале и в Сибири преимущественно обитает 3-й генотип вируса. По тяжести клинической картины он занимает промежуточное положение между генотипами 1 и 2: заболевание КЭ протекает менее тяжело, чем на Дальнем Востоке, оставаясь при этом весьма опасным. Летальность не превышает 2,4%. Исследованиями

ученых установлено [2, 3, 8], что в Сибири достаточно высока частота совместной циркуляции разных генотипов вируса в неравных пропорциях: более 70% — это штаммы урало-сибирского генотипа, около 20% — дальневосточного и 10% — западного. Таким образом, особенности клиники КЭ у жителей Дальнего Востока, Сибири и в западном регионе объясняются существенными различиями между тремя генотипами вируса.

Клещевой энцефалит — заболевание с инфекционной природой, и все сказанное о значении вакцинации в полной мере относится к проблеме заболеваемости и профилактики этой инфекции. Данные об эффективности проведения массовых вакцинаций против КЭ в эндемичных регионах появились уже в первые годы создания и применения вакцины, и, как следствие, число случаев заболевания КЭ было снижено в 8—10 раз [29] за счет активной вакцинации контингента из групп риска, что подтверждается в работах М.П. Чумакова, Е.Н. Левкович, А.А. Смородинцева, С.Г. Дроздова и ряда других авторов. Приведенные данные доказали возможность радикального воздействия на уровень заболеваемости КЭ путем целенаправленной вакцинации населения, проживающего в эндемичных регионах [9, 20—22].

Однако имеющиеся возможности специфической активной профилактики недостаточно используются на практике. Так, можно констатировать, что стратегия плановой иммунизации против КЭ населения из групп риска устарела [7]. Сегодня заболеваемость этого контингента повсеместно составляет 3—4%, а основная часть заболевших КЭ — это незащищенные жители городов. По указанной причине назрела необходимость изменения тактики вакцинопрофилактики КЭ: вакцинации должны подлежать граждане, проживающие на территориях, относящихся к очагам КЭ.

По данным Г.Г. Онищенко [24], ежегодно от КЭ в стране вакцинируется от 2,5 до 3 млн человек. Однако в условиях высокой активности природных очагов этого явно недостаточно. Более того, как отмечено в протоколе совещания руководителей территориальных органов Роспотребнадзора от 21 июня 2005 г., за последние годы объемы вакцинации против КЭ, к сожалению, снизились и не превышают 1,3 млн человек в год. В свою очередь, снижение заболеваемости КЭ возможно только при увеличении объемов вакцинации. Поэтому становится актуальным развитие

программ по вакцинации населения в регионах с привлечением финансовых средств из различных источников: местного бюджета, территориальных фондов ОМС, средств работодателей, личных средств граждан [32].

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что уровень заболеваемости КЭ в отдельных регионах и странах определяется шириной охвата населения вакцинацией [7, 21]. Это подтверждено многолетним опытом вакцинопрофилактики в Австрии, где за последние 20 лет достигнут 90%-й уровень охвата населения страны вакцинацией против КЭ. Показатель заболеваемости снизился с 8,35 до 0,74 на 100 тыс. населения. Начиная с 2001 г. случаи заболевания КЭ в Австрии регистрируются только среди непривитых граждан [33].

Помимо плановой вакцинопрофилактики КЭ, при угрозе заражения применяется экстренная профилактика КЭ у взрослых и детей при помощи специфического донорского иммуноглобулина (ИГ). Инструкция регламентирует экстренную профилактику непривитых лиц или получивших неполный курс вакцинации в объеме 0,1 мл на 1 кг массы тела, т.е. доза взрослому человеку в среднем должна составлять 6,0—8,0 мл. В случае повышенного риска заражения (выявление инфицирования присосавшегося клеща, многократные укусы или одновременное присасывание нескольких клещей) препарат вводят в указанной дозе и вакцинированным лицам [22, 28]. Исследования Л.А. Верета и соавт. [28] показывают, что специфический донорский иммуноглобулин является также одним из эффективных средств при проведении экстренной профилактики КЭ.

### **Разработка вакцины «Энцефир» и ее характеристика**

После открытия вируса КЭ Томская область была отнесена к его активному очагу. Это послужило основанием для создания лаборатории по исследованию КЭ в Томском НИИ вакцин и сывороток (ныне ФГУП НПО «Микроген», филиал в г. Томске НПО «Вирион»), что привело впоследствии к созданию препаратов для диагностики, профилактики и лечения КЭ. Одним из основоположников учения об эпидемиологии КЭ в Сибирском регионе и г. Томске был академик С.П. Карпов.

НПО «Вирион» имеет более чем 40-летний опыт производства вакцин против КЭ, которые активно использовались и используются в большинстве регио-

нов Российской Федерации и странах ближнего зарубежья для массовой вакцинопрофилактики КЭ. На протяжении всего «жизненного цикла» иммунологического препарата, к которым относится вакцина КЭ, его технология претерпевает ряд усовершенствований в соответствии с современными требованиями. Так, в 1984 г. в технологию производства вакцины был внедрен штамм вируса КЭ «205» восточного генотипа [3, 18, 27], который обладал более выраженной иммуногенностью и антигенной активностью по сравнению с применявшимся ранее штаммом «Пан». Штамм «205» способен накапливаться в клеточной культуре в высоких титрах, превосходящих титры накопления многих других штаммов вируса. Именно эти свойства позволили отобрать данный штамм вируса КЭ в качестве производственного и успешно использовать его для получения неконцентрированной культуральной вакцины против КЭ, производимой в НПО «Вирион». Частота сероконверсий при вакцинации этой вакциной, по данным разных авторов, достигала 87—96%, что отвечало мировым стандартам [1].

Однако в соответствии с современными требованиями ВОЗ и Национального органа контроля (НОК) ГИСК им. Л.А. Тарасевича в 1997 г. в НПО «Вирион» были организованы широкомасштабные научно-исследовательские работы с целью поиска и внедрения способов очистки и концентрирования вакцины КЭ.

В результате в 2001 г. были разработаны многоступенчатая система очистки полуфабриката вакцины от белковых примесей и процесс концентрации объединенного полуфабриката методом ультрафильтра-

ции. Эти стадии были внедрены в технологический процесс, что позволило достичь следующих нормативов показателей качества, характеризующих степень чистоты вакцины [26]: содержание общего белка — не более 65 мкг в дозе, содержание куриного белка — не более 0,5 мкг в дозе, антибиотики и формальдегид — отсутствуют (таблица).

Новый препарат получил коммерческое название «Энцеви́р» — вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная жидкая.

Внесенные в технологию изменения позволили уменьшить прививочную дозу вакцины с 1,0 до 0,5 мл, изменить способ введения с подкожного на внутримышечный, сократить схему вакцинации, расширить возраст прививаемого контингента.

Государственные клинические испытания новой вакцины проводились в 2000—2002 гг. по разрешению МЗ РФ [1]. В основу организации исследований были заложены принципы проведения строго контролируемого эпидемиологического опыта с использованием референс-препарата. Базой для проведения исследований был выбран г. Томск. Для участия в исследованиях были приглашены волонтеры мужского и женского пола в возрасте 18—52 лет, а также с согласия родителей была создана группа из детей и подростков 3—6, 7—14 и 15—18 лет. Отбор добровольцев проводился с соблюдением требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Программой было предусмотрено поэтапное проведение исследований.

Основные аналитические показатели вакцины «Энцеви́р» и их соответствие основным требованиям ВОЗ и НОК

Показатель	Требования ВОЗ	Вакцина «Энцеви́р»
Клеточная культура, используемая для репродукции вируса КЭ	Культура клеток куриных эмбрионов (ККЭ) или переливаемые клеточные культуры, разрешенные НОК	Культура ККЭ
Производственный штамм вируса КЭ	Штаммы, разрешенные НОК	Штамм «205», восточный антигенный подтип
Инактиватор ВКЭ	Формальдегид в концентрации не более 200 мкг/мл	Формальдегид в концентрации 200 мкг/мл
Специфическая безопасность	Подтверждение отсутствия живого вируса КЭ в тестах <i>in vivo</i> , утвержденных НОК	Трехкратное подтверждение отсутствия живого вируса КЭ в каждой серии вакцины по утвержденному методу
Очистка инактивированного «вирусного сбора»	Ультрафильтрация, ультрацентрифугирование или другие методы, разрешенные НОК	Седиментационные методы, несколько ступеней фильтрации, хроматография
Иммуногенность вакцины	Не менее 40 МИД <sub>50</sub> в дозе	Не менее 40 МИД <sub>50</sub> в дозе
Содержание антибиотиков	Канамидин в минимальных концентрациях, согласованных с НОК	Отсутствует в готовом препарате
Содержание формальдегида	Не более 200 мкг/мл в готовом препарате	Отсутствует в готовом препарате

Стабилизатор	Разрешается в дозе, установленной НОК	Альбумин человека донорский — 250 мкг в дозе; сахараза — 20—30 мг в дозе
Содержание белков куриного эмбриона	Требования не предъявляются	< 0,5 мкг в дозе, по согласованию с НОК
Содержание алюминия (Al <sup>3+</sup> )	Не более 1,25 мг в дозе	0,30—0,50 мг в дозе
Присутствие консервантов	Разрешается в дозе, установленной НОК	Отсутствуют
Общий белок без учета стабилизатора	Для взрослых: не более 65 мкг в дозе Для детей: не более 35 мкг в дозе	(11,3 ± 6,2) мкг в дозе*

\* Среднее значение фактических аналитических данных 72 последовательно взятых серий препарата.

Первый этап включал в себя изучение реактогенности и безвредности вакцины в рамках ограниченных испытаний. Второй этап — изучение иммунологической эффективности и безопасности при вакцинации взрослого населения по двум схемам, предусмотренным инструкцией по применению вакцины. Третий этап — изучение возможности применения вакцины «Энцевир» для профилактики КЭ у детей в возрасте от 3 до 18 лет. В исследованиях приняли участие 770 взрослых и 174 ребенка и подростка. К участию в испытании были допущены только серонегативные по КЭ волонтеры.

При проведении клинических испытаний вакцина продемонстрировала высокую эффективность [1]. Исследование сывороток на содержание специфических антител проводили до вакцинации и через 30 дней после нее в РТГА и ИФА, РБН, РРГ с использованием коммерческих диагностических наборов по общепринятым методикам. Оценку иммунологической эффективности вакцины проводили в динамике для двух схем вакцинации: 0—2—12 мес и 0—5—12 мес. Сероконверсии после завершения цикла вакцинации достигали 100%. Исследования показали, что уже первое введение вакцины вызывает выработку антител у подавляющего числа привитых — 93,7%, а титры антител достигают достаточно высоких значений — средний геометрический титр (СГТ) в ИФА 1:4 698. По завершении курса вакцинации у 100% привитых обнаруживались антитела в титре 1:100 и выше, со значением СГТ Ig I/титр 3,56 в ИФА [1].

Среди местных реакций на введение вакцины чаще других регистрировались жалобы на болезненность в месте введения вакцины, возникающую через 12 ч после инъекции, во время движения рукой. Полностью боль проходила через 24—36 ч. Такие местные реакции, как гиперемия и инфильтрат в месте введения, регистрировались значительно реже — у 22% взрослых и 7,6% детей. Из общих реакций чаще других у взрослых регистрировалось повышение температуры (в интервале 37,0—37,5 °С у 15,5%, в интервале 37,6—38,5 °С — у

3%), предъявлялись жалобы на головную боль и недомогание (11,0 и 10,5% соответственно). У детей повышение температуры зарегистрировано в 2,3%, головная боль и недомогание — 3,9 и 4,4% соответственно.

Таким образом, общие и местные реакции не требовали врачебного вмешательства, не нарушали трудоспособности взрослых волонтеров, не требовали проведения каких-либо корректирующих действий со стороны медицинских работников и не выходили за пределы рамок инструкции по применению, т.е. реакции являлись стереотипными и характеризовались единым симптомокомплексом. На основании этого экспертами было сделано заключение о слабой реактогенности вакцины [1].

В процессе проведения испытаний патологических изменений в организме, связанных с вакцинацией, не выявлено. Анализ информации о соматической и инфекционной заболеваемости среди привитых вакциной в течение двух лет, прошедших после вакцинации, показал, что у лиц, вакцинированных препаратом «Энцевир», за период наблюдения не зарегистрировано вновь появившихся соматических и инфекционных заболеваний.

При проведении всех этапов испытаний было отмечено, что повторное введение вакцины вызывает значительно меньшие проявления (как местные, так и общие) и, особенно, введение вакцины с использованием схемы вакцинации 0—2—12 мес, с коротким интервалом времени между введением первой и второй дозы вакцины. Преимущество этой схемы заключается еще и в том, что в группе волонтеров, вакцинированных по ней, был отмечен выраженный бустерный эффект вакцинации, СГТ IgG, выявленных в ИФА у волонтеров, привитых по схеме 0—2—12 мес, значительно выше, чем в группе волонтеров, привитых по схеме 0—5—12 мес (СГТ IgG в Ig I/титр 3,56 и 2,89 соответственно). Более выраженная иммунологическая эффективность короткой схемы подтверждена в РБН. Среднее значение индекса нейтрализации с тест-штаммом «Абсетгаров» при внутримоз-

говом введении мышам массой 7—8 г было достоверно выше у группы вакцинированных по схеме 0—2—12 мес (2,63 в сравнении с 2,29).

Анализ результатов, полученных в ходе испытаний, позволяет говорить об эффективности обеих изученных схем вакцинации и о правомочности их использования для профилактики КЭ. Однако сравнительная оценка специфической иммунологической реактивности и реактогенности организма волонтеров при вакцинации вакциной «Энцеви́р» по предложенным схемам обосновывает предпочтение схемы 0—2—12 мес, а компактность делает ее более удобной в практическом применении.

Кроме этого, изучена возможность использования вакцины «Энцеви́р» для иммунизации доноров с целью получения специфического иммуноглобулина для профилактики и лечения КЭ. В исследовании приняли участие 550 доноров. Полученные результаты позволили отметить высокую эффективность вакцины «Энцеви́р» при ее применении как для первичной вакцинации доноров, так и при продолжении курса вакцинации, начатого неконцентрированной вакциной КЭ производства НПО «Вирион». После завершения первичного курса вакцинации у 65,6% доноров титры антител в ИФА регистрировались в интервале 1:1 600—1:25 600. У 98,7% доноров, вакцинированных ранее другими вакцинами КЭ, наблюдалось 2—16-кратное нарастание титров антител. Полученные результаты доказывают возможность использования вакцины «Энцеви́р» для целенаправленной иммунизации доноров [1].

Промышленный выпуск препарата начался в 2001 г. На настоящий момент в НПО «Вирион» произведено более 5 млн доз вакцины «Энцеви́р», которая полностью востребована практическим здравоохранением. За указанный период не было получено ни одного официального сообщения о возникновении серьезных побочных реакций на введение вакцины или ее неэффективности.

### **Препараты для активной профилактики клещевого энцефалита**

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано четыре вакцины против КЭ — две отечественного и две импортного производства: вакцина против КЭ сухая (ИПВЭ им М.П. Чумакова, г. Москва); вакцина «Энцеви́р» (НПО «Вирион», г. Томск); вакцина «ФСМЕ-ИММУН Инжект» («Бакстер», Австрия); вакцина «Энцепур» («Кайрон Беринг», Герма-

ния). Все перечисленные вакцины имеют принципиально схожие по составу композиции.

Активным компонентом вакцин являются антигены инактивированного вируса КЭ. Так, вакцина «Энцеви́р» производится на основе штамма «205» вируса КЭ [13], который выделен на Дальнем Востоке и относится к восточному генотипу вируса КЭ. Вакцина против КЭ производства ИПВЭ им М.П. Чумакова производится на основе штамма «Софьин», относящегося также к восточному генотипу вируса. Вакцины немецкого и австрийского производства имеют в своем составе инактивированный вирус КЭ западного генотипа — штаммы «К-23» и «Neudoerfl» [14, 15, 36, 38], выделенные на территории Западной Европы.

На территории Российской Федерации преимущественно имеют распространение восточный и уралосибирский (близкородственный с восточным) генотипы вируса клещевого энцефалита. Западный генотип вируса распространен, в первую очередь, на территории Центральной и Восточной Европы.

До настоящего времени нет однозначного мнения о необходимости использования на территориях вакцин, изготовленных на основе близких антигенных штаммов вируса. Западные производители, продвигая свои препараты на территории РФ, отстаивают позицию, что высокое содержание протективного антигена (gpE) в препаратах и его относительная консервативность в вирусе позволяют преодолевать антигенные отличия между генотипами и обеспечивать достаточный иммунитет [33]. В то же время отечественные ученые отмечают [7], что на нуклеотидном и аминокислотном уровнях различия настолько велики, что сопоставимы с различиями между некоторыми вирусами комплекса КЭ. Влияние этого феномена на эффективность вакцин и диагностикумов, приготовленных на основе вируса одного из генотипов и используемых на всей эндемичной территории, еще предстоит оценить. Некоторые данные указывают на то, что оно может быть значительным.

Содержание специфического антигена в вакцине «Энцеви́р» определяется методом поликлонального иммуноферментного анализа и находится на уровне титра 1/128. В то же время НПО «Вирион» проводит активную работу по переходу на стандартизацию антигенного состава вакцины путем определения гликопротеина Е вируса КЭ. В результате мониторинга 72 последовательно изготовленных серий в 2002—

2003 г. установлено, что содержание гликопротеина Е в вакцине (в очищенном целевом компоненте), находящееся в пределах 1,5—4,0 мкг в дозе, обеспечивает высокую иммуногенность препарата при сохранении низкой реактогенности [17]. Другие производители вакцин КЭ устанавливают содержание вирусного белка в препарате на следующих уровнях: вакцина производства ИПВЭ им. М.П. Чумакова — не менее 0,7 мкг/мл; вакцина «ФСМЕ-ИММУН Инжект» — 1—3,5 мкг в дозе; вакцина «Энцекур» — 1,5 мкг в дозе. В то же время следует отметить, что данные показатели нельзя прямо сравнивать между собой, так как они определяются по оригинальным методикам с собственными стандартными образцами гликопротеина Е (gpE).

При производстве полуфабриката всех вакцин используется культура клеток эмбрионов кур с целью репродукции вируса КЭ. При этом необходимо отметить, что в производстве вакцины «Энцевир» применяется метод суспензионного культивирования вируса, при котором не используется сыворотка крупного рогатого скота или подобные компоненты, необходимые для монослойного культивирования в других вакцинах. Это позволяет исключить риски, связанные с опасностью заражения прионовыми заболеваниями.

В составе вакцины «Энцевир» не содержатся консерванты. Асептическое производство, наличие в технологии стадии стерилизующей фильтрации, стандартизация работ на финишных стадиях, однодозная форма выпуска вакцины позволяют гарантировать стерильность препарата.

По составу стабилизаторов вакцины КЭ можно разделить на две группы: препараты, имеющие в своем составе альбумин человека, и препараты, не имеющие его. В первую группу входят вакцина «Энцевир», вакцина производства ИПВЭ им. М.П. Чумакова и вакцина «ФСМЕ-ИММУН Инжект» производства компании «Бакстер». Альбумин в количестве 0,20—0,25 мг на 0,5 мл вакцины «Энцевир» наряду с сахарозой позволяет обеспечивать срок годности препарата не менее 2 лет и гарантировать при этом низкую реактогенность вакцины, в том числе у детей. Единственным препаратом, не имеющим в своем составе альбумина, является вакцина «Энцекур» компании «Кайрон», в том числе ее детская форма. Случаи возникновения немедленных аллергических реакций (до 2 на 100 тыс. доз вакцины) при введении препара-

та «Энцекур» детям стали причиной выведения в 2002 г. из состава препарата белкового стабилизатора полиженина [37, 39, 40]. Отсутствие альбумина или другого белкового стабилизатора в препарате представляется производителем как отличительная особенность данного препарата. Однако в настоящее время также не существует однозначного ответа на вопрос целесообразности производства вакцины КЭ без альбумина. С одной стороны, Европейские правила рекомендуют снижение количества компонентов биологического происхождения в вакцинах, с другой — опыт производства и применения австрийской безальбуминовой вакцины «TicoVac» показал, что удаление белкового стабилизатора из вакцин КЭ способно привести к значительному увеличению побочных реакций. Сильные лихорадочные реакции с судорожным синдромом на первое введение вакцины возникали, в первую очередь, у детей вследствие определенных иммунологических сдвигов, вызываемых антигеном вируса КЭ в отсутствие альбумина [34]. По этой причине производство вакцины, не содержащей альбумина в своем составе, было прекращено [35].

Все представленные на отечественном рынке вакцины КЭ имеют и идентичные схемы вакцинации [12—15], полный курс которых обеспечивает выработку специфических антител не менее чем у 90% привитых, что свидетельствует об их равнозначной иммунологической эффективности. Исследованиями специалистов НОК ГИСК им. Л.А. Тарасевича доказана взаимозаменяемость вакцин [4].

Необходимо отметить, что вакцина «Энцевир» выгодно отличается от аналогичных препаратов в фармакоэкономическом плане. Анализ, проводимый с начала производства вакцины «Энцевир» показывает, что стоимость курса вакцинации вакциной «Энцевир» в 1,5—5,3 раза ниже стоимости курса вакцинации аналогичными вакцинами.

Таким образом, разработанная вакцина «Энцевир» является современным отечественным препаратом для активной профилактики КЭ, который соответствует международным стандартам. Кроме того, это наиболее действенное и доступное для населения средство защиты от КЭ.

#### **Литература**

1. *Билалова Г.П.* Вакцина клещевого энцефалита «Энцевир»: иммунобиологические и клинические испытания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2003. 25 с.

2. Бочкова Н.Г., Дживанян Т.Н., Карганова Г.Г. Биологические и иммунохимические особенности штаммов вируса клещевого энцефалита в очагах с различным уровнем заболеваемости // Современ. проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. на всесоюз. симп. Иркутск, 18—21 сент. 1990 г.
3. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. М., 1990. 122 с.
4. Воробьева М.С., Расцепкина М.Н. Сравнительный анализ качества вакцин для профилактики клещевого энцефалита // Мед. иммунобиол. препараты для профилактики, диагностики и лечения актуал. инфекций: Тез. докл. всерос. конф. по вакцинологии. Москва, 10—11 нояб. 2004. С. 13.
5. Вотьяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии. Новосибирск: Наука, 2002. 404 с.
6. Злобин В.И. Клещевой энцефалит на рубеже веков // Сиб. мед. журн. 2003. № 3. С. 4—7.
7. Злобин В.И. Современные проблемы эпидемиологии и профилактики клещевого энцефалита в Российской Федерации // Биопрепараты. 2004. № 2. С. 2—6.
8. Злобин В.И., Борисов В.А., Верхозина М.М. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2002. 184 с.
9. Зуева Л.П., Яфаев В.В., Дударева В.В. Общие аспекты иммунопрофилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002. № 2. С. 6—7.
10. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Новосибирск, 2001. 360 с.
11. Ильченко Т.Э. Фармакоэкономический анализ и научно-методическое обоснование вакцинопрофилактики клещевого энцефалита как основа обеспечения стратегии развития фармацевтического предприятия (на примере НПО «Вирион»): Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Курск, 2005. 27 с.
12. Инструкция по применению на вакцину ИПВЭ им. Чумакова.
13. Инструкция по применению на вакцину «Энцевиr».
14. Инструкция по применению на вакцину «Энцепур».
15. Инструкция по применению на вакцину «FSME-immun».
16. Карпов С.П., Федоров Ю.В. Иммунология клещевого энцефалита. Томск, 1969. 182 с.
17. Шарова О.И., Мищенко И.А., Шквыря Н.С. и др. Количественное определение вирусного белка в вакцине клещевого энцефалита «Энцевиr» // Сиб. мед. журн. 2004. Т. 19. № 2. С. 40—45.
18. А. с. № 669742 СССР, кл. С 12 К 5/00. Штамм № 205 для приготовления вакцины против клещевого энцефалита / М.Н. Левина, М.С. Воробьева, Р.Н. Воробьева. 1977.
19. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. Владивосток: Дальнаука, 1997. 187 с.
20. Медуницин Н.В. Вакцинология. М.: Триада Х, 1999. 271 с.
21. Мячина А.Н. Течение клещевого энцефалита у привитых // Клещевой энцефалит, нейроонкология, вопросы психиатрии: Сб. статей. Пермь, 1970. С. 10—11.
22. Огарков М.И., Ишкильдин М.И. Вакцинопрофилактика: прошлое, настоящее и будущее // Современ. средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуал. инфекций: Материалы науч. конф. с междунар. участием. СПб., 2004. С. 91.
23. Онищенко Г.Г. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Российской Федерации // Эпидемиол. обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современ. этапе: Материалы расшир. пленума проблем. комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН. Москва, 9—10 дек. 2003. С. 5—6.
24. Онищенко Г.Г. Распространение вирусных природно-очаговых инфекций в Российской Федерации и меры по их профилактике // Эпидемиология и инфекц. болезни. 2000. № 4. С. 4—8.
25. Погодина В.В., Бочкова Н.К., Карань Л.С. Об этиологии тяжелых и легких форм клещевого энцефалита в зоне совместной циркуляции сибирского и дальневосточного подтипов возбудителя // Эпидемиол. обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современ. этапе: Материалы расшир. пленума проблем. комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН. Москва, 9—10 дек. 2003. С. 10—11.
26. Воробьева М.С., Расцепкина М.Н., Красильников И.В. и др. Результаты лабораторных испытаний модифицированной вакцины клещевого энцефалита «Энцевиr» производства ФГУП НПО «Вирион» // Актуал. вопр. разработки, производства и применения иммунобиол. и фармацевт. препаратов: Тез. докл. науч. конф. Томск, 14 июня 2001. С. 8.
27. Сафронов П.В., Нетесов С.В. Нуклеотидная последовательность генов и полная аминокислотная последовательность белков вируса клещевого энцефалита штамма «205» // Молекуляр. генетика микробиология и вирусология. 1991. № 4. С. 23—29.
28. Верета Л.А., Захарычева Т.А., Александров В.И. и др. Связь лечебной эффективности иммуноглобулина против клещевого энцефалита со специфической активностью препарата и сроками его введения // Журн. невропатологии и психиатрии. 1994. № 2. С. 68—70.
29. Тимофеев А.В., Грачев В.П. Создание и усовершенствование отечественных инактивированных вакцин против клещевого энцефалита // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002. № 1. С. 38—39.
30. Павлова Л.И., Ставицкая И.В., Горбунов М.А. и др. Характеристика отечественных концентрированных вакцин против клещевого энцефалита при иммунизации детей и подростков // Биопрепараты. 2003. № 1. С. 24—28.
31. Ясинский А.А. Нормативное правовое и методическое обеспечение вакцинопрофилактики // Современ. средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуал. инфекций: Материалы науч. конф. с междунар. участием. СПб., 2004. С. 113.
32. Ясинский А.А., Грачева Л.Д. О региональных целевых программах «Вакцинопрофилактика» // Современ. средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуал. инфекций: Материалы науч. конф. с междунар. участием. СПб., 2004. С. 116—117.
33. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination // Arch. Virol. Suppl. 2004. V. 18. P. 201—205.
34. Marth E., Kleinhapl B. Albumin is a necessary stabilizer of TBE-vaccine to avoid fever in children after vaccination // Vaccine. 2001. Nov. V. 20. Suppl. 3—4. P. 532—537.
35. Marth E., Kleinhapl B., Jelovcan S. Stimulation of the immune system by different TBE-virus vaccines // Int. J. Med. Microbiol. 2004. Apr. V. 293. Suppl. 37. P. 139—144.
36. Rendi-Wagner P., Kundi M., Zent O. et al. Persistence of

**Воробьева М.С., Ращенко М.Н., Павлова Л.И. и др.**

- protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis-longer than expected? // *Vaccine*. 2004. July. V. 22. Suppl. 21—22. P. 2743—2749.
37. Zent O., Hennig R., Banzhoff A. et al. Protection against tick-borne encephalitis with a new vaccine formulation free of protein-derived stabilizers // *J. Travel. Med.* 2005. Mar., Apr. V. 12. Suppl. 2. P. 85—93.
38. Zent O., Plentz A., Schwarz T. et al. TBE booster immunization according to the rapid immunization schedule: are 3-

**Вакцинопрофилактика КЭ ... и препараты для ее реализации**

- year booster intervals really necessary? // *Vaccine*. 2004. Dec. V. 23. Suppl. 3. P. 312—315.
39. Zent O., Hennig R. Post-marketing surveillance of immediate allergic reactions: polygeline-based versus polygeline-free pediatric TBE vaccine // *Vaccine*. 2004. Dec. V. 23. Suppl. 5. P. 579—584.
40. Zent O., Broker M. Tick-borne encephalitis vaccines: past and present // *Expert Rev. Vaccines*. 2005. Oct. V. 4. Suppl. 5. P. 747—755.

Поступила в редакцию 06.01.2006 г.