

РЕАКТОГЕННОСТЬ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА «ЭНЦЕПУР® ВЗРОСЛЫЙ» И ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ЕЕ ВВЕДЕНИЕ

Леонова Г.Н., Крылова Н.В., Павленко Е.В.,
Майстровская О.С.

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, г. Владивосток, Россия

Резюме. Дана клинико-иммунологическая характеристика вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) «Энцекур® взрослый» (Германия), изучение которой проведено на контингенте людей, проживающих на Дальнем Востоке России. Реактогенность на введение вакцины выявлена в 32,4% случаев, которая клинически была выражена слабо и обусловлена реакцией на специфический белок вакцины. Дана оценка напряженности иммунного ответа в реакции нейтрализации. В группе с реактогенностью средняя геометрического титра была выше - 1:182, чем без реактогенности - 1:97. У всех людей с разными уровнями (I, II, III) специфического иммунного ответа установлено повышенное содержание CD20⁺- и CD25⁺- лимфоцитов. Выявлено различие иммунологической реактивности у лиц, имеющих высокий (I группа) и низкий уровни (III группа) специфического антительного ответа. В I-ой группе, по сравнению с III-ей, достоверно выше было относительное содержание лимфоцитов и их субпопуляций (CD3⁺, CD4⁺, CD45RA⁺), а также ФП, ФЧ, IgG и IgM. Сделано заключение о высокой иммунологической активности немецкой вакцины «Энцекур® взрослый». Данная вакцина как безопасное и эффективное средство для специфической профилактики КЭ рекомендована к использованию на эндемичной территории России.

Ключевые слова: вакцинация, реактогенность, клеточный, гуморальный иммунитет.

Leonova G.N., Krylova N.V., Pavlenko E.V., Maistrovskaya O.S.

REACTOGENITY OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VACCINE “ENCEPUR ADULT” AND IMMUNE RESPONSE

Abstract. The comprehensive clinical-immunological characteristic of a tick-borne encephalitis vaccine “Encepur Adult” (Germany), which was studied on a group of residents of Far East of Russia was discussed. Reactogenicity in 32,4% of vaccinees was characterized by minor clinical manifestations and was due to the reaction to specific vaccine albumin. Expression of immune response (mean geometric titers) was evaluated in a neutralization test. A group with the reactogenicity showed higher geometric mean antibody titers (1:182) compared with a group without the reactogenicity (1:97).

All of vaccinees with various levels (high, middle, low) of specific immune response had an increased quantity of CD20⁺ and CD25⁺ lymphocytes. We showed a difference in immunologic reactivity of people with high and low levels of specific antibody response. As compared with a low level group the group with a high level of specific response showed significantly higher quantity of lymphocytes and their subpopulations (CD3⁺, CD4⁺, CD45RA⁺) as well as higher levels of IgM, IgG.

We conclude that vaccine “Encepur Adult” (Germany) possesses a high immunologic activity. It is recommended to use this vaccine as a safe and effective specific preventive remedy in TBE endemic areas. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 4, pp 391-396)

Введение

В последние годы на юге Дальнего Востока, как и на всей эндемичной по клещевому энцефалиту территории России, отмечен значительный подъем (более чем в 3-4 раза) заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ). Очаговые формы КЭ регист-

Адрес для переписки:

Леоновой Галине Николаевне.
690087, Владивосток, ул. Сельская, д.1,
E-mail: galinaleon@mail.primorye.ru

рируют здесь в 30 - 60% случаев, летальность при них составляет более 40% [14], что указывает на особую тяжесть этой инфекции на территории Дальневосточного региона [4]. В данной ситуации единственным и надежным средством защиты является правильный выбор вакцинного препарата, который смог бы защитить население от этой опасной инфекции. Положительный опыт борьбы с КЭ имеется во многих странах западно-европейского региона. Так, F.X. Heinz и C. Kunz [12] наглядно продемонстрировали эпидемиологический эффект вакцинопрофилактики за период с 1979 по 2002 годы по динамике числа заболевших КЭ в Австрии по сравнению с динамикой заболеваемости КЭ в Чешской республике. В Австрии, где в эндемичных ареалах вакцинируют против КЭ более 95% населения, произошло снижение числа заболевших от 700 до 60 случаев в год. В Чешской республике, наоборот, число случаев КЭ в 90-е годы резко увеличилось.

Известно, что имеющиеся на российском рынке вакцины против КЭ от различных производителей дают в ряде случаев реакцию на их введение, которая по критериям безопасности рассматривается как побочное действие иммунобиологических препаратов. В 1998-2001 годах в Германии в соответствии с европейскими стандартами качества вакцинных препаратов разработана новая вакцина, из которой были исключены полижелатин и другие стабилизаторы белкового происхождения. По данным некоторых авторов [10, 17, 18] эта вакцина содержит оптимальную дозу антигена, обеспечивая не только надежную защиту, но и минимальные побочные реакции.

Целью настоящей работы явилось изучение клинико-иммунологической реакции организма на введение новой вакцины против клещевого энцефалита «Энцекур® взрослый» (Германия) группе лиц, проживающих на юге Дальнего Востока.

Материалы и методы

Изучена клинико-иммунологическая эффективность вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) «Энцекур® взрослый», производимой компанией «Кайрон Беринг Гмбх и Ко», Марбург, Германия. Данная концентрированная инактивированная вакцина, приготовленная из западного антигенного варианта вируса КЭ (штамм К-23), содержит 1,5 мкг специфического антигена, адсорбированного на гидроокиси алюминия, и свободна от протеиновых стабилизаторов. Для испытания вакцины использованы серии № 018021 для 1-ой и 2-ой и серии № 036031А - для 3-й прививок. Вакцину вводили трехкратно с интервалом 0-28 дней и 1 год. Всего вакцинировано 145 человек в возрасте от 17 до 68 лет. Кроме того, был привит 21 человек по укороченной схеме 0-7-21 день, использована серия вакцины № 036031А.

Изучение иммунного ответа проводили в динамике: до вакцинации, через 1 мес. после 1-ой, через 1 мес. и 1 год после 2-ой вакцинации и через 1 мес. после 3-ей прививки. Для выявления антител IgG к вирусу КЭ в ИФА использовали тест-систему, выпускаемую НПО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Реакцию нейтрализации (РН) проводили на пассивируемой культуре клеток почек эмбрионов свиньи (СПЭВ) с использованием штамма Primorye-73 (P-73) вируса КЭ, выделенного в 1973 году из мозга умершего больного очаговой формой КЭ, заражение которого произошло в Дальнереченском районе Приморского края. Исследования проведены на 1-суточном монослое клеточной культуры СПЭВ в 24-луночных пластиковых панелях. Предварительно для всего опыта была приготовлена вирусная суспензия штамма P-73, ее рабочая доза содержала 2 лг ТЦД₅₀. Титр вируснейтрализующих антител определяли с помощью 2-х кратного разведения сывороток крови, начиная с разведения 1:10. Учет проводили по цитопатическому действию штамма вируса КЭ на 4-ый и 5-й дни наблюдения под контролем достижения 2 лг ТЦД₅₀ рабочей дозы этого штамма.

Напряженность иммунного ответа определяли с помощью показателя средней геометрической титра антител (СГТА) [2].

Одновременно с изучением накопления антител к вирусу КЭ исследованы иммунный статус 49 вакцинированных лиц (через месяц после 3-й вакцинации). В комплекс обследования включали оценку следующих показателей иммунного статуса: исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, изучаемого с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции. Уровень CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD45RA⁺ - лимфоцитов оценивали с помощью моноклональных антител производства «Клоноспектр» (НПЦ «Медбиоспектр»). У вакцинированных исследовали также содержание сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM [15], концентрацию циркулирующих иммунных комплексов [9]. При оценке фагоцитарной активности лейкоцитов крови определяли фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный показатель (ФП). В качестве объекта фагоцитоза использовали непатогенный штамм *Staphylococcus aureus*.

Результаты

1. Изучение специфического иммунного ответа на введение вакцины. Реактогенность вакцины представляет важнейшую составную часть характеристики биопрепарата. При проведении 2-х кратной прививки вакциной «Энцекур® взрослый» были выявлены незначительные клинические проявления реактогенности у 47 привитых человек (32,4%). Температура выше 38°С была отмечена только у одного

пациента после 1-ой вакцинации. К другим жалобам относилось общее недомогание (4,1% и 2,7%), мышечная боль в месте инъекции (6,1% и 1,4%) и местная реакция (гиперемия и припухлость) - 14,2% и 4,7% (соответственно после 1-ой и 2-ой вакцинации). После 3-ей прививки жалоб не было. Эти данные указывали на проявление крайне незначительных побочных действий вакцины, частота которых снижалась после 2-ой вакцинации.

Какова причина даже незначительных реакций на введение препарата? Проведен анализ накопления специфических антител в двух группах лиц с реактивными проявлениями на введение препарата и без проявлений. Динамика IgG антител с 1-й по 5-ю проб крови представлена на рис. 1. В группе лиц с реакциями IgG антитела выявляли в I-ой пробе (23,4 ± 6,1%, n=47), во II-й - (63,8 ± 7,0%, n=47), в III-й - (95,3 ± 3,4%, n=39), в IV-й - (74,3 ± 7,3%, n=35), в V-й - (100%, n=31). В группе лиц без реакций - соответственно: 17,3 ± 3,8% (n=98), 62,9 ± 4,8% (n=98), 89,9 ± 3,1% (n=91), 57,1 ± 5,6% (n=77), 94,4 ± 2,7% (n=70). И хотя показатели IgG антител во всех пробах в разной степени были ниже в группе без реакций, чем в группе с реакциями, их разница не достоверна (P>0,05).

Для уточнения полученной информации в анализ была подключена реакция нейтрализации, которая была проведена с региональным штаммом Р-73 вируса КЭ. Для более объективной оценки иммуногенности вакцины последующий анализ проведен только для вакцинированных лиц серонегативной группы, которые в первом образце крови не имели антител класса IgG (n=102). В реакции нейтрализации в V-ом образце крови процент доли лиц с реакциями (100%) и без- (95,2 ± 2,7%) также не различался (P>0,05).

В то же время напряженность (СГТА) иммунного ответа в этих группах была разной. Как видно на рис. 2, в группе без реакций 1 мес. спустя после 2-й вакцинации (n=73) СГТА составила 1:74, 1 год

спустя после 2-й вакцинации (n=67) - 1:42 и 1 мес. спустя после 3-й прививки (n=62) - 1:97. У лиц с реакциями СГТА был выше: 1:79 (n=29), 1:49 (n=24) и 1:182 (n=21), соответственно. Особенно существенное различие продемонстрировали последние (пятые) образцы крови. В группе без реакций СГТА был значительно ниже (1:97), чем с реакциями - 1:182.

Подобные результаты получены и при вакцинации 21 человека по ускоренной схеме. После 3-ей прививки у лиц с реакцией на введение вакцины СГТА в реакции нейтрализации составил 1:147, а без реакций - 1:56.

2. Изучение показателей иммунного статуса у вакцинированных лиц. Эффективность вакцинации зависит, с одной стороны, от качества и свойств самой вакцины, а с другой - от состояния иммунной системы вакцинированного. В ранее опубликованной нами работе [5] в зависимости от напряженности иммунного ответа все вакцинированные лица были разделены нами на 3 группы: I-я - с высоким уровнем защищенности, титр вируснейтрализующих антител был более 1:160, II-я - со средним уровнем защищенности, титр 1:40-1:80, III-я - с низким уровнем защищенности, титр менее 1:20.

В сравнительном аспекте было изучено общее состояние иммунной системы привитых людей и специфического иммунного ответа. Такое изучение проведено одновременно спустя 1 мес. после 3-й прививки, когда у людей уже сформировался стойкий специфический антителы ответ. Состояние показателей иммунной системы в этот период определено у 49 привитых лиц. Из них - 26 человек вошли в I-ю группу (с высокой степенью защиты), 11 человек - во II-ю (со средней степенью защиты) и 12 человек - в III-ю группу вакцинированных лиц (с низкой степенью защиты).

Прежде всего, при изучении иммунного статуса было обращено внимание на то, что вакцинированные люди, имеющие разный уровень специфической защи-

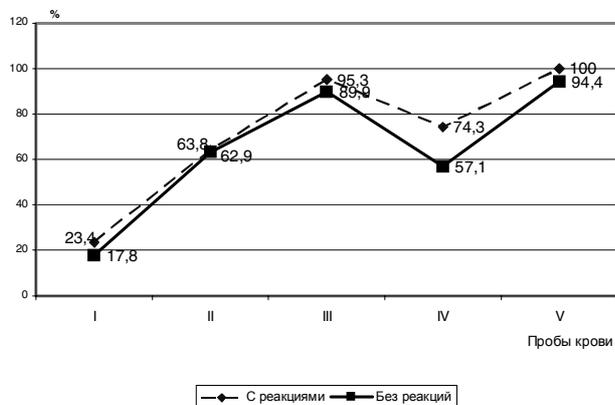


Рис. 1. Динамика накопления антител класса IgG в группах лиц без- и с реакциями на введение вакцины «Энцепур®» взрослый». По оси ординат - обратные титры антител

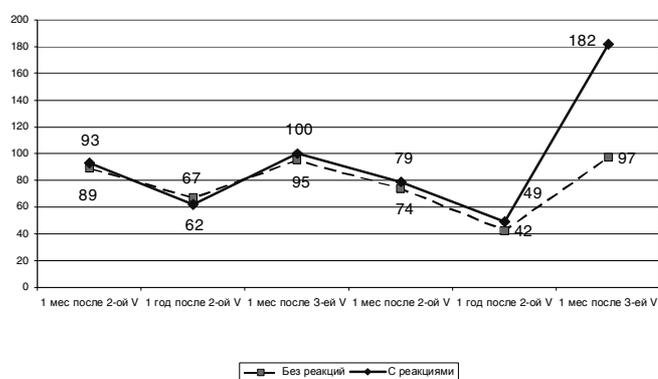


Рис. 2. Динамика накопления вируснейтрализующих антител (СГТА) к штамму Р-73 вируса КЭ в группах лиц с реакцией и без реакции на введение вакцины «Энцепур®» взрослый».

ты, вошли в разные возрастные группы. Так, средний возраст обследованных лиц I-й группы составил 36,5 ± 3,2 года, II-й группы - 47,4 ± 4,5 года, III-й группы - 50,3 ± 4,1 года. Таким образом, люди, имеющие низкую степень специфической защиты, оказались достоверно (p<0,05) старше тех, кто имел высокую степень защиты. Кроме того, среди вакцинированных людей I-й группы оказалось 50% лиц с реакциями на прививку, во II-й группе таких было 9,1%, а в III-й - были люди без реакций. В указанных группах показатели (СГТА) вируснейтрализующих антител к штамму Р-73 вируса КЭ значительно различались: в I-й группе - 1:256; во II-й группе - 1:80; в III-й группе - 1:11.

Как видно в табл. 1, большинство показателей иммунного статуса обследованных лиц с различной интенсивностью специфического иммунного ответа после 3-ей прививки находились в границах нормы. Исключение составляли следующие показатели: выше нормы было содержание CD20⁺-лимфоцитов (В-лимфоциты), CD25⁺-лимфоцитов (Т-активированные лимфоциты). Также у лиц I-ой группы был повышен уровень общего сывороточного IgG. Содержание общих IgM находилось в пределах нормы, но в I-ой группе этот показатель был достоверно выше, чем в III-ей группе. И хотя другие параметры иммунного статуса были в пределах нормы, показатели между группами все же различались. Так, в группе вакцинированных лиц с высоким уровнем защищенности (I группа) по сравнению с вакцинированными людьми, имеющими низкий уровень (III группа),

было достоверно повышено относительное количество лимфоцитов (37,6 ± 1,5% и 28,5 ± 2,4%, соответственно). Исследования субпопуляционного состава лимфоцитов у вакцинированных лиц с разными уровнями специфического иммунного ответа свидетельствуют о том, что показатели Т-клеточного звена иммунитета у них достоверно отличаются (p<0,05). Так, в I-ой группе уровни CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов (62,12 ± 2,52% и 38,38 ± 2,12%) достоверно выше аналогичных показателей в III-ей группе (53,25 ± 2,89% и 29,17 ± 3,02%, соответственно). Достоверных различий указанных показателей у лиц II-ой группы (средний уровень защищенности) по сравнению с I-й и III-й - не обнаружено. У вакцинированных лиц всех трех групп не наблюдалось разницы в содержании CD8⁺- (Т-супрессоров (цитотоксических лимфоцитов)) и CD16⁺ - (натуральных киллеров) клеток. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) в этих группах не имел достоверных различий, но отмечалась тенденция к его снижению: в 1-й - 1,56 ± 0,14, во 2-й - 1,43 ± 0,20 и в 3-й группе - 1,25 ± 0,16.

Исследование содержания в крови вакцинированных людей CD45RA⁺-лимфоцитов показало, что в I-й группе лиц (более молодого возраста) их достоверно больше, чем в III-й (49,29 ± 2,06% и 39,42 ± 1,73%, соответственно). В отношении фагоцитарной активности лейкоцитов установлено, что показатель ФП у вакцинированных лиц с высоким уровнем защищенности был достоверно выше (59,69 ± 2,66%),

Табл. 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ЛИЦ, ПРИВИТЫХ ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА «ЭНЦЕПУР® ВЗРОСЛЫЙ» (ГЕРМАНИЯ)

Показатели	Норма (здоровые доноры)	I группа Высокая степень защиты (n=26) Титры АТ > 1:160	II группа Средняя степень защиты (n=11) Титры АТ – 1:40 – 1:80	III группа Низкая степень защиты (n=12) Титры АТ < 1:40
Возраст		36,5±3,2	47,4±4,5	50,3±4,1*
СГТА		7,97(1:256)	6,32(1:80)	3,46(1:11)*
Реакции на прививку		50%	9,1%	0
Лимфоциты, %	18-38	37,6±1,5	33,1±3,2	28,5±2,4*
CD3 ⁺ , %	40-80	62,12±2,52	55,64±2,16	53,25±2,89*
CD20 ⁺ , %	5-20	27,08±1,62	23,27±1,74	20,12±1,4*
CD4 ⁺ , %	30-50	38,38±2,12	32,27±2,64	29,17±3,02*
CD8 ⁺ , %	10-30	24,42±1,44	22,36±1,9	23,75±2,1
CD4 ⁺ / CD8 ⁺ (ИРИ)	1,3-3,5	1,56±0,14	1,43±0,20	1,25±0,16
CD16 ⁺ , %	7-20	18,54±1,72	16,45±2,01	17,0±1,85
CD25 ⁺ , %	0-6	21,75±2,03	19,09±1,94	16,73±2,1
CD45RA ⁺ , %	45-65	49,29±2,06	42,8±2,0	39,42±1,73*
ФП, %	40-80	59,69±2,66	53,0±3,1	50,75±2,43*
ФЧ, у.е.	4-6	5,28±0,25	4,61±0,37	4,37±0,23*
IgA, г/л	1,21-2,6	1,82±0,08	1,78±0,23	1,62±0,15
IgG, г/л	8,5-11,8	13,03±0,49	11,04±0,45	10,40±0,59*
IgM, г/л	0,38-2,2	1,2±0,11	0,86±0,15	0,78±0,09*
ЦИК, у.е.	До 27	20,25±1,83	21,15±2,89	17,86±2,41

Примечание: * - p<0,05 – значения достоверны при сравнении показателей в I-й и III-й группах

чем у людей, имеющих низкий уровень защищенности ($50,75 \pm 2,43\%$). Показатель ФЧ был также выше в I-й группе ($5,28 \pm 0,25$), чем в III-й ($4,37 \pm 0,23$). Содержание общих иммуноглобулинов А, М, G в сыворотках крови вакцинированных лиц III-й группы было ниже, чем в I-й, а количество циркулирующих иммунных комплексов во всех трех группах достоверно не различалось.

Обсуждение

Известно, что современная терапевтическая вакцина наряду с протективной активностью против конкретного патогена может оказывать иммуномодулирующее действие [7]. Однако специфическая реакция на введение вакцины у людей бывает разной. Проведенные исследования позволили установить, что у всех обследованных вакцинированных людей с разными уровнями специфического иммунного ответа было повышено содержание CD20⁺ (В-лимфоциты), CD25⁺ (Т-активированные лимфоциты). Несмотря на то, что остальные показатели иммунного статуса у вакцинированных лиц были в пределах нормы, нами выявлено различие в иммунологической реактивности лиц, имеющих высокий и низкий уровни специфического антительного ответа. В I-й группе было достоверно выше, чем в III-й, относительное содержание лимфоцитов и их субпопуляций (CD3⁺, CD4⁺, CD45RA⁺), а также ФП, ФЧ, IgG и IgM.

Считается, что к 45 дню вакцинного процесса все показатели клеточного состава периферической крови возвращаются к исходным значениям [3]. Вышеуказанные результаты, скорее всего, свидетельствовали о еще незавершенной иммунологической перестройке организма на введение вакцины.

В литературе дискутируется вопрос о возможной корреляции между клеточным и гуморальным вирусспецифическим иммунными ответами. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у лиц молодого возраста, привитых гриппозными вакцинами, повышение показателей клеточного иммунитета наблюдалось только в том случае, если развивался полноценный антительный иммунный ответ [8, 11]. По данным других авторов, у взрослых лиц, привитых против гриппа, не отмечено какой-либо связи между изменением уровня клеточного иммунитета и продукцией вирусспецифических антител [8, 16].

Установлено, что люди молодого возраста с высокой частотой реактогенности и высоким уровнем продукции специфических антител к вирусу КЭ имеют более высокие показатели клеточного и гуморального иммунитета, чем люди старшей возрастной группы. Возможно, это связано с тем, что у обследованных нами молодых людей выявлены более высокие показатели наивных клеток памяти (CD45RA⁺-лимфоцитов), чем у людей старшего воз-

раста. Так, с возрастом наблюдается явное изменение пропорции наивных клеток и клеток памяти в сторону накопления Т-клеток памяти [6]. При этом организм становится иммунным ко многим антигенам, но увеличение количества клеток памяти происходит за счёт уменьшения пула наивных лимфоцитов.

Кроме того, по данным С.Н. Буковской с соавторами [1], более активную реакцию иммунокомпетентных клеток в виде стимуляции как Т-, так и В-звена иммунной системы привитых обнаруживали при применении концентрированной вакцины против КЭ, по сравнению с неконцентрированной вакциной, содержащей низкую дозу специфического антигена.

Несмотря на то, что изучаемая вакцина практически лишена стабилизаторов белкового происхождения, у части лиц все же была зарегистрирована реакция на чужеродный белок. Полученные результаты специфического иммунного ответа, скорее всего, свидетельствовали о том, что реакция на введение препарата носила специфический характер. Для выявления различий в указанных группах недостаточно анализа только частоты (%) встречаемости специфических антител как в реакции ИФА, так и в реакции нейтрализации. Разницу показателей, как было продемонстрировано выше, лучше всего можно выявить при изучении напряженности иммунного ответа (СГТА) в реакции нейтрализации. Наиболее существенное различие продемонстрировали последние образцы крови (1 мес. спустя после 3-й прививки) при стандартной схеме вакцинации. В группе без реакций СГТА был значительно ниже (1:97), чем с реакциями - 1:182. Подобные результаты получены и при ускоренной схеме вакцинации. После 3-й прививки у лиц с реакцией на введение вакцины СГТА в реакции нейтрализации составила 1:147, а без реакций - 1:56.

Ранее С.Н. Буковской с соавторами [1] на заключительном этапе иммунизации (через 6 мес. от начала прививок) было выявлено четко выраженное влияние вакцинации на иммунокомпетентные клетки привитых против КЭ. Это положение нашло подтверждение в настоящих исследованиях, которые свидетельствовали об активной реакции иммунной системы после 3-й прививки.

Выявленную закономерность определения более высоких показателей иммунного ответа в группе лиц с реакциями на введение вакцины, на наш взгляд, можно расценивать как положительный факт при вакцинопрофилактике КЭ. Как правило, при обсуждении качества вакцины больше всего уделяют внимание примесям белкового происхождения, которые дают недопустимые побочные реакции. В литературе не часто встречаются работы, где бы обсуждали реактогенность при вакцинации как положительный факт. Так, данные [10] о снижении доли детей с явлениями лихорадки в группе вакцинированных по-

ловинной дозой убитого антигена вируса КЭ вакцины «Энцекур», по сравнению с полной дозой, скорее всего, можно объяснить реакцией организма на сам антиген. При этом автор полагает, что стерильный фильтрованный инактивированный антиген КЭ способен индуцировать лихорадку. В наших наблюдениях реакция на введение вакцины выявлена в 32,4% случаев, но она была не очень выраженной и является, очевидно, необходимым свойством в характеристике вакцинного препарата. Видимо, трудно получить высоко иммуногенный препарат, не вызывающий реакцию на специфический белок вакцины. Так, например, хорошо известно, что «цельные» вирусные препараты гриппозной вакцины высокоиммуногенны, но более реактогенны.

Проведенные работы по улучшению качества вакцины «Энцекур® взрослый» убеждают нас в том, что дозозависимая реактогенность вакцины указывает на специфический характер этой реакции. Полученные нами результаты подтверждают данные других исследователей [13, 17] о том, что подобранная доза (1,5 мкг) специфического антигена вакцины «Энцекур® взрослый» против КЭ оптимальна. Вакцина способна вызывать длительный, высоко специфический иммунный ответ на фоне низкой реактогенности макроорганизма на ее введение.

Такая концентрированная высокоочищенная вакцина может быть рекомендована как безопасное и эффективное средство, а также как наиболее оптимальный препарат для специфической профилактики КЭ на эндемичной территории Российской Федерации.

Список литературы

1. Буковская С.Н., Воробьева М.С., Карпович Л.Г., Шаламберидзе Т.Д. Изучение некоторых количественных показателей иммунного статуса людей, привитых различными вакцинами против КЭ // *Вопр. вирусол.* - 1983. - №4. - С.100-103.
2. Ворошилова М.К., Жевандрова В.И., Балаян М.С. Методы лабораторной диагностики энтеровирусных инфекций // *М.*, 1964.
3. Костинов М.П. Ревматические заболевания // *Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья.* М., 2001. - С.165-173.
4. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае // *Дальнаука, Владивосток.* - 1997.
5. Леонова Г.Н., Мизеров К.С., Крылова Н.В., Павленко Е.Н., Майстровская О.С., Борисова О.Н., Дитер Гниель. Клинико-иммунологическая эффективность вакцины «Энцекур» при вакцинации против

клещевого энцефалита жителей Приморского края // *Журн. «Биопрепараты»* - 2004. - №2 (14). - С.24-28.

6. Мазуров Д.В., Мастернак Ю.А., Пинегин Б.В. Возрастные изменения Т-лимфоцитов человека, несущих маркеры CD45RO и HLA-DR // *Иммунология.* - 2002. - №5. - С.268-271.

7. Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И., Коненков В.И. Профилактическая иммунология. - М., 2004.

8. Найхин А.Н., Рекстин А.Р., Кац Дж. Пролиферативная активность лимфоцитов лиц пожилого возраста *in vitro* при отдельной и сочетанной иммунизации живой и инактивированной гриппозными вакцинами // *Вопр. Вирусол.* - 2000. - №2. - С.41-45.

9. Digeon M., Laver M., Riza // *J. Immunol. Meth.* - 1977. - 16. - P.165-183.

10. Eder G., Kollaritsch H. Antigenic dependent adverse reactions and seroconversion of a tick-borne encephalitis vaccine children // *Vaccine.* - 2003. - Vol.21. - P.3575-3583.

11. Gorse G.J., Belshe R.B. Enhanced lymphoproliferation to influenza A virus following vaccination of older, chronically ill adults with live attenuated viruses // *Scand. J. infect. Dis.* - 1991. - Vol.23. - P.7-17.

12. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination // *Archives of Virology.* - 2004. [Suppl]. - Vol.18. - P.201-205.

13. Jiri Beran, Petr Dauda, Dieter Gniel, Olaf Zent Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur® using rapid vaccination schedule // *J.Med.Micobiol.* - 2004. - 293, Suppl. - 37.- P.130-133.

14. Leonova G.N., Borisevich V.G., Pavlenko E.V., Kulakova N.V., Belikov S.I., D. Gniel. Tick-borne encephalitis in the Russian Far East // VII International Potsdam symposium on tick-borne diseases. Berlin (Germany), 13-14 March. - 2003.

15. Manchini G., Carbonara A.O., Heremans J.E. // *Immunochemistry.* - 1965. - Vol.2.- P.235-254.

16. Schwab R., Russo C., Weksler M.E. Loss of MHC-restricted T-cell recognition of influenza antigens in aging // *Aging Immunol. Infect. Dis.* - 1990.- Vol.2.- P.111-116.

17. Zent O., Jiri Beran, Wolfgang Jilg, Tomasz Mach, Angelika Banzhoff. Clinical evaluation of a polygeline-free encephalitis vaccine for adolescents and adults. *Vaccine.* - 2003. - Vol.21. - P. 738-746.

18. Zent O., Banzhoff A., Hilbert A.K., Meriste S., Sluzewski W., Ch. Wittermann Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer // *Vaccine.* - 2003. - Vol.21. - P. 3584-3592.

*поступила в редакцию 03.12.2004
принята к печати 21.12.2004*