

Клиническая эффективность вакцинации и экстренной серопрофилактики клещевого энцефалита на Среднем Урале

Л. И. Волкова, О. П. Ковтун, В. В. Романенко, М. В. Анкудинова, А. В. Анкудинова

ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», ГОУ ВПО УГМА Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», г. Екатеринбург

Clinical efficiency of vaccination and passive immunization against tick borne encephalitis in middle Urals

L. I. Volkova, O. P. Kovtun, V. V. Romanenko, M. V. Ankudinova, A. V. Ankudinova

Sverdlovsk regional clinical hospital 1, Ural state medical academy of Federal agency on public health services and social development, Center of hygiene and epidemiology in Sverdlovsk region

Резюме

В течение многих лет Средний Урал является напряженным природным очагом клещевых инфекций. Благодаря активной вакцинации населения области против КЭ, к 2006 году достигнут 72% охват вакцинацией. Ежегодно от 50 до 90% лиц, обратившихся с укусом клеща, получают экстренную серопрофилактику.

Цель работы: изучить клиническую эффективность вакцинации и экстренной серопрофилактики клещевого энцефалита.

Материалы и методы: в исследование было включено 9674 больных острым КЭ за последние 15 лет (1992–2006 гг.) и 134 пациента с хроническими формами заболевания. Статистическая обработка проводилась с помощью электронных программ: Biostat, Microsoft Excel 2000.

Результаты: анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики выявил более легкое течение заболевания у привитых лиц с преобладанием лихорадочных форм КЭ — $86,4 \pm 6,1\%$ (по сравнению с $68,3 \pm 6,2\%$ у непривитых пациентов), уменьшение доли менингеальных (у привитых — $12,5 \pm 6,2\%$, у непривитых — $24,9 \pm 6,4\%$) и очаговых форм болезни (до $1,1 \pm 0,6\%$, по сравнению с непривитыми — $6,6 \pm 1,2\%$). Среди пациентов, имевших экстренную серопрофилактику, развитие легких лихорадочных форм было чаще $79,8 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$), чем в общей группе больных ОКЭ, но, уступало группе привитых пациентов $86,4 \pm 6,1\%$ ($p < 0,001$); достоверно меньший% был менингеальных форм ОКЭ — $16,5 \pm 5,0\%$ ($p < 0,05$), в отличие от общих показателей $22,6 \pm 5,2\%$; в 2 раза реже у пациентов, получивших иммуноглобулин $3,7 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$), развивались очаговые формы КЭ, чем у непривитых пациентов, но чаще, чем у привитых — $1,1 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$). Среди больных с хроническим КЭ доля вакцинированных пациентов ($11,2\%$) была в 2 раза меньше, чем при ОКЭ ($22,9\%$), у $71,6\%$ больных отсутствовали какие-либо меры специфической профилактики.

Выводы: несмотря на доказанную клиническую эффективность профилактических мер, экстренная серопрофилактика значительно уступает вакцинации по развитию тяжелых очаговых форм заболевания, летальности и хронического течения заболевания.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, вакцинация, серопрофилактика, противоклещевой иммуноглобулин, Свердловская область, эндемичный регион.

The Middle Ural is the intense natural focus tick-borne infections with constantly registered disease for many years. Due to active vaccination of the population of area against TBE, by 2006 achieve 72% scope by vaccination. Annually from 50 up to 90% of the persons receive passive immunization after a tick bite.

The purpose of work: to study clinical efficiency of vaccination and passive immunization against TBE.

Materials and methods: In study have been included 9674 patients TBE for last 15 years (1992–2006) and 134 patients with chronic forms of disease. Statistical processing was spent with the help of electronic programs: Biostat, Microsoft Excel 2000.

Results: The analysis of clinical efficiency of vaccination prevention has revealed easier current of disease at vaccinated people with prevalence of fever forms TBE — $86,4 \pm 6,1\%$ (in comparison with $68,3 \pm 6,2\%$ ($p < 0,001$) at unvaccinated patients), reduction of a share meningeal forms (at vaccinated — $12,5 \pm 6,2\%$, at unvaccinated people — $24,9 \pm 6,4\%$) and focal forms of TBE (up to $1,1 \pm 0,6\%$, in comparison with unvaccinated people — $6,6 \pm 1,2\%$). Among the patients having passive immunization, development of easy fever forms was higher $79,8 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$), than in the common group of patients TBE, but, conceded to group vaccinated patients $86,4 \pm 6,1\%$ ($p < 0,001$); authentically smaller% was meningeal forms TBE — $16,5 \pm 5,0\%$ ($p < 0,05$), as against the common group $22,6 \pm 5,2\%$; in 2 times less often at the patients who have passive immunization $3,7 \pm 2,1$ of% ($p < 0,05$), developed focal forms TBE, than at unvaccinated patients, but is more often, than at vaccinated patients — $1,1 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$). Among patients with chronic TBE the vaccinated patients ($11,2\%$) was in 2 times less, than at acute forms TBE ($22,9\%$), at $71,6\%$ of patients were absent any measures of specific preventive maintenance.

Conclusions: Despite of the proved clinical efficiency of preventive measures, passive immunization considerably concedes vaccination on development heavy focal forms of TBE, lethal outcomes and chronic current of disease.

Key words: Tick-borne encephalitis, vaccination, passive immunization, TBE-immunoglobulins, Sverdlovsk region, endemic region.

В течение многих лет Средний Урал является напряженным природным очагом клещевых инфекций с постоянно регистрируемой заболеваемостью. За 60-летний период (1944-2006 гг.) в Свердловской области отмечены значительные колебания уровня заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ), которые обусловлены биологическими, эпизоотическими, климатическими, а также социально-экономическими факторами [4]. С 90-х годов Свердловская область имеет особое эпидемиологическое значение среди других эндемичных регионов России: Приморского и Хабаровского краев, Западной Сибири [1, 2, 6, 8]. Средне-многолетний уровень заболеваемости в Свердловской области в 1992-2006 гг. на 100 тыс. населения — $13,9 \pm 3,1$ при российском — $4,2 \pm 0,5$. Вся территория Свердловской области является неблагоприятной по клещевому энцефалиту, а население, проживающее в области, группой риска по возможности заражения этой инфекцией. Реальная угроза заражения вирусом клещевого энцефалита существует повсеместно, как в лесных массивах, так и на территории пригородных зон и городов.

Благодаря работам отечественных и европейских ученых, была доказана высокая эпидемиологическая эффективность вакцинации против клещевого энцефалита [3, 5, 9, 12, 13, 14, 15]. С первых лет изучения КЭ с целью защиты организма от болезни, стал использоваться специфический иммуноглобулин, вводимый после укуса клеща [7, 10].

Благодаря активной вакцинации населения Свердловской области против КЭ, к 2006 году достигнут 72% охват вакцинацией. Ежегодно от 50 до 90% лиц, обратившихся с укусом клеща, получают экстренную серопротективную профилактику.

В связи с высокой социальной и медицинской значимостью проблемы КЭ для Свердловской области и РФ в целом, важными являются вопросы эффективности проводимых профилактических мер, направленных на предупреждение развития или благоприятное течение острых и хронических форм КЭ.

Цель работы: изучить клиническую эффективность вакцинации и экстренной серопротективной профилактики клещевого энцефалита в Свердловской области.

Материалы и методы

В исследование было включено 9674 больных с подтвержденным диагнозом острый КЭ за 1992-2006 гг. по материалам базы данных Областного центра клещевых инфекций ГУЗ

Л. И. Волкова — кандидат медицинских наук;

О. П. Ковтун — доктор медицинских наук, профессор;

В. В. Ромащенко — кандидат медицинских наук.

«Свердловская Областная клиническая больница №1» (СОКБ №1) и ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» и 134 пациента с хроническими формами заболевания, находившихся на лечении в неврологических отделениях ГКБ №9 г.Екатеринбурга, Областной детской клинической больницы (ОДКБ) и СОКБ №1. Изучены данные анамнеза жизни, заболевания, эпидемиологического анамнеза, результаты общесоматического и неврологического осмотра, серологических исследований (ИФА диагностика). Статистическая обработка проводилась с помощью электронных программ: Biostat, Microsoft Excel 2000.

Результаты

В последние годы (2000-2006 гг.) доля пациентов с острыми формами КЭ, имевших предшествующую вакцинацию, составляла от 18,5 до 30,9% (в среднем $22,9 \pm 4,6\%$) (табл. 1), в отличие от 1991 года, когда% вакцинированных среди заболевших КЭ был только 0,7, а в 1992 — 0,4%, что обусловлено массовым охватом вакцинацией населения области — до 72% в 2006 году.

Анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики выявил различия в структуре клинических форм КЭ у привитых и непривитых пациентов (рис. 1, 2, 3), свидетельствующие о более легком течении заболевания у привитых лиц с преобладанием лихорадочных форм КЭ и уменьшением доли менингеальных и очаговых форм болезни. Эта тенденция прослежена на протяжении последних 7 лет — периода активной иммунизации — 2000-2006 гг.

Так, в изучаемый период, выявлено достоверное увеличение числа больных, имевших лихорадочную форму заболевания среди пациентов, ранее привитых от КЭ (рис. 1), кроме 2000 года, когда охват вакцинацией населения области составлял всего 55%. Процент лихорадочных форм заболевания у непривитых пациентов в изучаемый период был от 58,1% до 76% — в среднем — $68,3 \pm 6,2\%$ ($p < 0,001$), что было достоверно меньше, чем у привитых — $86,4 \pm 6,1\%$ (от 74% до 93%).

Изучение динамики регистрации менингеальных форм ОКЭ в 2000-2006 гг. (рис. 2) позволило выявить уменьшение% этих форм у всех привитых пациентов рассматриваемого периода, хотя достоверные различия были получены в 2001, 2002 и 2005, 2006 гг. Именно тогда была отмечена значительная разница показателей — уменьшение более чем в 2 раза в группе привитых пациентов: в 2001 с 27,8% до 10,2%, в 2002 — с 36,3% до 15%, в 2005 — с 19% до 6,3% и в 2006 — с 24% до 10%. По средним показателям периода 2000-2006 гг. получено достоверное различие между группой непривитых пациентов — $24,9 \pm 6,4\%$ (от 18 до

36,3%) $p < 0,05$ и привитых — $12,5 \pm 6,2\%$ (от 6,3 до 25%).

Таким образом, в период массового охвата вакцинацией прослеживается четкая тенденция к различию в клинической структуре острых форм КЭ у привитых и непривитых пациентов: так в 2 раза реже развивались менингеальные формы ОКЭ у вакцинированных пациентов, в то время как у непривитых больных % менингеальных форм остался на прежнем уровне, как в 1992-1999 гг. — 29,5% — в период, когда КЭ болело преимущественно неиммунизированное население.

Очаговые формы заболевания за период изучения (рис. 3) среди привитых встречались только в единичных случаях — по 1 случаю во все годы, кроме 2003, поэтому достоверные различия выявлены во все годы, кроме 2004 года. За 2000-2006 гг. отмечено значительное достоверное в 6 раз уменьшение % очаговых форм болезни у привитых пациентов — $1,1 \pm 0,6\%$ (от 0-2%), $p < 0,001$, в отличие от непривитых — $6,6 \pm 1,2\%$ (от 5,6% до 9%).

Все данные свидетельствует о том, что и в настоящее время клещевой энцефалит только у непривитых пациентов сохраняет классические черты тяжелой нейроинфекции. Кроме того, среди вакцинированных пациентов, только 35,8% имели полноценный курс вакцинации, у остальных — имелись нарушения в схеме вакцинации, был проведен неполный курс вакцинации.

Была изучена и клиническая эффективность экстренной серопротекции после укуса клеща. За период исследования 1992-2006 гг. иммуноглобулин получили $63,8 \pm 12,7\%$ от лиц, обратившихся с укусом клеща, причем достоверно больше в 1992-1999 гг. — $70,3 \pm 14,3\%$ ($p = 0,021$ — $p < 0,05$), чем в 2000-2006 — $56,4 \pm 4,2\%$ (табл. 2), что связано с увеличением числа лиц, имеющих полный курс вакцинации, которым экстренная серопротекция была не показана. Согласно приказам ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» и МЗ Свердловской области определен перечень лиц с показаниями для введения иммуноглобу-

лина: непривитые лица; получившие неполный курс вакцинации (только V1 и V2) или имеющие дефекты в вакцинальном курсе с несоблюдением сроков вакцинации и ревакцинаций; привитые лица с множественными укусами клещей (особенно в область головы и шеи).

Рисунок 1. Лихорадочные формы КЭ у привитых и непривитых пациентов в 2000-2006 гг.



Рисунок 2. Менингеальные формы КЭ у привитых и непривитых пациентов в 2000-2006 гг.

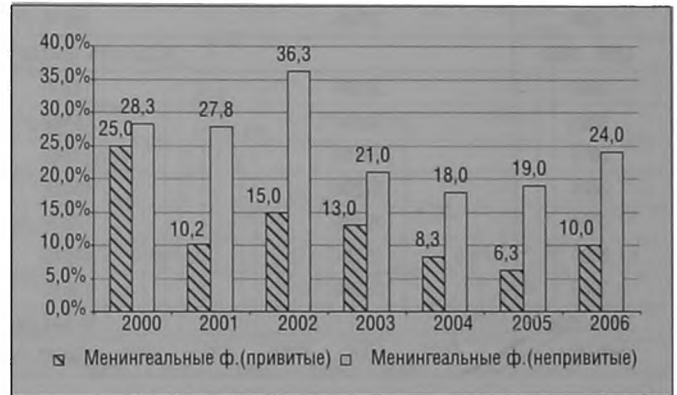


Рисунок 3. Очаговые формы КЭ у привитых и непривитых пациентов — 2000-2006 гг.



Таблица 1. Структура клинических форм КЭ у привитых и не привитых лиц в 2000-2006 гг.

Годы	Всего больных ОКЭ	Всего заболевших	
		непривит.	привитых
2000	453	329	124-27,4%
2001	437	292	135-30,9%
2002	418	322	96-23%
2003	362	295	67-18,5%
2004	315	255	60-19%
2005	448	353	95-21,2%
2006	219	184	45-20,5%
2000-2006	2652	2029	622 - 22,9±4,6%

Таблица 2. Доля лиц, получивших противоклещевой иммуноглобулин из числа лиц, обратившихся с укусом клеща

Годы	Число лиц, обратившихся с укусом клеща	Число лиц, получивших иммуноглобулин	% лиц с серопротективной от обратившихся с укусом клеща
1992	49572	41612	81,7%
1993	70790	64852	91,6%
1994	54174	45050	83,2%
1995	27448	14816	54%
1996	100100	67057	67%
1997	55389	39066	70,5%
1998	43215	27331	63,2%
1999	37439	19219	51,3%
1992-1999	70,3±14,3% (p=0,021 - p<0,05)		
2000	26356	14370	54,5%
2001	30901	15168	49,1%
2002	23196	12549	54,1%
2003	31296	18039	57,6%
2004	29149	17376	59,6%
2005	35151	21643	61,6%
2006	23386	13611	58,2%
2000-2006	56,4±4,2%		
1992-2006	63,8±12,7%		

Таблица 3. Доля пациентов с ОКЭ, получивших профилактический иммуноглобулин в 2000-2006 гг.

Показатели	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2000-2006
Число больных	453	437	418	362	315	448	219	2652
Профилактика иммуноглоб.	99- 21,8%	71- 16,2%	97- 23,2%	108- 29,8%	110- 34,9%	170- 37,9%	66- 30,1%	721 27,7±7,7%

Таблица 4. Структура клинических форм КЭ у привитых и непривитых пациентов, получивших противоклещевой иммуноглобулин (средние данные в 2000-2006 гг.)

Вид профилактики	Лихорадочная	Менингеальная	Очаговая
Все	72±4,7%	22,6±5,2%	5,3±0,7%
Непривитые	68,3±6,2%	24,9±6,4%	6,6±1,2%
Привитые	86,4±6,1%	12,5±6,2%	1,1±0,6%
Получившие иммуноглобулин	79,8±4,7%	16,5±5,0%	3,7±2,1%
P	p<0,05	p<0,05	P<0,05

В структуре заболевших удельный вес лиц с профилактическим введением иммуноглобулина составил от 16,2 до 37,9% — $27,7 \pm 7,7\%$ (табл. 3).

Сравнение клинической картины КЭ у привитых, непривитых и пациентов, имевших профилактическое введение иммуноглобулина после укуса клеща с общими показателями показало (табл. 4, рис. 4), что в 2000–2006 гг. у пациентов, имевших экстренную серопротекцию, частота развития легких лихорадочных форм была выше $79,8 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с общими показателями $72 \pm 4,7\%$ и с группой непривитых пациентов $68,3 \pm 6,2\%$, но, уступала группе привитых пациентов $86,4 \pm 6,1\%$ ($p < 0,001$). Среди пациентов с менингеальными формами получены аналогичные данные — больные с профилактически введенным иммуноглобулином имели достоверно меньший% развития этих форм — $16,5 \pm 5,0\%$, $p < 0,05$, в отличие от общих показателей $22,6 \pm 5,2\%$ и данных по непривитым пациентам $24,9 \pm 6,4\%$, однако с группой привитых пациентов различия получено не было — $12,5 \pm 6,2\%$ — $p = 0,2$. По очаговым формам достоверное отличие было выявлено с группой непривитых пациентов, в которой в 2 раза больше пациентов имели очаговую форму болезни — $6,6 \pm 1,2\%$, чем у получивших иммуноглобулин — $3,7 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$, и с группой привитых, в которой% был значительно ниже — $1,1 \pm 0,6\%$, с общими показателями различий получено не было — $5,3 \pm 0,7\%$, $p = 0,08$.

Таким образом, следует отметить клиническую эффективность введения иммуноглобулина после укуса клеща в виде достоверного увеличения легких лихорадочных форм болезни и уменьшения менингеальных форм КЭ с сохранением высокого% развития очаговых форм заболевания.

Анализ летальности от ОКЭ показал, что в течение последних 15 лет (1992–2006 гг.) уровень этого показателя имеет незначительные

Рисунок 4. Клиническая структура КЭ у привитых и непривитых пациентов, получивших противоклещевой иммуноглобулин и всей группы больных с ОКЭ в период 2000–2006 гг.

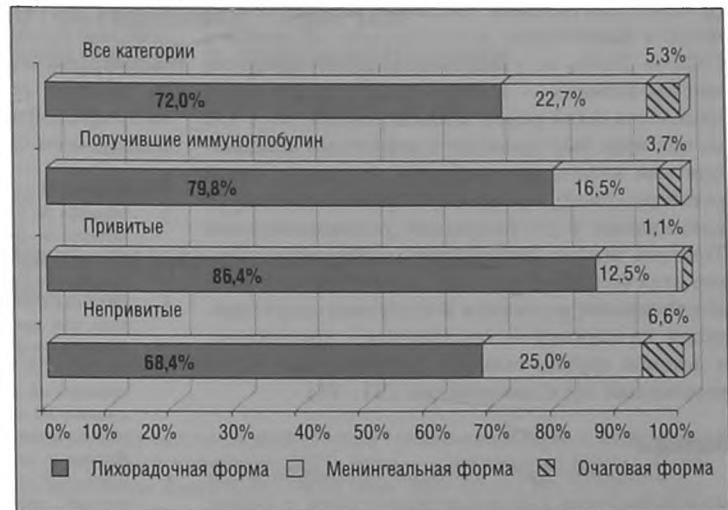


Рисунок 5. Летальность при ОКЭ (%) и абсолютное число летальных исходов в 1992–2006 гг.



колебания — от 0,6 до 2,7% (рис. 5), что, по-видимому, объясняется значительной тяжестью течения очаговых форм заболевания. Важно отметить, что за весь исследуемый период — 1992–2006 гг. пациенты с летальным исходом заболевания были не привиты от КЭ и большинство (63,6%) не получили экстренной серопротекции противоклещевым иммуноглобулином. Это свидетельствует о значительной клинической эффективности профилактических мер, защищающих пациентов от развития тяжелых форм заболевания и летального исхода.

Анализ роли вакцинации и экстренной серопротекции в развитии хронических форм КЭ, выявил, что среди пациентов с прогрессирующей

тным течением болезни — как во взрослой группе (17,9%), так и в группе детей (23,1%) было меньше больных, получивших экстренную серопротективную, в отличие от ОКЭ — 27,7% ($p > 0,05$). Достоверное различие получено и по частоте вакцинации: если в группе пациентов с ОКЭ — 22,9%, то у больных с хроническим течением болезни — 11,2% ($p < 0,05$): 14 взрослых пациентов были ранее вакцинированы, но у 1/2 из них курс был проведен с дефектами вакцинации или незавершенный курс (только с одной ревакцинацией), а вторая 1/2 имела полный курс вакцинации с регулярными ревакцинациями Томской и(или) Московской вакцинами, анамнез этих больных был отягощен в 4 случаях множественными укусами, в 2-х случаях сопутствующей патологией — опухолевыми процессами; в детской группе только 1 ребенок имел незавершенный курс вакцинации (V1, V2).

Выводы

Сравнение двух методов специфической профилактики КЭ свидетельствует о более высоком уровне клинической эффективности вакцинации над экстренной серопротективной: привитые пациенты имеют достоверно больший % легких лихорадочных форм болезни и достоверно меньший % тяжелых очаговых форм заболевания, т.е. только вакцинация позволяет влиять на клиническое течение такой нейроинфекции, как клещевой энцефалит, значительно уменьшить процент тяжелых форм с поражением нервной системы, сопровождающихся стойкой утратой трудоспособности и развитием инвалидности.

Среди больных с хроническими формами КЭ доля вакцинированных пациентов (11,2%) была в 2 раза меньше, чем при ОКЭ (22,9%), что может свидетельствовать о клинической эффективности вакцинации по профилактике развития хронического течения болезни; у 71,6% больных с хроническими формами КЭ отсутствовали какие-либо меры специфической профилактики.

В последние годы вышли работы европейских авторов [11,16], свидетельствующих о возможности развития тяжелых форм КЭ после пассивной иммунизации специфическим иммуноглобулином, что привело к полному отказу от использования противоклещевого иммуноглобулина для экстренной профилактики до и после укуса клеща в европейских странах.

С учетом выявленной в настоящем исследовании, низкой эффективности экстренной серопротективной, значительно уступающей по клинической эффективности вакцинацию, а также учитывая высокий риск аллергических реакций на введение такого биологического препарата как иммуноглобулин, вакцинация про-

тив КЭ на современном этапе приобретает не только важнейшее медицинское, но и социально-экономическое значение. Активная иммунизация всего населения эндемичного региона позволит значительно сократить заболеваемость, особенно тяжелыми формами заболевания, смертность, тем самым уменьшить затраты общества на лечение, реабилитацию пациентов, а также на профилактику за счет уменьшения объема используемого специфического иммуноглобулина.

Литература

1. Жукова Н. Г. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). Н. Г. Жукова, Н. И. Команденко, Л. Е. Подоплека. Сиб. гос. мед. ун-т. Томск: СТТ, 2002. 255с.
2. Иерусалимский А. П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей. Иерусалимский А. П. Новосибирск: Государственная академия МЗ РФ, 2001. 360 с.
3. Киячина А. С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области): автореф. дис. канд. мед. наук: 03.00.06, 14.00.30. Киячина Анастасия Сергеевна. Москва, 2008. 26с.
4. Клещевой энцефалит: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика. Н. П. Глинских, В. С. Кокорев, Н. В. Пацук и др., Е. В. Кучкова, О. Ю. Гоголева. Екатеринбург: изд-во АМЕ, 2006. 164с.
5. Леонова Г. Н. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. Г. Н. Леонова, Е. В. Павленко, Н. В. Крылова. Владивосток: изд-во ОАО «Приморский полиграфический комбинат», 2006. 100с.
6. Назаренко Н. В. Клещевой энцефалит в Алтайском крае: клинические и нейрофизиологические исследования: дис. докт. мед. наук: 14.00.16, 14.00.13. Назаренко Николай Васильевич. Новосибирск, 2001. 258с.
7. Связь лечебной эффективности иммуноглобулина против клещевого энцефалита со специфической активностью препарата и сроками его введения. Л. А. Верета, Т. А. Захарьчева, В. И. Александров и др. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1994. №2. 68-70.
8. Семенов В. А. Клещевые нейроинфекции у взрослых в Западной Сибири: автореф. дис. докт. мед. наук. 14.00.13. Семенов Владимир Александрович. Москва, 2005. 46с.
9. Смородинцев А. А. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика. А. А. Смородинцев, А. В. Дубов А. В. Ленинград: Медицина, 1986. 232 с.
10. Субботина Л. С. Экспериментальные обоснования возможностей использования сыворотки крови естественно иммунизированных животных и человеческого плацентарного гамма-глобулина для профилактики и терапии клещевого энцефалита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Субботина Л. С. Свердловск, 1967. 19 с.
11. Aebi C. TBE-immunoglobulins — a critical assessment of efficacy. C.Aebi, U.B.Schaad. Schweiz Med Wochenschr. 1994. 124(42): 1837-1840.
12. Barrett P.N. History of TBE vaccines. Barrett PN; Schober-Bendixen S; Ehrlich HJ. Vaccine, 2003; 21 Suppl 1: S41-9.
13. Kunz Ch. Early summer meningoencephalitis vaccination, a preventive medicine measure with high acceptance in Austria. Ch.Kunz, H.Hofmann, H.Dippe. Wein Med Wochenschr. 1991. 141(12): 273-276.
14. Kunze U. Combating Tick-borne encephalitis: vaccination rates on the rates. U.Kunze. Wien Med Wochenschr, 2008, 158/17 18, 380 383.
15. Muller A. Active vaccination against early summer meningoencephalitis. A.Muller. Schweiz Med Wochenschr. 1998. 128(27-28). 1110-6.
16. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. K.Waldvogel, W.Bossart, T.Huisman, E.Boltshauser E. Eur J Pediatr. 1996. 155(9). 775-779.