

Современное состояние проблемы клещевого энцефалита в России и мире

Н. М. Колясникова^{*1,2}, А. А. Ишмухаметов¹, В. Г. Акимкин²

¹ ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва

² ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Несмотря на успехи, достигнутые за 85-летнюю историю изучения клещевого энцефалита (КЭ), остается ещё немало дискуссионных и нерешённых вопросов. Очевидно, что во втором десятилетии XXI века эта природно-очаговая нейроинфекция по-прежнему представляет большую угрозу здоровью населения мира, проживающему на эндемичных территориях.

Цель. Осветить современные аспекты этиологии, эпидемиологии, диагностики, специфической профилактики КЭ в России и эндемичных странах мира. **Выводы.** В настоящее время выделяют 4 генотипа вируса КЭ: дальневосточный, европейский, сибирский и байкальский, каждый из которых обладает собственным ареалом, патогенным потенциалом для человека. Нозоареал КЭ охватывает большую часть территории России, 29 стран Европы, случаи заболевания КЭ или вирусной активности регистрируются в 6 азиатских странах. Поскольку до сих пор не созданы высокоэффективные этиотропные препараты для лечения КЭ, единственной стратегией снижения заболеваемости КЭ является массовая вакцинопрофилактика населения эндемичных регионов. В связи с ростом темпа охвата иммунизацией в России и странах Европы для улучшения эпидемиологического надзора за КЭ необходимо внести коррективы в стандарты лабораторной диагностики, касающиеся заболеваемости среди вакцинированных лиц, выяснить причины заболеваемости привитых, а также летальных исходов среди них. В условиях сочетанности природных очагов КЭ и других клещевых инфекций важна разработка алгоритмов диагностики, включая дифференциальную диагностику этого заболевания с другими инфекциями, передающимися иксодовыми клещами.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, этиология, эпидемиология, диагностика, специфическая профилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Колясникова Н. М., Ишмухаметов А. А., Акимкин В. Г. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита в России и мире. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(1):104-123. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-1-104-123>

The current state of the problem of tick-borne encephalitis in Russia and the world

NM Kolyasnikova^{*1,2}, AA Ishmukhametov¹, VG Akimkin²

¹ M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the RAS (Polio Institute), Moscow, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Despite the successes achieved over the 85-year history of the study of tick-borne encephalitis (TBE), there are still many controversial and unresolved issues. It is obvious that in the second decade of the XXI century, this natural focal neuroinfection, as before, poses a great threat to public health not only in Russia, but also in endemic countries of the world. **Aim.** To present modern aspects of etiology, epidemiology, diagnosis, specific prevention of TBE in Russia and endemic countries of the world. **Conclusions.** Currently, there are 4 genotypes of the TBE virus: Far Eastern, European, Siberian and Baikal, each of which has its own area, pathogenic potential for humans. Nosoareal of TBE covers most of the territory of Russia, 29 European countries. Cases of TBE disease or viral activity are registered in six Asian countries. For the correct verification of the diagnosis, criteria for

* Для переписки: Колясникова Надежда Михайловна, к. м. н., заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ведущий научный сотрудник ФГАНУ «Федеральный научный центр разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819, Россия, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1. +7 (495) 531-01-70 (доб. 32-47), факс +7 (495) 549-67-60, +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Колясникова Н. М. и др.

** For correspondence: Kolyasnikova Nadezhda M., Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis, leading researcher Federal State Autonomous Scientific Institution 'M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the RAS' (Polio Institute), building 1, 8, Village of Polio Institute, Premises Settlement 'Moskovskiy', Moscow, 108819, Russia, +7 (495) 531-01-70 (32-47), fax +7 (495) 549-67-60, +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Kolyasnikova NM, et al.

the diagnosis of cases of the disease have been developed, which mainly concern unvaccinated persons. Since highly effective etiotropic drugs for the treatment of TBE have not yet been developed, the only strategy for reducing the incidence of TBE is mass vaccination of the population of endemic regions. Due to the increase in the rate of vaccination in Russia and European countries, in order to improve epidemiological surveillance of TBE, standards for specific laboratory diagnosis of the disease among vaccinated persons, clarification of the causes of the incidence of vaccinated, as well as deaths among them, need to be clarified. In conditions of combination of natural foci of TBE and other tick-borne infections, it is important to develop diagnostic algorithms, including differential diagnosis of this disease with other infections transmitted by Ixodic ticks.

Keywords: tick-borne encephalitis, etiology, epidemiology, diagnosis, specific prevention

No conflict of interest to declare.

For citation: Kolyasnikova NM, Ishmukhametov AA, Akimkin VG. The current state of the problem of tick-borne encephalitis in Russia and the world. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(1):104-123 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-1-104-123>

Введение

В 2022 г. исполнилось 85 лет с начала изучения российскими учёными на Дальнем Востоке ранее неизвестной нейроинфекции – клещевого энцефалита (КЭ). Всего за три месяца в тяжелейших условиях дальневосточной тайги был установлен этиологический агент инфекции – вирус и выделены его штаммы, определён основной переносчик – клещ *Ixodes persulcatus*; описаны основные эколого-эпидемиологические особенности болезни, изучены клиническая картина и патоморфология, впервые применена серотерапия как метод лечения больных КЭ. На сегодняшний день КЭ (синонимы: клещевой вирусный энцефалит (КВЭ), весенне-летний энцефалит; Tick-borne encephalitis (TBE) – англ.) определяется как природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекция с выраженной сезонностью, зависящей от периода активности иксодовых клещей, преимущественно поражающая центральную нервную систему (ЦНС), отличающаяся полиморфизмом клинического течения с высокой частотой остаточных явлений в виде параличей и летальных исходов. В соответствии с МКБ-10 КЭ представлен в рубрике A84 «Клещевой вирусный энцефалит» и включает коды: A84.0 «Дальневосточный клещевой энцефалит [русский весенне-летний энцефалит]»; A84.1 «Центральноевропейский клещевой энцефалит»; A84.8 «Другие клещевые вирусные энцефалиты»; A84.9 «Клещевой вирусный энцефалит неуточнённый».

За годы активного изучения КЭ существенно пополнились представления об эпидемиологии и клинике КЭ, строении и свойствах возбудителя, о его серотипах (подтипах или генотипах). Открытия в области молекулярной биологии и молекулярной эпидемиологии поставили вопрос о возможности определения количества генотипов вируса КЭ и их патогенном потенциале. Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методы и средства диагностики, специфической профилактики – созданы новые виды вакцин (культуральная инактивированная неочищенная и инактивированные культуральные очищенные концентрированные вакцины). Однако, несмотря на достигнутые

успехи, остается ещё немало дискуссионных и нерешённых вопросов. Очевидно, что эта природно-очаговая инфекция до сих пор актуальна для многих эндемичных стран мира.

Цель работы – осветить современные аспекты этиологии, эпидемиологии, диагностики, специфической профилактики КЭ в России и эндемичных странах мира.

Этиология КЭ

Согласно современной классификации, возбудитель болезни – вирус КЭ (Tick-borne encephalitis virus (TBEV)) – относится к РНК-содержащим оболочечным вирусам семейства *Flaviviridae*, рода *Flavivirus* и входит в группу флавивирусов млекопитающих, передающихся клещами. Процесс внутриклеточного развития вирионов протекает в цитоплазме заражённых клеток с участием вирусных и клеточных ферментов. Вирионы имеют сферическую форму, 45–50 нм в диаметре. Несегментированный одноцепочечный РНК-геном вируса КЭ положительной полярности длиной около 11 тыс. нуклеотидов кодирует 10 генов: 3 структурных (C, prM(M), E) и 7 неструктурных (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) [1], расположенных в следующем порядке: C-preM(M)-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5. Главным структурным белком вириона определен белок E, который отвечает за такие важные биологические функции вируса, как сборка вириона, слияние мембран и рецепторное связывание. Этот белок участвует в различных серологических реакциях и в стимуляции синтеза вируснейтрализующих антител и антигеммагглютининов у иммунизированных животных. На основании нуклеотидной последовательности гена, кодирующего белок E, в настоящее время выделяют 4 генотипа вируса КЭ: дальневосточный (генотип 1, прототипный штамм Софьин, выделен из мозга погибшего больного в 1937 г. в Приморском крае), европейский (центральноевропейский или западный, генотип 2, прототипный штамм *Neudoerfl*, выделен из клеща *I. ricinus* в Австрии), сибирский (урало-сибирский, генотип 3, прототипные штаммы – Васильченко, выделенный от больного с лихорадочной формой КЭ

в Новосибирской области, и Заусаев, выделенный от больного с хронической формой КЭ в Томской области) [2,3] и сравнительно недавно описанный байкальский (прототипный штамм 886-84). Последний в литературе именуется как генотип 5 и впервые изолирован от красно-серой полёвки (*Clethrionomys rufocanus*) на территории Иркутской области в 1984 г. [4]. Кроме того, выделяют ещё два генотипа (генетические линии): 178-79 – изолирован от клещей *Ixodes persulcatus* в 1979 г. в Иркутской области, в литературе именуется как генотип 4 [4] и гималайский – изолирован от гималайского сурка *Marmota himalayana* на тибетском плато в Китае в 2018 г. [5].

В. В. Погодиной был сформулирован ряд критериев, которые необходимо учитывать при выделении генетической линии как самостоятельного субтипа (подтипа или генотипа) вируса КЭ [6]: 1) существенные отличия от известных серотипов вируса, обусловленные типоспецифическими антигенными детерминантами; 2) широта ареала; 3) стабильность циркуляции вируса, подтверждённая повторным выделением штаммов из природных резервуаров; 4) установление роли в этиологии манифестных форм заболевания; 5) влияние штаммов на формирование популяционного иммунитета населения; 6) недостаточная эффективность стандартных диагностических препаратов и, возможно, вакцин. Ряду критериев из последних открытых трёх генотипов – байкальский (включающий штаммы группы «886-84»), 178-79 и гималайский – соответствует в настоящее время только байкальский. Критериями выделения его в отдельный генотип послужили 12% и более различий нуклеотидных последовательностей исследуемого фрагмента гена Е при попарном сравнении штаммов вируса КЭ между генотипами, 9% и менее различий внутри генотипов. Было установлено, что аминокислотная последовательность штамма 886-84 (фрагмент белка Е длиной 53 а.о.) имеет лейцин (Leu, или L) в положении 204 а.о. как у генотипа 3 (сибирского) и аспарагин (Asp) в положении 234 а.о., как у генотипов 1 (дальневосточного) и 2 (европейского) [7].

Генотипы 178-79 и гималайский могут быть определены как кандидаты в подтипы вируса КЭ, поскольку в настоящее время они представлены только единичными изолятами.

Несмотря на появление новых генотипов или кандидатов в генотипы на сегодняшний день наиболее генетически гетерогенным и географически распространённым является сибирский генотип. Сибирский подтип вируса КЭ отличается от дальневосточного и европейского наличием аминокислоты лейцин (Leu, или L) в позиции 206 гена Е. В позиции 234 гена Е штаммы сибирского генотипа также имеют маркерные аминокислоты: гистидин (His, или H) или глутамин (Gln, или Q), что делит их на две подгруппы (азиатскую и восточноевропейскую) с прототипными штаммами *Васильченко* и *Заусаев* [8]. В европейской популяции сибирского

подтипа помимо восточноевропейского топоварианта выделяется балтийская ветвь [9]. Недавно внутри сибирского подтипа была открыта Обская генетическая линия, найденная в Новосибирской и Кемеровской областях [10].

Каждый из генотипов вируса КЭ обладает разным патогенным потенциалом для человека, собственным ареалом, в пределах которого отмечается его доминирование, ассоциирован с определённым видом клеща-переносчика и кругом позвоночных хозяев. Ареал вируса КЭ в значительной степени совпадает с ареалами его основных переносчиков – клещей *I. persulcatus* (таежный клещ), *I. ricinus* (лесной клещ), в ряде сибирских регионов – *I. pavlovskyi*.

Эпидемиология КЭ

КЭ является эндемичным заболеванием для многих регионов Европы и Азии, начиная от восточной Франции до Японии и от севера России до Киргизии. Ежегодно в мире регистрируется до 12 000 случаев заболевания [11]. В настоящее время случаи КЭ официально зарегистрированы в 29 европейских странах: Австрии, Беларуси, Бельгии, Болгарии, Боснии и Герцеговине, Великобритании, Венгрии, Германии, Греции, Дании, Италии, Латвии, Литве, Нидерландах, Норвегии, Польше, Румынии, России, Сербии, Словакии, Словении, Финляндии, Франции, Хорватии, Чехии, Швейцарии, Швеции, Эстонии, Украине. К азиатским странам с зарегистрированными случаями КЭ или вирусной активностью относятся Китай, Япония, Казахстан, Кыргызстан, Монголия и Южная Корея (табл. 1) [11].

Максимальное среднегодовое число случаев заболевания в 1991–2021 гг. отмечено в Чехии (около 610 случаев), в Латвии и Литве (около 390 случаев на каждой территории), в Германии (около 300 случаев), в Польше и Словении (около 200 случаев на каждой территории), в Швеции (около 180 случаев) и Швейцарии (около 150 случаев) [11].

В Азии наиболее эндемичной территорией является Казахстан, хотя среднегодовое число случаев КЭ в этой стране невелико и составляет 35 [11].

На территории Евразии основным природным очагом КЭ является Россия, где за 31 год наблюдения (1991–2021 гг.) среднегодовое число случаев заболевания составило 4356. За всю историю изучения КЭ в России самый высокий уровень заболеваемости был зарегистрирован в 1996 г. (7,0 на 100 тыс. населения), самый низкий в 2020 г., когда показатель инцидентности составил 0,66 на 100 тыс. населения и было зарегистрировано 967 случаев заболевания, из которых 18 (1,9%) закончились летальным исходом. В 2021 г. было зарегистрировано 1010 случаев заболевания (0,69 на 100 тыс. населения), умерли от КЭ 17 человек (1,7%). При этом в первый год пандемии COVID-19 (в 2020 г.) в ряде стран Европы

был отмечен рост заболеваемости КЭ. Так, например, в Австрии (216 случаев), Чехии (853 случая), Германии (708 случаев) и Швейцарии (455 случаев) количество зарегистрированных случаев КЭ превысило средний многолетний уровень заболеваемости (см. табл. 1) [11].

Очевидно, что неблагоприятная эпидемиологическая обстановка, связанная с новой коронавирусной инфекцией, по-разному отразилась на заболеваемости КЭ на территории эндемичных по этой инфекции стран. Снижение заболеваемости КЭ в России в период пандемии COVID-19, вероятно, было обусловлено не только снижением контактов населения с природными очагами КЭ из-за часто повторяющихся локдаунов, но и с перераспределением объёмов оказания медицинской помощи в пользу пациентов с новой коронавирусной инфекцией и снижением объёмов лабораторной диагностики КЭ.

В России заболеваемость КЭ характеризуется неравномерным распределением по территории с периодическими несинхронными подъёмами и спадами заболеваемости в различных регионах страны. Неравномерность территориального распределения заболеваемости обусловлена сочетанным действием природно-климатических и социальных факторов. В РФ эндемичными по КЭ являются большинство федеральных округов (ФО). На их территории в пределах распространения вируса КЭ и клещей-переносчиков существует более 30 тысяч природных очагов, каждый из которых функционирует как автономная паразитарная система [12]. Начиная с 1990-х гг. XX века свыше 90% случаев заболевания регистрируется на территориях трёх ФО – Сибирского, Уральского и Приволжского, при этом традиционно наибольшее количество случаев КЭ отмечается в Сибирском ФО.

Сочетание следующих условий свидетельствуют о том, что территория считается эндемичной по КЭ: регистрация лабораторно подтверждённых случаев КЭ; выявление подтверждённых случаев заболевания при активном лабораторном обследовании лихорадящих больных с неустановленным диагнозом и больных с менингеальными симптомами и очаговыми поражениями головного и спинного мозга; наличие антител к вирусу КЭ среди непривитого населения и у животных-прокормителей клещей при условии распространения иксодовых клещей на территории в течение 5-летнего периода; наличие в клещах возбудителя [13]. Заболевание людей считается одним из значимых показателей активности природного очага КЭ.

Характерной особенностью КЭ в РФ является периодический подъём заболеваемости с интервалом в 3 года, который обусловлен экологией возбудителя и его переносчиков (иксодовых клещей) и периодами высокой активности природных очагов с интервалом в 10–11 лет, связанных с биологией основных прокормителей клещей (теплокровных животных).

Наблюдается увеличение географического распространения зон риска КЭ. В последние годы сообщалось о новых эндемичных по КЭ территориях на высоте до 2100 метров над уровнем моря, например, в альпийских регионах западной Австрии [14], Швейцарии [11], Республики Горный Алтай [15]. Впервые было отмечено распространение вируса КЭ на северных территориях России и Норвегии в районах выше 65° северной широты [16], что объясняется адаптацией некоторых разновидностей клещей к новым ландшафтно-климатическим условиям и наблюдающейся общей мезофилизацией климата. Недавно вирус КЭ, а также один автохтонный случай КЭ был выявлен в Великобритании [17]. Заметный ежегодный рост числа случаев заболевания КЭ за последние годы наблюдается в странах Центральной Европы, таких как Австрия (КЭ наиболее часто встречается у непривитых лиц), Чехия, Германия, Швейцария, а также в странах Северной Европы (Швеция, Финляндия, Норвегия, Латвия). Количество эндемичных территорий по КЭ, а также общее число зарегистрированных случаев заболевания КЭ за последние несколько десятилетий увеличилось [11].

В России официальная регистрация случаев заболевания КЭ была введена в 1944 г. С тех пор и до настоящего времени было зарегистрировано два наиболее выраженных эпидемических подъёма заболеваемости, первый из которых соответствовал середине 50-х гг. XX века, когда в течение одного сезона было диагностировано более 5 тыс. случаев КЭ. В дальнейшем, до середины 1970-х гг. прошлого века отмечался постепенный спад заболеваемости. Следующие ее подъёмы были зарегистрированы в 1996 г. и в 1999 г., при этом заболеваемость составляла соответственно 7,0 и 6,8 на 100 тыс. населения или в абсолютном выражении более 10 тыс. случаев во время сезонного подъёма заболеваемости (рис. 1). Периодичность подъёмов и спадов заболеваемости была обусловлена не только природно-климатическими факторами, но и изменением социально-экономической ситуации в регионах, что в последние годы привело к формированию абсолютно новых по своим зоо-энтомологическим и эпидемиологическим характеристикам природно-антропоургических и синантропно-урбанистических очагов и росту заболеваемости с активным вовлечением в эпидемический процесс жителей крупных городов, профессионально не связанных с лесом, а также повышению активности клещей – резервуара и переносчиков вируса. Рядом авторов описаны случаи формирования так называемых городских очагов КЭ, активность клещей в которых связана с домашними и бродячими животными, синантропными грызунами и птицами [12]. Такие очаги могут существовать довольно длительное время.

Жертвами нападения клещей становятся люди, находящиеся на территории природного или антропоургического очага, независимо от вида их

Таблица 1. Случаи КЭ в зарубежной Европе и России [11]

Table 1. Cases of TBE in foreign Europe and Russia [11]

Страны Countries	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Албания Albania	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Австрия Austria	128	84	102	178	109	128	99	62	41	60	54	60	82	54	100	
Беларусь Belarus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23	61	18	53	44	46	
Бельгия Belgium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Босния и Герцеговина Bosnia and Herzegovina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	
Болгария Bulgaria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Китай China	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Хорватия Croatia	60	27	76	87	59	57	25	24	26	18	27	30	36	38	28	
Чехия Czech Republic	356	337	618	619	727	571	412	422	490	709	633	647	606	507	642	
Дания Denmark	-	-	-	2	-	-	2	3	4	3	3	1	4	8	2	
Эстония Estonia	68	163	166	177	175	177	404	387	185	272	215	90	237	182	164	
Финляндия Finland	-	14	25	16	23	8	19	16	22	42	33	38	16	29	16	
Франция France	1	1	4	3	4	1	2	2	5	5	8	4	3	8	4	
Германия Germany	44	142	118	306	226	114	211	148	115	133	255	239	277	274	432	
Греция Greece	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Венгрия Hungary	299	190	339	264	234	246	102	74	69	54	55	80	114	89	54	
Италия Italy	0	2	2	8	6	8	8	11	5	15	19	6	14	23	22	
Япония Japan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Казахстан Kazakhstan	20	19	12	17	22	30	43	38	60	44	35	55	30	50	49	
Кыргызстан Kyrgyzstan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Латвия Latvia	227	287	791	1366	1341	736	874	1029	350	544	303	153	365	251	142	
Литва Lithuania	14	17	198	284	427	310	645	548	171	419	298	168	763	425	243	
Молдова Moldova	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Монголия Mongolia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	
Нидерланды Netherlands	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

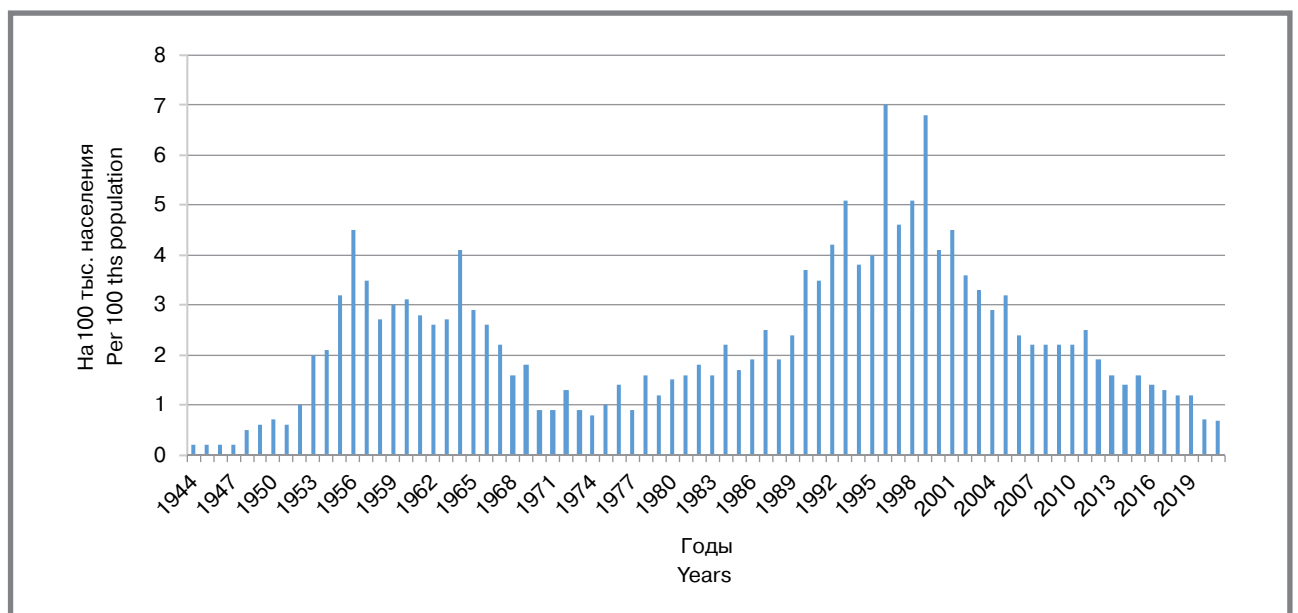
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	84	45	87	79	62	113	52	98	80	64	89	116	154	108	216	128
	108	82	66	88	91	108	122	109	119	77	141	142	135	171	108	102
	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	3	0
	-	-	-	-	2	-	-	-	5	-	-	-	-	-	0	-
	-	-	-	2	0	0	1	0	0	2	0	1	0	1	2	1
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
	20	12	20	44	36	26	45	44	42	25	6	10	24	14	15	-
	1028	546	633	816	589	861	573	625	410	355	565	687	715	774	854	587
	2	1	2	2	4	1	1	3	1	1	1	0	4	5	5	7
	171	140	90	179	201	250	178	113	84	116	81	87	85	83	70	80
	18	20	23	25	38	43	39	38	47	68	61	82	79	69	91	151
	10	6	6	2	3	8	4	4	10	11	29	18	24	24	68	-
	544	239	289	313	260	424	195	420	264	221	353	485	582	444	713	418
	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
	57	63	55	70	50	43	44	53	31	24	19	16	32	18	18	6
	14	4	34	32	21	26	34	42	22	14	53	24	40	37	55	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	0	0	0
	33	32	34	49	30	40	33	27	28	49	48	34	46	35	31	24
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	170	129	125	210	306	280	232	207	139	132	213	176	152	211	216	249
	462	234	220	605	612	365	495	501	353	336	633	474	384	711	679	365
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-
	6	52	12	8	9	13	6	15	7	40	52	62	32	19	20	5
	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	2	1	2	2	5	2

Таблица 1. Продолжение
Table 1.

Страны Countries	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Норвегия Norway	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0	2	1	4	4	
Польша Poland	4	8	241	181	267	259	201	208	208	170	210	126	339	262	177	
Румыния Romania	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Россия Russia	5194	6239	7571	5640	5935	10371	6804	7531	10011	6010	6569	5231	4773	4178	4551	
Сербия Serbia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6	
Словакия Slovakia	24	16	51	60	89	82	76	54	63	92	75	62	74	70	50	
Словения Slovenia	118	80	197	531	157	406	274	127	150	196	260	262	282	199	197	
Южная Корея South Korea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Швеция Sweden	68	84	48	116	68	45	74	65	53	133	128	104	101	174	126	
Швейцария Switzerland	37	66	44	97	60	62	123	68	112	89	96	52	114	131	204	
Тунис Tunisia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Украина Ukraine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	28	4	8	
Великобритания United Kingdom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Примечание: «-» – информация не представлена
Note: «-» – information is not provided

Рисунок 1. Заболеваемость КЭ в России в период 1944–2021 гг. (на 100 тыс. населения)
Figure 1. Incidence of TBE in Russia in the period 1944–2021 (per 100 000 population)



	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
	5	13	11	10	11	14	7	6	13	9	12	16	26	35	41	72
	317	233	202	351	294	221	190	227	195	149	284	283	197	265	159	211
	-	-	8	4	3	3	3	1	-	-	-	-	-	-	0	-
	3494	3138	2796	3720	3094	3533	2716	2236	1978	2304	2035	1934	1727	1775	967	1010
	1	-	-	-	-	-	4	-	-	4	1	5	13	-	0	-
	91	57	79	76	90	108	107	162	117	88	174	75	156	161	185	96
	372	199	251	304	166	247	164	309	100	62	83	102	153	111	187	52
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	161	181	224	210	174	284	287	209	178	268	238	391	385	358	274	533
	238	105	119	112	96	170	96	202	108	122	200	273	369	259	448	285
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	7	4	7	8	3	10	3	6	3	3	6	4	5	2	2	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0

деятельности (профессиональная или хозяйственная), посещение леса, парка с целью отдыха, сбора грибов, растений в природных лесных массивах. Высокая мобильность населения благодаря автомобилизации и загородному строительству привела с начала 90-х гг. XX века к активизации ранее дремлющих природных очагов и росту заболеваемости КЭ, который пришёлся на середину 1990-х гг.

Таким образом, на заболеваемость КЭ могут влиять многие факторы: вторжение человека на территорию природного очага КЭ и продолжительность пребывания в нём (профессиональная, хозяйственная деятельность, проведение досуга), длительность присасывания клеща, а также экологические факторы (изменение климата), научно-технологические (новые методы диагностики, повышение медицинских знаний).

За последние годы значительно улучшилась система регистрации КЭ в странах Европы, где с 2012 г. КЭ является заболеванием, подлежащим обязательному уведомлению [11,18]. И всё же, несмотря на улучшение эпидемиологического надзора за КЭ на территории эндемичных стран, истинная заболеваемость КЭ остаётся выше официально регистрируемой, так как часть легко протекающих лихорадочных и субклинических форм

этого заболевания могут учитываться под другими диагнозами, что, вероятно, имело место быть в период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) в РФ.

Для КЭ характерна строгая сезонность, что было установлено в самом начале его изучения и что нашло отражение в первом названии заболевания – весенне-летний энцефалит [19]. Начало сезонного подъёма связано с повышением активности клещей и биоритмом жизни теплокровных животных-прокормителей. Человек в этой экологической цепи является случайным звеном (экологический тупик), так как он не может передать возбудителя другим лицам. Первые случаи заболевания людей выявляют ранней весной, как правило, во второй половине апреля. Однако в последние годы начало сезона активности клещей и их нападение на людей сместились на более ранние сроки, первые случаи присасывания клещей стали регистрировать со второй половины марта, когда начинается хозяйственная деятельность на приусадебных участках в садово-огородных товариществах. Пик активности клещей обычно приходится на вторую половину мая – начало июня, а наиболее высокую заболеваемость КЭ в России наблюдают в конце июня – первой половине июля, что обусловлено продолжительностью инкубационного

периода при этой инфекции (14–21 день). Средняя продолжительность активности клещей составляет от 60–65 до 120–140 дней [12].

Человек обычно заражается вирусом КЭ через присасывание клеща (трансмиссивный механизм) либо при деструкции и попадании гемолимфы раздавленного инфицированного клеща в ранку. Также возможно заражение алиментарным (пищевым) путём через употребление непастеризованного молока, полученного от инфицированных вирусом КЭ коз и крупного рогатого скота, или через молочные продукты, приготовленные из такого молока, что нередко сопровождается локальными вспышками среди употребивших эти продукты [20].

Наибольшее эпидемиологическое значение имеет классический – трансмиссивный механизм передачи возбудителя. Заражённый клещ инокулирует вирус со слюной в организм животного/человека в процессе кровососания. Поэтому даже непродолжительное присасывание может оказаться достаточным для заражения человека. Считается, что в России КЭ из каждых 100 пострадавших от присасывания клеща заболевает 1 человек, в Западной Европе риск заражения составляет от 1:200 до 1:900 случаев присасывания клеща [21]. Другие пути инфицирования крайне редки и могут быть связаны с нештатными ситуациями, такими как внутрилабораторное заражение при несоблюдении противозидемического режима, нарушении работы системы вентиляции [22], переливании крови [23] и даже описаны случаи заражения через грудное молоко инфицированной матери [24]. Приводятся факты заражения вирусом КЭ и с неустовленным путём передачи, когда в анамнезе имеются указания о нападении клещей на одежду или кожу, снятие их с домашних животных и просто о посещении территории природного очага КЭ [12].

В основном болеют КЭ люди трудоспособного возраста (40–59 лет), однако в Австрии, Италии, Голландии, Сербии, Эстонии – старше 60 лет. В азиатских странах – Казахстане, Монголии – КЭ чаще регистрируется у лиц 20–29 лет. При этом гендерное распределение заболевших КЭ в разных странах может различаться, но в основном преобладают мужчины [11].

В России в последние годы увеличилось количество заболеваний среди лиц старше 50 лет. Так, например, в 2020 г. наибольшая доля заболевших КЭ в РФ приходилась на возраст старше 60 лет, на втором месте были лица от 40 до 60 лет. Мужчины чаще вовлекаются в эпидемический процесс и составляют более 65% от числа заболевших, что связано с их более активным участием в производственной деятельности и фактом пребывания в природных очагах. Неблагоприятной тенденцией эпидемического процесса КЭ в нашей стране является активное вовлечение в эпидемический процесс детей школьного и старшего дошкольного возраста. На отдельных территориях показатель

инцидентности КЭ среди этих контингентов выше, чем среди взрослых [21].

Современную эпидемическую обстановку по КЭ как в России, так и в мире в целом невозможно рассматривать изолированно от стремительно накапливающихся данных о распространении других инфекций, экологически связанных с иксодовыми клещами. Установлено, что в пределах ареала КЭ существуют сочетанные очаги клещевых инфекций вирусной, бактериальной и протозойной природы. Наиболее распространёнными и значимыми для нашей страны являются болезнь Лайма и клещевой риккетсиоз. Перечень клещевых патогенов в мире достаточно широк. В таблице 2 представлены сводные данные наиболее часто встречающихся возбудителей, вызывающих заболевания у человека в пределах ареала КЭ.

Следует отметить, что также с присасыванием иксодовых клещей могут быть связаны заболевания неинфекционной природы: альфа-гал синдром (Alpha-gal syndrome), в основе которого лежит аллергическая реакция, и клещевой паралич (Tick paralysis) – развивается в результате реакции на токсин, содержащийся в слюнных железах клеща.

Диагностика КЭ

Диагноз КЭ можно считать обоснованным в случаях имеющихся эпидемиологических данных, а также особенностей клинической картины и динамики развития, свойственной для этой нейроинфекции.

Эпидемиологические критерии диагностики КЭ включают: пребывание в эндемичном очаге КЭ в весенне–летний или осенний период (посещение леса, парка, дачного участка, кладбища и др.); факт присасывания («наползания») клеща; контакт с клещом (снятие с животного или другого человека); употребление в пищу сырого молока коз или коров, либо продуктов из них приготовленных (не прошедших термической обработки) [13,52,53]. Облегчают диагностику и прогноз заболевания сведения о проведённой до заболевания специфической профилактике и сроках её проведения (вакцинация или использование иммуноглобулина человека против КЭ).

Ранними клиническими диагностическими признаками заболевания являются повышение температуры тела до 38–40 °С, озноб, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, общая слабость, боли в мышцах, суставах, пояснице. При осмотре обращают внимание на наличие гиперемии лица, шеи и верхней части туловища, расширение и гиперемии сосудов склер, конъюнктивит и гиперемии ротоглотки. Больные вялые, адинамичные. При тщательном осмотре кожных покровов на месте присасывания клещей могут оставаться точки или различных размеров гиперемизированные пятна. У всех больных необходимо исследовать неврологический статус. У пациентов могут наблюдаться

Таблица 2. Наиболее распространённые клещевые патогены в пределах ареала КЭ
Table 2. The most common tick-borne pathogens within the range of TBE

Возбудитель Causative agent	Переносчик Vector	Заболевание Disease	Распространение Distribution	Ссылки на источники литературы References
ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ VIRAL INFECTIONS				
Порядок Amarillovirales, семейство Flaviviridae, род Flavivirus (комплекс вирусов клещевого энцефалита) Order Amarillovirales, family Flaviviridae, genus Flavivirus (tick-borne encephalitis virus complex)				
Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) Tick-borne encephalitis virus (TBEV)	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Клещевой энцефалит Tick-borne encephalitis	Европа, Россия, Азия Europe, Russia, Asia	25, 26
Вирус Повассан Powassan virus	<i>I. scapularis</i> , <i>I. cookei</i> , <i>H. longicornis</i> , <i>H. concinna</i> , <i>H. japonica</i>	Энцефалит Повассан Powassan encephalitis	Северо-Восток США, прилегающая часть Канады, Дальний Восток России Northeast USA, adjacent part of Canada, Far East of Russia	27, 28
Вирус Омской геморрагической лихорадки (вирус ОГЛ) Omsk hemorrhagic fever virus (OHF virus)	<i>D. reticulatus</i> , <i>D. marginatus</i>	Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) Omsk hemorrhagic fever (OHF)	Россия Russia	29
Вирус Алонгшан Alongshan virus	<i>Rhipicephalus microplus</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Инфекция, вызванная вирусом Алонгшан Infection caused by Alongshan virus	Азия, Европа, Центральная и Южная части США, Африка, Россия Asia, Europe, Central and Southern USA, Africa, Russia	30–33
Порядок Bunyavirales, сем. Nairoviridae, род Orthonairovirus Order Bunyavirales, fam. Nairoviridae, genus Orthonairovirus				
Вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (вирус ККГЛ) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF virus)	<i>Hyalomma</i> spp., <i>R. sanguineus</i>	Вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (вирус ККГЛ) Congo-Crimean hemorrhagic fever (CCHF)	Европа, Ближний Восток, Азия, Индия, Африка Europe, Middle East, Asia, India, Africa	26, 34
Порядок Bunyavirales, сем. Bunyaviridae, род Phlebovirus Order Bunyavirales, fam. Bunyaviridae, genus Phlebovirus				
Вирус острой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом Acute fever virus with thrombocytopenic syndrome	<i>H. longicornis</i> , <i>R. microplus</i>	Острая лихорадка с тромбоцито- пеническим синдромом Acute fever with thrombocytopenic syndrome	Китай, Южная Корея, Япония China, South Korea, Japan	26, 35, 36
БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ BACTERIAL INFECTIONS				
Порядок Spirochaetales, сем. Spirochaetaceae, род Borrelia (боррелиозы и клещевые возвратные лихорадки) Order Spirochaetales, fam. Spirochaetaceae, genus Borrelia (borreliosis and tick-borne recurrent fevers)				
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	<i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Болезнь Лайма (Лайм- боррелиоз) (БЛ, ЛБ) Lyme disease (Lyme borreliosis) (BL, LB)	Север США, Европа, Азия, Россия North USA, Europe, Asia, Russia	26, 37–39
<i>Borrelia miyamotoi</i>	<i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Боррелиоз, вызванный <i>Borrelia miyamotoi</i> <i>Borrelia miyamotoi</i> disease	Север США, Европа, Китай, Япония, Россия North USA, Europe, China, Japan, Russia	26, 37, 38, 40
Порядок Rickettsiales, сем. Rickettsiaceae, род Rickettsia (клещевые пятнистые лихорадки и клещевые тифы) Order Rickettsiales, fam. Rickettsiaceae, genus Rickettsia (tick-spotted fever and tick-borne typhus)				
<i>Rickettsia sibirica</i>	<i>D. nuttalli</i>	Сибирский клещевой тиф (СКТ) Siberian tick-borne typhus (STT)	Китай, Россия, Монголия China, Russia, Mongolia	41

Review

Таблица 2. Продолжение
Table 2.

Возбудитель Causative agent	Переносчик Vector	Заболевание Disease	Распространение Distribution	Ссылки на источники литературы References
<i>Rickettsia mongolotimonae</i>	<i>Hyalomma asiaticum</i>	Риккетсиоз, ассоциированный с лимфангитом Rickettsiosis associated with lymphangitis	Китай, Юг Франции, Португалия, Африка China, South of France, Portugal, Africa	41
<i>Rickettsia slovaca</i>	<i>D. marginatus, D. reticulatus</i>	Лимфаденопатия после присасывания клеща (TIBOLA); Лимфаденопатия и некроз, связанный с присасыванием клеща рода <i>Dermacentor</i> (DEBONEL) Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA); Dermacentor-borne-necrosis-erythema lymphadenopathy (DEBONEL)	Европа, Северная Африка, Азия, Россия Europe, North Africa, Asia, Russia	41, 42
<i>Rickettsia raoultii</i>	<i>D. marginatus, D. reticulatus</i>	Лимфаденопатия после присасывания клеща (TIBOLA); Лимфаденопатия и некроз, связанный с присасыванием клеща рода <i>Dermacentor</i> (DEBONEL) Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA); Dermacentor-borne-necrosis-erythema lymphadenopathy (DEBONEL)	Европа, Южная Корея, Китай, Россия Europe, South Korea, China, Russia	41, 43, 44
<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	<i>D. silvarum, H. concinna</i>	Риккетсиоз, вызванный <i>Rickettsia heilongjiangensis</i> Rickettsiosis caused by <i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	Япония, Северо- восток Китая, Россия Japan, Northeast China, Russia	41
<i>Rickettsia helvetica</i>	<i>I. ricinus, D. reticulatus</i>	Клещевой риккетсиоз Tick - borne rickettsiosis	Европа Europe	41
<i>Rickettsia aeschlimanii</i>	<i>I. ricinus, D. reticulatus, H. marginatum, Rhipicephalus spp.</i>	Пятнистая лихорадка Spotted fever	Европа Europe	41
<i>Rickettsia monacensis</i>	<i>I. ricinus</i>	Клещевой риккетсиоз Tick - borne rickettsiosis	Европа Europe	41
Порядок Rickettsiales, сем. Anaplasmataceae, роды Anaplasma, Ehrlichia, Neorhrlichia (анаплазмоз и эрлихиозы) Order Rickettsiales, fam. Anaplasmataceae, genus Anaplasma, Ehrlichia, Neorhrlichia (anaplasmosis and ehrlichiosis)				
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>I. scapularis, I. pacificus, I. ricinus, I. persulcatus</i>	Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) Human granulocytic anaplasmosis (HGA)	Северо-Восток и центральная часть США, Россия Northeast and Central USA, Russia	12, 37, 45, 46
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Amblyomma americanum, D. variabilis</i>	Моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) Human monocytic ehrlichiosis (HME)	США, Россия USA, Russia	45, 47
<i>Ehrlichia muris euclairensis</i>	<i>I. scapularis, I. ricinus, I. persulcatus</i>	Моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) Human monocytic ehrlichiosis (HME)	США, Россия USA, Russia	12, 37
<i>Candidatus Neorhrlichia mikurensis</i>	<i>Ixodes spp.</i>	Неоэрлихиоз Neorhrlichiosis	Европа, Азия Europe, Asia	47–49

Таблица 2. Продолжение
Table 2.

Возбудитель Causative agent	Переносчик Vector	Заболевание Disease	Распространение Distribution	Ссылки на источники литературы References
Другие бактериальные клещевые инфекции Other bacterial tick-borne infections				
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Amblyomma</i> , <i>Dermacentor</i> , <i>Ixodes</i> , <i>Haemaphysalis</i> spp.	Туляремия Tularemia	Северная Америка, Европа, Азия, Россия North America, Europe, Asia, Russia	50
<i>Coxiella burnetii</i>	<i>Amblyomma</i> , <i>Dermacentor</i> <i>Ixodes</i> , <i>Haemaphysalis</i> spp.	Ку-лихорадка Q-fever	Распространение по всему миру Worldwide distribution	51
ПРОСТЕЙШИЕ				
<i>Babesia divergens</i>	<i>I. ricinus</i>	Бабезиоз	Европа Europe	26

такие неврологические симптомы, как бред, психомоторное возбуждение, судорожный синдром [21,52].

В России выделяют три основные клинические формы острого течения КЭ: лихорадочная, менингеальная и очаговая, в то время как в Европе учёту подлежат только менингеальная и очаговые формы заболевания. В официальной статистике РФ также учитывается стёртая форма болезни, хотя, по мнению ряда авторов, выделение этой формы недостаточно обосновано [21].

В связи с выраженным клиническим полиморфизмом заболевания заключительный диагноз как острого, так и хронического КЭ должен быть подтверждён специфическими методами лабораторной диагностики – вирусологическими, серологическими, молекулярно-генетическими, а также инструментальными методами исследования.

Этиологическая лабораторная диагностика включает изоляцию вируса с использованием культуры клеток либо лабораторных животных, обнаружение специфического фрагмента РНК вируса или его антигена и специфических антител к возбудителю [54].

Материалом для исследований являются цельная кровь, плазма, сыворотка крови, спинномозговая жидкость (СМЖ) больных, мозг погибших людей, иксодовые клещи разных стадий развития.

Вирусологический метод, основанный на изоляции вируса КЭ, является наиболее достоверным, но достаточно трудоёмким, в связи с чем его выполнение проводится в вирусологических лабораториях крупных научно-исследовательских учреждений, так как он требует соблюдения мер биологической безопасности при работе, связанной с накоплением вируса, относящегося ко II группе патогенности [13,52–54].

Кровь и СМЖ для лабораторного исследования необходимо забирать в первый день госпитализации больного до начала лечения специфическим иммуноглобулином.

Для серологического исследования вторую порцию крови отбирают через 10–14 календарных дней после взятия первой пробы.

Согласно Клиническим рекомендациям, у взрослых (2014 г.) критериями лабораторного подтверждения диагноза КЭ являются: нарастание титра антител IgG в парных сыворотках крови, а также повышение уровня антител IgG и IgM; выявление РНК вируса КЭ в крови и/или в СМЖ; обнаружение антигена вируса в крови и/или в СМЖ [52].

Антитела IgM к вирусу КЭ появляются на третий–четвертый день от начала заболевания, IgG – в среднем на 10–14-й день. Определённые сложности при лабораторном подтверждении диагноза, основанном на выявлении специфических IgM и динамическом изменении титра IgG в парных сыворотках крови, возникают в случае заболевания вакцинированных лиц. Показано, что у данной категории больных IgM после вакцинации могут выявляться в течение нескольких месяцев [55]. В настоящее время критерии постановки диагноза у вакцинированных больных не разработаны. При постановке диагноза, как правило, учитывается только нарастание титра IgG (сероконверсия) [52]. Нами показаны три варианта динамики гуморального иммунитета (по IgG) как у вакцинированных, так и у невакцинированных пациентов с острым и хроническим течением КЭ, которые следует учитывать при постановке диагноза: сероконверсия, стабильные титры и обратная (негативная) динамика [56]. Негативная динамика антител ранее была описана клиницистами из Томской [57] и Свердловской областей [58] и представляет собой снижение титра IgG в парных сыворотках крови в 4 и более раз. Сложности при постановке диагноза представляет такой вариант динамики гуморального иммунитета, как стабильные титры антител. У невакцинированных пациентов при стабильных титрах IgG диагноз считается подтверждённым в случае обнаружения в ИФА стабильного титра IgM даже в самой низкой концентрации или в некоторых случаях обнаружения в одной пробе сыворотки крови – в высокой. Подтверждением диагноза КЭ может быть также выявление антигена вируса КЭ в крови и СМЖ [57]. При стабильных

титрах антител IgG и отсутствии IgM важным является обнаружение РНК вируса КЭ методом ПЦР в сыворотках крови и СМЖ [59]. Следует учитывать различную частоту выявления антигена вируса КЭ, антител IgM методом ИФА в сыворотках крови пациентов с различными клиническими формами болезни: частота выявления антигена вируса КЭ колеблется от 57,4% до 88,2%, антител IgM – от 66,6% до 100%. Обладая высокой диагностической специфичностью, диагностическая чувствительность ПЦР при исследовании сывороток крови при разных клинических формах болезни варьирует от 44,7% до 70%, образцов СМЖ – от 60% до 100% [60]. По нашим данным и Donoso-Mantke O. и соавт. [37,59], диагностическая чувствительность ПЦР для выявления РНК вируса КЭ в ранние сроки инфекционного процесса составляет 29–30% (относительно обнаружения специфических антител методом ИФА). Однако ПЦР позволяет выявить РНК вируса в самом начале заболевания, когда специфические антитела к вирусу КЭ ещё не успели выработаться. По этой причине в самый ранний период болезни ИФА может быть неэффективен. Для обнаружения РНК вируса КЭ используют пробы крови и СМЖ, взятые в первую неделю острой стадии заболевания или в случае уточнения развития персистенции вируса. При расшифровке летальных исходов от КЭ методом ПЦР исследуют ткани мозга [54,61,62].

Таким образом, в лабораторной диагностике КЭ серологические (ИФА) и молекулярно-биологические методы (ПЦР) должны быть взаимодополняющими.

ИФА на антиген и ПЦР на РНК вируса КЭ широко используются для определения инфицированности клещей, что позволяет проводить раннюю специфическую и неспецифическую профилактику болезни.

Реакция нейтрализации (РН) является наиболее специфичной реакцией для обнаружения антител к вирусу КЭ и позволяет дифференцировать иммунный ответ к определённому генетическому типу вируса. Ограничением для использования этого метода является необходимость работы с живым вирусом и соблюдения соответствующих мер биологической безопасности.

Для постановки диагноза «КЭ» у вакцинированных лиц учитываются результаты, полученные всеми вышеперечисленными методами: обнаружение антигена вируса КЭ и антител IgM к вирусу КЭ в СМЖ методом ИФА; выявление РНК вируса КЭ в СМЖ методом ПЦР; изоляция вируса из крови или СМЖ вирусологическими методами исследования. Для выявления IgM к вирусу КЭ исследуют как СМЖ, так и сыворотку крови [56]. При стабильном титре антител в качестве дополнительного метода, подтверждающего диагноз «КЭ», мы рекомендуем использовать реакции, дифференцирующие иммунный ответ к вакцинному штамму и к этиологическому агенту, который может относиться к другому генотипу вируса КЭ [56].

Как было сказано выше, в Европе диагноз «КЭ» подлежит обязательному уведомлению и учёту начиная с 2012 г. Тогда же было впервые представлено единое определение случая заболевания и разработаны критерии постановки диагноза подтверждённого и вероятного случаев КЭ (табл. 3) [63].

Специфическая профилактика (вакцинопрофилактика) КЭ

КЭ является единственной трансмиссивной клещевой инфекцией, против которой есть вакцины. Вакцинация является наиболее эффективным и надёжным способом профилактики КЭ, в РФ она проводится в рамках Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 №1122н].

В России на сегодняшний день разрешены к применению для активной специфической профилактики КЭ несколько отечественных и зарубежных вакцин: «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая» и «Клещ-Э-Вак» производства ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (Москва, Россия), «ЭнцеВир®» и «ЭнцеВир® Нео детский» производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (Россия) (табл. 4). Зарегистрированы зарубежные вакцины: «ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор» производства Пфайзер Инк (Австрия), «Энцекур®» и «Энцекур® детский» производства ГСК Вакцинс ГмбХ (Германия).

Отечественные вакцины против КЭ производят на основе штаммов дальневосточного подтипа (Софьин и 205), а зарубежные – европейского подтипа: Neudoerfl и Karlsruhe (K-23). Сравнительные исследования показали, что все вакцины, используемые в России, по профилю иммуногенности, безопасности и схемам вакцинации взаимозаменяемы [18,64].

Курс вакцинации состоит из двух внутримышечных инъекций с интервалом 1–7 месяцев. Наиболее оптимальным является интервал между первой и второй прививками 5–7 месяцев (осень – весна) (стандартная схема). Курс вакцинации можно проводить в течение всего года, в том числе и в летний период (эпидемический сезон), но не позднее, чем за 2 недели до посещения очага КЭ. Человеку, не получившему очередную прививку через рекомендованный интервал, не нужно начинать вакцинацию заново с самого начала, а следует продолжать иммунизацию в соответствии с принятой схемой. Более длительные интервалы между прививками обычно не снижают концентрацию антител после завершения вакцинации против КЭ, но защита в период до отсроченной прививки менее надёжна [65].

Для всех отечественных вакцин разработаны три схемы первичной иммунизации: стандартная

Таблица 3. Определение критериев диагностики клинических случаев КЭ в Европе [63]

Table 3. Definition of criteria for the diagnosis of clinical cases of TBE in Europe [63]

Критерии Criteria	Подтверждённый случай КЭ Confirmed case of TBE	Вероятный случай КЭ Probable case of TBE	
Клинический Clinical	Симптомы поражения ЦНС: менингит, менингоэнцефалит или энцефаломиелит Symptoms of CNS damage: meningitis, meningoencephalitis or encephalomyelitis	Симптомы поражения ЦНС: менингит, менингоэнцефалит или энцефаломиелит Symptoms of CNS damage: meningitis, meningoencephalitis or encephalomyelitis	Симптомы поражения ЦНС: менингит, менингоэнцефалит или энцефаломиелит Symptoms of CNS damage: meningitis, meningoencephalitis or encephalomyelitis
Эпидемиологический Epidemiological	Есть Yes	Есть/Нет Yes/No	Нет No
Показатели СМЖ CSF indicators	Плеоцитоз более 5×10^6 клеток/л Pleocytosis of more than 5×10^6 cells/l	Плеоцитоз более 5×10^6 клеток/л Pleocytosis of more than 5×10^6 cells/l	Плеоцитоз более 5×10^6 клеток/л Pleocytosis of more than 5×10^6 cells/l
Серологический/ молекулярно-биологический Serological/ Molecular biological	Выявление специфических антител IgM и IgG* в сыворотке крови; или специфических антител IgM в СМЖ; или сероконверсия или четырёхкратное увеличение специфических антител IgG в парных образцах сыворотки крови; или обнаружение РНК вируса КЭ в клиническом образце Detection of specific IgM and IgG* antibodies in blood serum; or specific IgM antibodies in CSF; or seroconversion or a fourfold increase in specific IgG antibodies in paired serum samples; or detection of TBE virus RNA in a clinical sample	Нет No	Выявление специфических антител IgM в единственном образце сыворотки крови Detection of specific IgM antibodies in a single blood serum sample

Примечание: *Результаты серологического исследования следует интерпретировать в соответствии с вакцинальным статусом пациента. Поскольку антитела, используемые в методах ИФА, могут перекрёстно реагировать с другими флавивирусами, то у пациентов, вакцинированных против КЭ, должен быть показан интратекальный синтез специфических к вирусу КЭ антител в СМЖ, либо диагноз должен быть подтверждён в РН сыворотки крови или другими эквивалентными методами лабораторных исследований.
Note: *The results of serological examination should be interpreted in accordance with the vaccination status of patient. Since the antibodies used in ELISA methods can cross-react with other flaviviruses, patients vaccinated against TBE should be shown to have intrathecal synthesis of TBE-specific antibodies in CSF, or the diagnosis should be confirmed in serum by neutralization reaction or other equivalent laboratory methods.

(плановая), ускоренная и экстренная. Ускоренная схема используется для сокращения временного интервала между первой и второй прививкой, который составляет 1–2 месяца (например, в летние месяцы). Стандартная и ускоренная схемы демонстрируют одинаково высокий уровень сероконверсии у взрослых и детей после третьей прививки. Экстренная схема вакцинации идеальна для путешественников и лиц, выезжающих в командировки в эндемичные по КЭ регионы. Во время экстренной схемы две прививки вводят с интервалом 14 дней. Ревакцинацию при любой схеме вакцинации проводят однократно через 1 год после завершения курса прививок. Однако после второй прививки показатель иммуногенности при экстренной схеме ниже, чем при стандартной или ускоренной, и титры антител снижаются быстрее [18,65]. Последующие ревакцинации проводят каждые три года однократно.

Стандартная схема зарубежных вакцин рекомендует первые две прививки вводить с интервалом 1–3 месяца и третью через

5–12 месяцев («ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор») или через 9–12 месяцев («Энцекур®» и «Энцекур® детский»). В соответствии с экстренной схемой первые две прививки «ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор» назначают с интервалом 14 дней, третью – через 5–12 месяцев, а «Энцекур®» и «Энцекур® детский» – первые две прививки через 7 дней, третью – через 14 дней после второй, четвертую прививку (1-я ревакцинация) – через 12–18 месяцев. Последующие ревакцинации препаратами «ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор» проводят через 3 года, «Энцекур®» и «Энцекур® детский» – через 5 лет детям и взрослым до 49 лет, через 3 года – взрослым старше 49 лет.

Учитывая, что частота возникновения КЭ может варьировать даже в пределах одного эндемичного района, в стратегии вакцинации необходимо принимать во внимание оценку риска инфицирования вирусом КЭ на конкретных территориях и группах населения. Согласно рекомендациям ВОЗ [66], в высокоэндемичных по КЭ регионах (≥ 5 случаев

Таблица 4. Сравнительная характеристика зарегистрированных в России вакцин против КЭ
Table 4. Comparative characteristics of TBE vaccines registered in Russia

№ п/п № in order	Торговое наименование Commercial name	Лекарственная форма Dosage form	Производ- ственный штамм Production strain	Возраст Age	Доза, мл Dose, ml	Содержание антигена вируса КЭ, мкг/доза Content of TBE virus antigen, mcg/ dose
1.	Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая Tick-borne encephalitis vaccine culturally purified concentrated inactivated dry	Сухая (лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения) Dry (lyophilizate for preparation of suspension for intramuscular administration)	Софьин Sofjin	С 3 лет и старше From 3 years old and older	0,5	Титр не менее 1:128
2.	Клещ-Э-Вак Tick-E-Vak	Жидкая (суспензия для внутримышечного введения) Liquid (suspension for intramuscular injection) Liquid (suspension for intramuscular injection)	Софьин Sofjin	От 1 года до 16 лет; от 16 лет и старше From 1 year old to 16 years old; from 16 years old and older	0,25 0,5	Титр не менее 1:128
3.	ЭнцеВир® Нео детский EnceVir® Neo children	Жидкая (суспензия для внутримышечного введения) Liquid (suspension for intramuscular injection)	205	От 3 лет до 17 лет включительно From 3 years old to 17 years old inclusive	0,25	0,3-1,5
4.	ЭнцеВир® взрослый EnceVir® adult	Жидкая (суспензия для внутримышечного введения) Liquid (suspension for intramuscular injection)	205	С 18 лет Since 18 years old	0,5	0,6-3,0
5.	ЭнцеПур® детский Encepur® children	Жидкая (суспензия для внутримышечного введения) Liquid (suspension for intramuscular injection)	К-23	С 12 месяцев до 11 лет From 12 months to 11 years old	0,25	0,75
6.	ЭнцеПур® взрослый Encepur® adult	Жидкая (суспензия для внутримышечного введения) Liquid (suspension for intramuscular injection)	К-23	С 12 лет и старше From 12 years old and older	0,5	1,5
7.	ФСМЕ-Иммун® Джуниор FSME-Immun® Junior	Жидкая (суспензия для внутримышечного введения) Liquid (suspension for intramuscular injection)	Neudoerfl	От 1 года до 16 лет From 1 year old to 16 years old	0,25	1,2
8.	ФСМЕ-Иммун® FSME-Immun®	Жидкая (суспензия для внутримышечного введения) Liquid (suspension for intramuscular injection)	Neudoerfl	С 16 лет и старше From 16 years old and older	0,5	2,4

на 100 тыс. населения в год) вакцинацией должно быть охвачено все население, включая детей, в то время как в регионах с умеренной или низкой заболеваемостью КЭ (<5 случаев на 100 тыс. населения в год) – только группы повышенного риска (часто контактирующие с природными

очагами по профессиональным и другим причинам). Путешествующие из неэндемичных в эндемичные районы должны быть вакцинированы, если ожидается активная деятельность на природе [67].

Центрально-европейская группа по повышению осведомленности о вакцинации (Central European

Vaccination Awareness Group - CEVAG) настоятельно рекомендует ввести всеобщую вакцинацию против КЭ для лиц старше 1 года во всех странах с высоким риском заражения вирусом КЭ. Люди, переболевшие КЭ, не нуждаются в вакцинации в связи с длительным иммунитетом [67].

Показатели охвата вакцинацией в большинстве европейских стран, эндемичных по КЭ, относительно низки и практически не влияют на заболеваемость. Кроме Австрии, где охват вакцинацией населения составляет более 80%, второй страной в Европе, в которой уровень вакцинации превышает 50%, является Латвия, где доля вакцинированных детей в высокоэндемичных районах составляет 77% [11]. Аландские острова в Финляндии также имеют высокий уровень охвата вакцинацией (71%) [11]. В других эндемичных европейских странах уровень вакцинации составляет от 0 до 33% (Швейцария – 25–33%, Чехия – 23%, Германия – 13–27%, Словения – 12,4%, Швеция – 11%, Эстония – 10%, Венгрия – 5–15%, Польша – 0,34%, Словакия – 0,25% у взрослых и 0,4% у детей, Литва – неопределенно низкая) [11].

В странах Евросоюза существуют большие различия в отношении рекомендаций по вакцинации детей против КЭ даже среди высокоэндемичных стран, поскольку до сих пор нет единого мнения о том, следует ли рекомендовать вакцинацию детей против КЭ или нет, и если следует, то в каком возрасте следует начинать первичную иммунизацию. Это связано с утвердившимся мнением, что у детей чаще встречается инapparантная инфекция, течение болезни обычно протекает легче, а исходы заболевания более благоприятны, чем у взрослых. Тем не менее, имеются отдельные сообщения о тяжёлых, даже смертельных случаях у очень маленьких детей. Рядом исследователей установлено, что от 35 до 58% госпитализированных пациентов в возрасте до 15 лет имеют длительные когнитивные или психоневрологические последствия, включая сенсорные нарушения, атаксию, дисфагию, паралич спинного нерва, потерю слуха, трудности с концентрацией внимания, ухудшение памяти и эмоциональную нестабильность [68]. Многие зарубежные исследователи делают вывод о необходимости массовой вакцинации детского населения [69]. Тем не менее, из эндемичных по КЭ стран Европы только в Австрии, Чехии и Латвии вакцинация детей против КЭ включена в национальный календарь профилактических прививок [11].

Систематический обзор публикаций и анализ данных ECDC, выполненный Steffen R., позволил автору заключить, что, несмотря на менее тяжёлое течение КЭ и меньшее количество неврологических осложнений у детей по сравнению со взрослыми, высокий риск долгосрочных когнитивных последствий даёт основание рекомендовать в высокоэндемичных регионах вакцинацию детей против КЭ в возрасте от 1 до 3 лет [69].

В России, согласно СанПиН 3. 3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней (с изменениями на 11 февраля 2022 г.)», раздел X (Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами), на административных территориях, эндемичных по КЭ, должна быть проведена вакцинация против КЭ с охватом не менее 95% детского населения [70]. Также вакцинацией против КЭ должно быть охвачено не менее 95% взрослого населения, проживающего на данной территории, по виду деятельности или роду занятий связанного с пребыванием в природных станциях, в том числе лица, занятые в сельскохозяйственных, гидромелиоративных, строительных, лесозаготовительных, промысловых, геологических, изыскательских, экспедиционных, дератизационных, дезинсекционных работах, расчистке и благоустройству леса, перемещении грунта, зонах отдыха и оздоровления населения. Обязательной вакцинации подлежат выезжающие в эндемичные по КЭ территории, а также лица, относящиеся к профессиональным группам риска (постоянная или сезонная работа в эндемичных по КЭ районах) и выполняющие следующие виды работ: сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные, дезинсекционные, по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, лицам, работающим с изолятами (штаммами) вируса КЭ, и другим лицам, выполняющим работы, связанные с угрозой заражения вирусом КЭ.

Привитым против КЭ считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и 1 (или более) ревакцинацию.

Показателем эффективности вакцинопрофилактики у людей является титр специфических антител в ИФА, РН и их авидность. Нижний порог защитного титра антител IgG в ИФА составляет 1:400, титр антител IgG 1:100 – нижний порог иммунологической памяти, при котором курс вакцинации можно продолжать.

В России охват населения вакцинацией против КЭ вырос с 1,7 млн человек в 2002 г. до 3,2 млн человек в 2018 г. (почти в 2 раза). Однако на протяжении последних лет планируемые ежегодные объёмы иммунизации не превышают 3,3 млн человек в год, что примерно в 4 раза ниже необходимого уровня. Иммунизация против КЭ осуществляется за счет региональных бюджетов, обуславливая зависимость этих объёмов от выделенных финансовых средств на местном уровне. Наибольший охват вакцинацией достигнут в Свердловской области (более 80%), Республике Алтай (более 40%), Курганской, Челябинской, Кемеровской и некоторых других областях (более 30%).

Современные вакцины не обеспечивают 100% защиты от вируса КЭ. Ежегодно у вакцинированных лиц регистрируют заболевания КЭ [18,71]. Среди

привитых заболеваемость КЭ колеблется в зависимости от эндемичного региона: от 3,7% [72] до 23,8% [73] от общего числа заболевших, а заболевание у них наиболее часто протекает в лихорадочной форме. Однако в ряде случаев, даже при высоком уровне вакцинального иммунитета, у привитых могут развиваться тяжёлые формы КЭ с хроническим течением [74] и даже с летальным исходом, как в России [75,76], так и в странах Европы [77].

Причины неэффективности любого лекарственного средства, и в том числе вакцинных препаратов, могут быть обусловлены факторами, относящимися не только к свойствам самого препарата, но и к особенностям этиологического агента или восприимчивого организма. На сегодняшний день к недостаткам вакцин следует отнести необходимость многократного введения, отсутствие вакцин, учитывающих генетическую вариабельность вируса КЭ, заболевания КЭ среди вакцинированных лиц.

Основными причинами заболеваний у вакцинированных лиц могут быть: антителозависимое усиление инфекции, которое заключается в том, что связанный с антителом вирус не нейтрализуется, а проникает в иммунные клетки и начинает в них размножаться; многократная иммунизация и гипераллергизация; повторное введение специфического иммуноглобулина в терапевтических дозировках (1:80; 1:320); генетическая предрасположенность к заболеванию [62].

Несмотря на недостатки вакцин, показано, что вакцинация может существенно повлиять на снижение заболеваемости КЭ в зоне риска, о чём свидетельствует Австрия, где в последнее десятилетие ежегодно регистрируется немногим более 100 случаев заболевания. До введения программы вакцинации это число достигало 700 случаев ежегодно [11]. Охват вакцинацией против КЭ в Австрии составляет около 84%. В соседних странах с более низким уровнем охвата по-прежнему наблюдается рост числа случаев заболевания КЭ [11]. До 2018 г. только в Австрии действовали национальные рекомендации по всеобщей вакцинации населения. Швейцария стала второй страной, которая пошла по тому же пути, в феврале 2019 г. вся страна, за исключением кантонов Женева и Тичино, теперь определена Федеральным управлением по общественному здоровью и техническим комитетом по вакцинации как зона повышенного риска по КЭ. Вакцинация против КЭ рекомендуется для всех лиц в Швейцарии с 6 лет, которые имеют контакт с клещами, либо живут в зоне риска, либо временно там находятся; для детей в возрасте от 1 до 5 лет решение о прививках принимается индивидуально. Все население Швейцарии подвержено потенциальному риску заражения

в зависимости от индивидуальной активности и мобильности граждан страны [11].

В 2019 г. Национальный институт здравоохранения Словении решил частично профинансировать вакцинацию против КЭ детей в возрасте 3 лет и взрослых 49 лет тремя прививками (первичная вакцинация или бустерная вакцинация). Ежегодно в программу вакцинации будут включаться ранее не привитые взрослые в возрасте 49 лет и дети в возрасте 3 лет, тем самым постепенно будет повышаться иммунная прослойка населения Словении от КЭ [11]. Рекомендации в других странах, если они вообще существуют, связаны с определёнными условиями, например, заранее определёнными зонами риска, возрастом или возможным профессиональным риском.

Заключение

КЭ на сегодняшний день по-прежнему представляет большую угрозу здоровью населения мира, проживающего на эндемичных по КЭ территориях. Поскольку до сих пор не созданы высокоэффективные этиотропные препараты для лечения КЭ, единственной стратегией снижения заболеваемости КЭ является массовая вакцинопрофилактика населения эндемичных регионов. В условиях сочетанности природных очагов КЭ и других клещевых инфекций важна разработка алгоритмов диагностики, включая дифференциальную диагностику этого заболевания с другими инфекциями, передающимися иксодовыми клещами. Посчитанный нами социально-экономический ущерб от КЭ за один календарный год в РФ составил 1,26 млрд руб. [78]. Было показано, что КЭ приводит к потере 4177 лет трудоспособной жизни [78]. Поэтому дополнительные организационные мероприятия и финансовые вложения, адекватные относительно высокому и достаточно стабильному бремени КЭ в России, несомненно, будут оправданы как с социальной, так и с экономической точки зрения. Поскольку эпидемиологический надзор за КЭ в зарубежной Европе в отличие от России носит скорее спорадический, чем систематический характер, то реальное бремя болезни остается неизвестным, а идентификация эндемичных по КЭ районов далека от совершенства. В связи с ростом темпа вакцинации в РФ и странах Европы для улучшения эпидемиологического надзора за КЭ требуются уточнения стандарты специфической лабораторной диагностики заболевания среди вакцинированных лиц, выяснение причин заболеваемости привитых, а также летальных исходов среди них, которые регистрируются не только на территории России, но и в странах Европы. При наличии неполных научных баз данных справедливо сделать вывод, что истинное бремя КЭ в настоящее время значительно занижено.

Литература

1. Gritsun T.S., Nuttall P.A., Gould E.A. Tick-borne flaviviruses. *Advances in Virus Research*. 2003 Vol. 61. P. 317–371.
2. Gritsun T.S., Frolova T.V., Pogodina V.V., et al. Nucleotide and amino-acid sequence of the envelope glycoprotein of the Vasilchenko strain of the virus comparison with other flaviviruses // *Virus Research*. 1992 Vol. 29. P.201–209.
3. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I., et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis // *Journal of Virology*. 2003 Vol. 77, N 1. P. 25–36.
4. Демина Т. В., Джиоев Ю. П., Козлова И. В. и др. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования // *Вопросы вирусологии*. 2012. Т. 57, № 4. С. 13–19.
5. Dai X., Shang G., Lu S., et al. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China // *Emerging Microbes and Infectious*. 2018 Vol. 7, N1. P. 71–74.
6. Позодина В. В., Бочкова Н. Г., Левина Л. С. и др. Иммунологические и некоторые этиологические аспекты изучения серотипа Айна/1448 вируса клещевого энцефалита // *Вопросы вирусологии*. 1981. №6. С. 735–741.
7. Злобин В. И., Демина Т. В., Мамаев Л. В. и др. Анализ генетической variability штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки Е. *Вопросы вирусологии*. 2001 Т. 46, №1. С. 12–16.
8. Карань Л. С., Позодина В. В., Фролова Т. В. и др. Генетические различия восточноевропейской и азиатской популяций вируса клещевого энцефалита сибирского подтипа // *Бюллетень сибирской медицинской академии*. 2006. Т. 5, прил. 1. С. 24–27.
9. Golovjova I., Vene S., Sjolander K.B., et al. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Estonia // *Journal of Medical Virology*. 2004. Vol. 74. P. 580–588.
10. Tkachev S.E., Chicherina G.S., Golovjova I., et al. New genetic lineage within the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus found in Western Siberia, Russia // *Infection, Genetics and Evolution*. 2017. Vol. 56. P. 36–43.
11. Dobler G., Erber W., Bröcker M., H.-J. Schmitt. *The TBE Book*. 5th ed. Singapore: Global Health Press; 2022.
12. Коренберг Э. И., Помелова Н. С., Осин В. Г. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: Наука; 2013.
13. СП 3.1.3.2352-08. «Профилактика клещевого вирусного энцефалита». М.; 2008.
14. Heinz F.X., Stiasny K., Holzmann H., et al. Emergence of tick-borne encephalitis in new endemic areas in Austria: 42 years of surveillance. *Eurosurveillance*. 2015. Vol. 20, N13. P. 9–16.
15. Щучинова Л. Д., Злобин В. И. Клещевые трансмиссивные инфекции Республики Алтай. Барнаул: ООО «Спектр»; 2019.
16. Soleng A., Edgar K.S., Paulsen K.M., et al. Distribution of I. ricinus ticks and prevalence of tick-borne encephalitis virus among questing ticks in the Arctic Circle region of northern Norway // *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2018. Vol. 9, N1. P. 97–103.
17. Holding M., Dowall S.D., Medlock J.M., et al. Tick-Borne Encephalitis Virus, United Kingdom // *Emerging Infectious Diseases*. 2020 Vol. 26, N1. P. 90–96.
18. Ruzek D., Avšič Županc T., Borde J., et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines // *Antiviral Research*. 2019 Vol. 164. P. 23–51.
19. Зильбер Л. А., Левкович Е. Н., Шубладзе А. К. и др. Этиология весенне-летнего эпидемического энцефалита. *Архив биологических наук*. 1938. Т. 52, № 1. С. 162–163.
20. Holzmann H., Aberle S.W., Stiasny K., et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria // *Emerg Infect Dis*. 2009. Vol. 15, N10. P. 1671–1673.
21. Злобин В. И. Клещевой энцефалит в XXI веке... Москва. М.: Наука; 2021.
22. Avšič Županc T., Poljak M., Matičič M., et al. Laboratory acquired tick-borne meningoencephalitis: characterization of virus strains // *Clinical and diagnostic Virology*. 1995. Vol. 4, N1. P. 51–59.
23. Wahlberg P., Saikku P., Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kuumelin disease during 1959–1987. *Journal of Internal Medicine*. 1989 Vol. 225. P. 173–177.
24. Vaisviliene D., Suss J., Kahl O., editors. TBE in Lithuania. *Proceedings of the Fourth International Potsdam Symposium on Tick-Borne Diseases*. Lengerich: Pabst Science Publishers; 1997. P. 100–113.
25. Erber W., Schmitt H.-J., Vuković-Janković T. In the TBE Book. 4th ed. Singapore: Global Health Press; 2021. P. 154–171.
26. Madison-Antenucci S., Kramer L.D., Gebhardt L.L., et al. Emerging Tick-Borne Diseases // *Clinical Microbiology Reviews*. 2020. Vol. 33, N 2. P. e00083–18.
27. Kemenesi G., Bányai K. Tick-Borne Flaviviruses, with a Focus on PowassanVirus // *Clinical Microbiology Reviews*. 2018. Vol. 32, N 1. P. e00106–17.
28. Sanderson M., Lindsay L.R., Campbell T.M., et al. A case of Powassan encephalitis acquired in southern Quebec // *Canadian Medical Association Journal*. 2018. Vol. 190, N50. P. 1478–1480.
29. Růžek D., Yakimenko V.V., Karan L.S., et al. Omsk haemorrhagic fever. *Lancet*. 2010 Vol. 376, N9758. P. 2104–2113.
30. Wang Z.D., Wang W., Wang N.N., et al. Prevalence of the emerging novel Alongshan virus infection in sheep and cattle in Inner Mongolia, northeastern China // *Parasites and Vectors*. 2019. Vol. 12, N1. P. 450.
31. Wang Z.D., Wang B., Wei F., et al. A New Segmented Virus Associated with Human Febrile Illness in China. *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, N22. P. 2116–2125.
32. Temmam S., Bigot T., Chrétien D., et al. Insights into the Host Range, Genetic Diversity, and Geographical Distribution of Jingmenviruses. *mSphere*. 2019. Vol. 4, N 6. P. 00645–19.
33. Kholodilov I.S., Litov A.G., Klimentov A.S., et al. Isolation and Characterisation of Alongshan Virus in Russia. *Viruses*. 2020. Vol. 12, N 4. P. 362.
34. Hawman D.W., Feldmann H. Recent advances in understanding Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *F1000Research*. 2018. Vol. 7. F1000 Faculty Rev-1715.
35. Yuan F., Zheng A. Entry of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus // *Virologica Sinica*. 2017. Vol. 32, N1. P. 44–50.
36. Li J., Li S., Yang L., et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: a highly lethal bunyavirus. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021. Vol. 47, N1. P. 112–125.
37. Карань Л. С., Колысников Н. М., Махнева Н. А. и др. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики различных клещевых инфекций. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010. №3. С. 72–77.
38. Carriveau A., Poole H., Thomas A. Lyme Disease. *Nursing Clinics North America*. 2019. Vol. 54, N2. P. 261–275.
39. Steere A.C., Strle F., Wormser G.P., et al. Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016. N2. P. 16090.
40. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerging Infectious Diseases*. 2011. Vol. 17, N 10. P. 1816–1823.
41. Blanton L.S. The Rickettsioses: A Practical Update. *Infectious Disease Clinics North of America*. 2019. Vol. 33, N 1. P. 213–229.
42. Sayfullin R.F., Perekopskaya N.E., Karan L.S., et al. Autochthonous Case of Rickettsia slovaca Infection in Russia. *Emerging Infectious Diseases*. 2021. Vol. 27, N 10. P. 2736–2738.
43. Рудаков Н. В., Самойленко И. Е., Рудакова С. А. и др. О роли Rickettsia raoultii в эпидемиологии клещевых риккетсиозов в России. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2015. № 3. С. 17–22.
44. Seo M.G., Kwon O.D., Kwak D. High Prevalence of Rickettsia raoultii and Associated Pathogens in Canine Ticks, South Korea. *Emerging Infectious Diseases*. 2020. Vol. 26, N10. P. 2530–2532.
45. Ismail N., McBride J.W. Tick-Borne Emerging Infections: Ehrlichiosis and Anaplasmosis // *Clinics in Laboratory Medicine*. 2017 Vol. 37, N2. P. 317–340.
46. Wang F., Yan M., Liu A., et al. The seroprevalence of Anaplasma phagocytophilum in global human populations: A systematic review and meta-analysis. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2020. Online ahead of print.
47. Portillo A., Santibáñez P., Palomar A.M., et al. 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in Europe // *New Microbes and New Infectious*. 2018. N22. P. 30–36.
48. Silaghi C., Beck R., Oteo J.A., et al. Neoehrlichiosis: an emerging tick-borne zoonosis caused by Candidatus Neoehrlichia mikurensis. *Experimental and Applied Acarology*. 2016. Vol. 68, N3. P. 279–297.
49. Li H., Jiang J., Tang F., et al. Wide distribution and genetic diversity of 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in rodents from China. *Applied and Environmental Microbiology*. 2013. Vol. 79, N3. P. 1024–1027.
50. Telford S.R. 3rd, Goethert H.K. Ecology of Francisella tularensis. *Annual Review of Entomology*. 2020. N65. P. 351–372.
51. Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O., et al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change // *Clinical Microbiology Reviews*. 2017 Vol. 30, N1. P. 115–190.
52. Клинические рекомендации «Клещевой вирусный энцефалит у взрослых». М.; 2014.
53. СП 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами» М.; 2016.
54. Покровский В. И., Творогова М. Г., Шупулина Г. А., ред. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. *Справочник*. М.: БИНОМ; 2013.
55. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2003. Vol. 21, Suppl.1. P. S36–S40.
56. Позодина В. В., Щербинина М. С., Семенов В. А. и др. Особенности клещевого энцефалита у вакцинированных пациентов, критерии специфической лабораторной диагностики. *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18, №4. С. 94–104.
57. Жукова Н. Г., Команденко Н. И., Подоплека Л. Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). Томск: СТУ; 2002.
58. Методические указания. Эпидемиология, этиология, клиника, лечение и профилактика клещевого энцефалита. Екатеринбург; 2004.
59. Donoso-Mantke O., Karan L.S., Růžek D. In the book: Tick-Borne Encephalitis Virus: A General Overview. *Flavivirus Encephalitis*. Czech Republic: 2011.
60. Миронов И. Л. Клещевой энцефалит: лабораторная диагностика. *Вестник Челябинской области клинической больницы*. 2011. Т. 3, № 14. P. 41–43.

61. Колясникова Н. М., Герасимов С. Г., Ишмухаметов А. А. и др. Эволюция клещевого энцефалита за 80-летний период: основные проявления, вероятные причины // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, №3. С. 78–88.
62. Погодина В. В., Щербинина М. С., Колясникова Н. М. и др. Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, №6. С. 90–97.
63. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *European Journal of Neurology*. 2017. Vol. 24, N10. P. 1214–e61.
64. Козлова Т. Ю., Хантиминова Л. М., Рукавишников А. В. и др. Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. Т. 18, №1. С. 33–41.
65. Schöndorf I, Schönfeld C, Nicolay U, et al. Response to tick-borne encephalitis (TBE) booster vaccination after prolonged time intervals to primary immunization with the rapid schedule // *International Journal of Medical Microbiology*. 2006. Vol. 296, NSuppl. 40. P. S208–S212.
66. WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Weekly Epidemiology Record*. 2011. Vol. 86, N 24. P. 241–256.
67. Zavadska D, Anca I, André F, et al. Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG). *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2013. Vol. 9, N 2. P. 362–374.
68. Ponfick M, Hacker S, Gdynia H.J., et al. Meningoencephaloradiculomyelitis after tick-borne encephalitis virus infection: a case series. *European Journal of Neurology*. 2012. Vol. 19, N5. P. 776–782.
69. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2019. Vol. 10, N1. P. 100–110.
70. СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. М.: 2021.
71. Пеньевская Н. А., Рудаков Н. В., Рудакова С. А. Проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. № 5. С. 78–88.
72. Лучинина С. В., Семёнов А. И., Степанова О. Н. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболеваемости привитых. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, №86. С. 67–76.
73. Погодина В. В., Щербинина М. С., Скрынник С. М. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и вакцинопрофилактика в Курганской области (1983–2017 гг.). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 4. С. 46–56.
74. Субботин А. В., Семенов В. А., Смирнов В. Д. и др. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 76, № 3. С. 104–109.
75. Погодина В. В., Левина Л. С., Скрынник С. М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, №2. С. 33–37.
76. Погодина В. В., Лучинина С. В., Степанова О. Н. и др. Необычный случай летального клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, №1. С. 56–64.
77. Sendi P, Hirzel C, Pfister S. Fatal outcome of european Tick-borne encephalitis after vaccine failure. *Frontiers in Neurology*. 2017. Vol. 8. P. 119.
78. Колясникова Н. М., Авксентьева Н. А., Деркач Е. В. и др. Социально-экономическое бремя клещевого энцефалита в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013. Т. 13. № 3. С. 56–69.

References

1. Gritsun TS, Nuttall PA, Gould EA. Tick-borne flaviviruses. *Advances in Virus Research*. 2003;61:317–71. doi: 10.1016/s0065-3527(03)61008-0
2. Gritsun TS, Frolova TV, Pogodina VV, et al. Nucleotide and amino-acid sequence of the envelope glycoprotein of the Vasilchenko strain of the virus comparison with other flaviviruses. *Virus Research*. 1993;29:201–9. doi: 10.1016/0168-1702(93)90082-x
3. Gritsun TS, Frolova TV, Zhankov AI, et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis. *Journal of Virology*. 2003;77(1):25–36. doi: 10.1128/jvi.77.1.25-36.2003
4. Demina TV, Dzhoieva YuP, Kozlova IV, et al. Genotypes 4 and 5 of tick-borne encephalitis virus: features of the structure of genomes and a possible scenario for their formation. *Problems of virology*. 2012;57(4):13–9 (In Russ).
5. Dai X, Shang G, Lu S, et al. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerging Microbes and Infectious*. 2018;7(1):74. doi: 10.1038/s41426-018-0081-6
6. Pogodina VV, Bochkova NG, Levina LS, et al. Immunological and etiological aspects of a study of the Aina/1448 serotype of the tick-borne encephalitis virus. *Problems of virology*. 1981;(6):735–41 (In Russ).
7. Zlobin VI, Demina TV, Mamaev LV, et al. Analysis of genetic variability of strains of tick-borne encephalitis virus by primary structure of a fragment of the membrane protein E gene. *Problems of virology*. 2001;46(1):12–6 (In Russ).
8. Karan LS, Pogodina VV, Frolova TV, et al. Genetic differences between the East European and Asian populations of the tick-borne encephalitis virus of the Siberian subtype. *Bulletin of the Siberian Medical Academy*. 2006;5(1):24–27. (In Russ).
9. Golovljova I, Vene S, Sjolander KB et al. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Estonia. *Journal of Medical Virology*. 2004;74(4):580–8. doi: 10.1002/jmv.20224.
10. Tkachev SE, Chicherina GS, Golovljova I, et al. New genetic lineage within the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus found in Western Siberia, Russia. *Infection, Genetics and Evolution*. 2017;56:36–43. doi: 10.1016/j.meegid.2017.10.020.
11. Dobler G, Erber W, Bröker M, H-J. Schmitt. The TBE Book. 5th ed. Singapore: Global Health Press; 2022.
12. Korenberg EI, Pomelova NS, Osin VG. Natural focal infections transmitted by ixodid ticks. М.: Nauka; 2013 (In Russ).
13. SP 3.1.3.2352-08. «Prevention of tick-borne viral encephalitis». М.; 2008. (In Russ).
14. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, et al. Emergence of tick-borne encephalitis in new endemic areas in Austria: 42 years of surveillance. *Eurosurveillance*. 2015;20(13):9–16. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.13.21077
15. Shuchinova LD, Zlobin VI. Tick-borne vector-borne infections of the Altai Republic. Barnaul: LLC «Spectrum», 2019 (In Russ).
16. Soleng A, Edgar KS, Paulsen KM, et al. Distribution of I. ricinus ticks and prevalence of tick-borne encephalitis virus among questing ticks in the Arctic Circle region of northern Norway. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2018;9(1):97–103. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.10.002.
17. Holding M, Dowall SD, Medlock JM, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(1):90–96. doi: 10.3201/eid2601.191085.
18. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Research*. 2019;164:23–51. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014
19. Zilber LA, Levkovich EN, Shubladze AK, et al. Etiology of spring-summer epidemic encephalitis. *Arhiv biologičeskih nauk*. 1938;52(1):162–3. (In Russ).
20. Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K, et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerging Infectious Diseases*. 2009;15(10):1671–3. doi: 10.3201/eid1510.090743
21. Zlobin VI. Tick-borne encephalitis in the XXI century. Moscow: Nauka; 2021. (In Russ).
22. Avšič Županc T, Poljak M, Matičič M, et al. Laboratory acquired tick-borne meningoencephalitis: characterization of virus strains. *Clinical and diagnostic Virology*. 1995;4(1):51–9. doi: 10.1016/0928-0197(94)00062-y
23. Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959–1987. *Journal of Internal Medicine*. 1989;225(3):173–7. doi: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb00059.x
24. Vaisvilene D, Suss J, Kahl O. TBE in Lithuania. *Proceedings of the Fourth International Potsdam Symposium on Tick-Borne Diseases*. Lengerich: Pabst Science Publishers. 1997:100–13.
25. Erber W, Schmitt H-J, Vuković-Janković T. In the TBE Book. 4th ed. Singapore: Global Health Press; 2021. P. 154–71.
26. Madison-Antenucci S, Kramer LD, Gebhardt LL, et al. Emerging Tick-Borne Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(2):e00083-18. doi: 10.1128/CMR.00083-18.
27. Kemenesi G, Bányai K. Tick-Borne Flaviviruses, with a Focus on Powassan Virus. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018;32(1):e00106-17. doi: 10.1128/CMR.00106-17
28. Sanderson M, Lindsay LR, Campbell TM, et al. A case of Powassan encephalitis acquired in southern Quebec. *Canadian Medical Association Journal*. 2018;190(50):E1478–E1480. doi: 10.1503/cmaj.180905
29. Růžek D, Yakimenko VV, Karan LS, et al. Omsk haemorrhagic fever. *Lancet*. 2010;376(9758):2104–13. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61120-8
30. Wang ZD, Wang W, Wang NN, et al. Prevalence of the emerging novel Alongshan virus infection in sheep and cattle in Inner Mongolia, northeastern China. *Parasites and Vectors*. 2019;12(1):450. doi: 10.1186/s13071-019-3707-1
31. Wang ZD, Wang B, Wei F, et al. A New Segmented Virus Associated with Human Febrile Illness in China. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(22):2116–25. doi: 10.1056/NEJMoa1805068
32. Temmam S, Bigot T, Chrétien D, et al. Insights into the Host Range, Genetic Diversity, and Geographical Distribution of Jingmenviruses. *mSphere*. 2019;4(6):e00645-19. doi: 10.1128/mSphere.00645-19
33. Kholodilov IS, Litov AG, Klimentov AS, et al. Isolation and Characterisation of Alongshan Virus in Russia. *Viruses*. 2020;12(4):362. doi: 10.3390/v1204036
34. Hawman DW, Feldmann H. Recent advances in understanding Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *F1000Research*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1715. doi: 10.12688/f1000research.16189.1
35. Yuan F, Zheng A. Entry of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Virologica Sinica*. 2017;32(1):44–50. doi: 10.1007/s12250-016-3858-6.

38. Li J, Li S, Yang L, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: a highly lethal bunyavirus. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021;47(1):112–25. doi: 10.1080/1040841X.2020.1847037
39. Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, et al. Usage of real time polymerase chain reaction for diagnostics of different tick-borne infections. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2010;3:72–7. (In Russ).
40. Carrievau A, Poole H, Thomas A. Lyme Disease. *Nursing Clinics North America*. 2019;54(2):261–75. doi: 10.1016/j.cnur.2019.02.003
41. Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16090. doi: 10.1038/nrdp.2016.90
42. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(10):1816–23. doi: 10.3201/eid1710.101474
43. Blanton LS. The Rickettsioses: A Practical Update. *Infectious Disease Clinics North of America*. 2019;33(1):213–29. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.010
44. Sayfullin RF, Pereokopskaya NE, Karan LS, et al. Autochthonous Case of Rickettsia slovaca Infection in Russia. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(10):2736–38. doi: 10.3201/eid2710.204621
45. Rudakov NV, Samoilenko IE, Rudakova SA, et al. On the role of rickettsia raoultii in the epidemiology of rickettsioses in Russia. *Medical Parazitology*. 2015;(3):17–21 (In Russ).
46. Seo MG, Kwon OD, Kwak D. High Prevalence of Rickettsia raoultii and Associated Pathogens in Canine Ticks, South Korea. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(10):2530–2532. doi: 10.3201/eid2610.191649
47. Ismail N, McBride JW. Tick-Borne Emerging Infections: Ehrlichiosis and Anaplasmosis. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2017;37(2):317–40. doi: 10.1016/j.cll.2017.01.006
48. Wang F, Yan M, Liu A, et al. The seroprevalence of Anaplasma phagocytophilum in global human populations: A systematic review and meta-analysis. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2020. doi: 10.1111/tbed.13548. Epub ahead of print
49. Portillo A, Santibáñez P, Palomar AM, et al. 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in Europe. *New Microbes and New Infections*. 2018;22:30–36. doi: 10.1016/j.nmni.2017.12.011
50. Silaghi C, Beck R, Oteo JA, et al. Neoehrlichiosis: an emerging tick-borne zoonosis caused by Candidatus. *Experimental and Applied Acarology*. 2016;68(3):279–97. doi: 10.1007/s10493-015-9935-y
51. Li H, Jiang J, Tang F, et al. Wide distribution and genetic diversity of «Candidatus Neoehrlichia mikurensis» in rodents from China. *Applied and Environmental Microbiology*. 2013;79(3):1024–7. doi: 10.1128/AEM.02917-12
52. Telford SR 3rd, Goethert HK. Ecology of Francisella tularensis. *Annual Review of Entomology*. 2020;65:351–72. doi: 10.1146/annurev-ento-011019-025134
53. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, et al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017;30(1):115–90. doi: 10.1128/CMR.00045-16 Clinical guidelines. Tick-borne viral encephalitis in adults. M.; 2014 (In Russ). SP 3.1.3310-15. Prevention of infections transmitted by ixodid ticks. M.; 2016 (In Russ).
54. Pokrovsky VI, Tvorogova MG, Shipulina GA, editors. Laboratory diagnosis of infectious diseases. Directory. Moscow: Binom; 2013.
55. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2003;21(Suppl 1):S36–40. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00819-8
56. Pogodina VV, Shcherbinina MS, Semenov VA et al. Features of tick-borne encephalitis in vaccinated patients, criteria for specific laboratory diagnosis. *Infectious Diseases*. 2020;18(4):94–104 (In Russ).
57. Zhukova NG, Komandenko NI, Podoplekina LE. Tick-borne encephalitis in the Tomsk region (etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, prevention, treatment). *Tomsk: STT*; 2002 (In Russ).
58. Guidelines. Epidemiology, etiology, clinic, treatment and prevention of tick-borne encephalitis. Yekaterinburg; 2004.
59. Donoso-Mantke O., Karan L.S., Růžek D., Růžek D, editor. Tick-Borne Encephalitis Virus: A General Overview. *Flavivirus Encephalitis*. Czech Republic: 2011.
60. Mironov IL. Tick-borne encephalitis: laboratory diagnostics. *Bulletin of the Chelyabinsk Region Clinical Hospital*. 2011;3(14):41–3 (In Russ).
61. Kolyasnikova NM, Gerasimov SG, Ishmukhametov AA, et al. Evolution of tick-borne encephalitis over an 80-year period: main manifestations, probable causes. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2020;19(3):78–88 (In Russ).
62. Pogodina VV, Shcherbinina MS, Kolyasnikova NM et al. Characteristics of Morbidity of the Tick-Borne Encephalitis in Vaccinated. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2019;18(6):90–7. doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97
63. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *European Journal of Neurology*. 2017;24(10):1214–e61. doi: 10.1111/ene.13356
64. Kozlova TYu, Khamitirova LM, Rukavishnikov AV, et al. Analysis of Efficacy and Safety of Tick-Borne Encephalitis Vaccines. *BIOPreparations. Prevention Diagnosis Treatment*. 2018;18(1):33–41. doi: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-33-41
65. Schöndorf I, Schönfeld C, Nicolay U, et al. Response to tick-borne encephalitis (TBE) booster vaccination after prolonged time intervals to primary immunization with the rapid schedule. *International Journal of Medical Microbiology*. 2006;296 Suppl 40:208–12. doi: 10.1016/j.ijmm.2006.01.009
66. WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Weekly Epidemiology Record*. 2011;86(24):241–56.
67. Zavadská D, Anca I, André F, et al. Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG). *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2013;9(2): 362–74. doi: 10.4161/hv.22766
68. Ponfick M, Hacker S, Gdynia HJ, et al. Meningoencephaloradiculomyelitis after tick-borne encephalitis virus infection: a case series. *European Journal of Neurology*. 2012;19(5):776–82. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03651.x
69. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2019;10(1):100–10.
70. SanPiN 3. 3686-21. Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases. M.: 2021 (In Russ).
71. Penevskaya N., Rudakov NV, Rudakova SA. Problematic aspects of the evaluation of the epidemiological effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2018;5:78–88. doi:10.31631/2073-3046-2018-17-5-78-88
72. Luchinina SV, Semyonov AI, Stepanova ON, et al. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in Chelyabinsk region: dynamics of vaccination, population immunity, analysis of TBE cases in vaccinated persons. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2016;15(86):67–76 (In Russ).
73. Pogodina VV, Shcherbinina MS, Skrynnik SM, et al. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis and vaccination in the Kurgan region (1983–2017). *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2018;17(4):46–56. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-46-56
74. Subbotin AV, Semenov VA, Smirnov VD, et al. A case of chronic tick-borne encephalitis in a vaccinated patient. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2014;76(3):104–9 (In Russ).
75. Pogodina VV, Levina LS, Skrynnik SM, et al. Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in a repeatedly vaccinated patient. *Problems of Virology*. 2013;58(2):33–7 (In Russ).
76. Pogodina VV, Luchinina SV, Stepanova ON, et al. An unusual case of lethal tick-borne encephalitis in a patient vaccinated with vaccines of different genotypes (Chelyabinsk region). *Epidemiology and infectious diseases*. 2015;20(1):56–64 (In Russ).
77. Senti P, Hirzel C, Pfister S. Fatal outcome of European Tick-borne encephalitis after vaccine failure. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:119. doi: 10.3389/fneur.2017.00119
78. Kolyasnikova NM, Avksentieva NA, Derkach EV. The social and economic burden of tick-borne encephalitis in the Russian federation. *Medical technologies. Evaluation and choice*. 2013;13(3):56–69 (In Russ).

Об авторах

- **Надежда Михайловна Колясникова** – к. м. н., заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ведущий научный сотрудник ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su, ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – генеральный директор, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – директор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Поступила: 30.09.2022. Принята к печати: 01.11.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nadezhda M. Kolyasnikova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis, leading researcher M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS; research associate of Laboratory of epidemiology of natural focal infections of FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Aidar A. Ishmukhametov** – Director, M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145.
- **Vasily G. Akimkin** – Director, FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Received: 30.09.2022. Accepted: 01.11.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.