

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

ВЕРИФИКАЦИЯ СЛУЧАЯ МИКСТ ИНФЕКЦИИ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА, КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И COVID-19

Леонова Г.Н.¹,
Шутикова А.Л.¹,
Попов А.Ф.^{2,3},
Щелканов М.Ю.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора (690087, г. Владивосток, Сельская ул., 1, Россия)

² ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2, Россия)

³ Дальневосточный филиал, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России (690080, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100/д, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Леонова Галина Николаевна,
e-mail: galinaleon41@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Взаимоотношения возбудителей возникающих новых заболеваний и клещевых инфекций – малоизученное направление в проблеме инфекционных болезней.

Цель исследования. На примере случая тройной микст-инфекции (болезнь Лайма, клещевой энцефалит и COVID-19) с помощью комплексных исследований показать особенности выявления маркеров возбудителей *Borrelia burgdorferi*, клещевого энцефалита, SARS-CoV-2.

Методы. В период 2019–2021 гг. проведено комплексное исследование 7 проб крови пациента с микст-инфекцией. Использовали методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, иммуноферментного анализа (ИФА), определяли антиген, антитела IgM, IgG, индекс авидности (ИА) антител IgG.

Результаты. Иксодовый клещевой боррелиоз у пациента был диагностирован спустя 5 мес. после заражения. Были выявлены только высокоавидные Лайм-IgG антитела. На фоне ухудшения общего состояния появлялись низкоавидные Лайм-IgG антитела. Одновременно тогда же были обнаружены высокоавидные антитела IgG (коэффициент позитивности (КП) – 7,8), а также IgM (КП = 1,2) к вирусу клещевого энцефалита (КЭ). В июле 2020 г. больная заразилась коронавирусом SARS-CoV-2. Произошла активация вируса КЭ, который попал в организм одновременно с боррелиями осенью 2019 г. И хотя у пациента не появились характерные симптомы КЭ, в последующих пробах крови (№4, 5, 6) был обнаружен антиген вируса КЭ (оптическая плотность (ОП) – 4,3, ОП = 1,9 и ОП = 2,0 соответственно) и IgM (КП = 1,3, КП = 0,9 и КП = 0 соответственно). Эти результаты мы расценили как активацию вируса КЭ, что способствовало увеличению показателя авидности антител IgG (ИА = 65 %, ИА = 100 % и ИА = 63 %). К вирусу SARS-CoV-2 антитела IgM не были выявлены; были определены высокие уровни IgG (КП = 8,2, КП = 8,1, КП = 8,4 и КП = 14,7 соответственно).

Заключение. Таким образом, с использованием не только общепринятых методов диагностики (ПЦР и ИФА), но и определения степени авидности антител нами было показано, что при анализе случая микста трёх инфекций *B. burgdorferi* доминирует в организме человека, вызывая длительное хроническое течение болезни.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, COVID-19, иммуноферментный анализ, антиген, антитела, авидность

Статья поступила: 04.05.2022

Статья принята: 13.10.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

Для цитирования: Леонова Г.Н., Шутикова А.Л., Попов А.Ф., Щелканов М.Ю. Верификация случая микст инфекции болезни Лайма, клещевого энцефалита и COVID-19. Acta biomedica scientifica. 2022; 7(5-2): 67-73. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.7

VERIFICATION OF A CASE OF MIXED INFECTION WITH LYME DISEASE, TICK-BORNE ENCEPHALITIS AND COVID-19

Leonova G.N.¹,
Shutikova A.L.¹,
Popov A.F.^{2,3},
Shchelkanov M.Yu.¹

¹ Somov Institute of Epidemiology
and Microbiology (Selskaya str. 1,
Vladivostok 690087, Russian Federation)

² Pacific State Medical University
(Ostryakova ave. 2, Vladivostok 690002,
Russian Federation)

³ Far Eastern Branch, State Research Testing
Institute of Military Medicine of the Ministry
of Defense of the Russian Federation
(Borisenko str. 100/d, Vladivostok 690080,
Russian Federation)

Corresponding author:

Galina N. Leonova,
e-mail: galinaleon41@gmail.com

ABSTRACT

Background. The relationship between pathogens of new diseases and tick-borne infections is an underinvestigated direction in the problem of infectious diseases.

The aim. To show the features of identifying the markers of *Borrelia burgdorferi*, tick-borne encephalitis and SARS-CoV-2 pathogens on the example of a case of a triple mixed infection (Lyme disease, tick-borne encephalitis and COVID-19) and using comprehensive studies.

Methods. In 2019–2021, a comprehensive study of 7 blood samples from a patient with mixed infection was carried out. We used real-time polymerase chain reaction (PCR), enzyme immunoassay (ELISA) and determined antigen, IgM, IgG antibodies, and avidity index (AI) of IgG antibodies.

Results. *Ixodid* tick-borne borreliosis was diagnosed in a patient 5 months after contagion. Only high-avid Lyme-IgG antibodies were detected. Low-avid Lyme-IgG antibodies appeared against the background of a reduced general condition. At the same time, high-avid IgG (cut-off index (COI) – 7.8) and IgM (COI = 1.2) antibodies to the TBE virus were detected. In July 2020, the patient was infected with SARS-CoV-2. TBE virus which passed into the body simultaneously with *Borrelia* in the fall of 2019 was activated. Although the patient did not have specific symptoms of TBE, in subsequent blood samples (No. 4, 5, 6) we found TBEV antigen (optical density (OD) – 4.3; 1.9 and 2.0 respectively) and IgM (COI = 1.3; 0.9 and 0 respectively). These results were recognized as TBEV activation, which contributed to an increase in the avidity of IgG antibodies (AI = 65 %; 100 % and 63 % respectively). IgM antibodies to SARS-CoV-2 virus were not detected, as opposed to the high levels of IgG (COI = 8.2; 8.1; 8.4 and 14.7 respectively).

Conclusions. Therefore, using not only the common methods of diagnosing (PCR and ELISA), but also the determination of the antibody avidity degree, we have shown that when analyzing a case of a triple mixed infection, *B. burgdorferi* dominates in the human body and causes a long-term chronic course of the disease.

Key words: tick-borne encephalitis, Lyme disease, COVID-19, ELISA, antigen, antibodies, avidity

Received: 04.05.2022

Accepted: 13.10.2022

Published: 08.12.2022

For citation: Leonova G.N., Shutikova A.L., Popov A.F., Shchelkanov M.Yu. Verification of a case of mixed infection with Lyme disease, tick-borne encephalitis and COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 67-73. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.7

ОБОСНОВАНИЕ

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – это группа этиологически самостоятельных хронических или рецидивирующих спирохетозных природно-очаговых трансмиссивных инфекций, возбудители которых передаются иксодовыми клещами и поражают различные системы организма (сердечно-сосудистую, центральную нервную систему, кожу, опорно-двигательный аппарат) [1, 2]. Группа боррелий *Borrelia burgdorferi* относится к роду *Borrelia*, семейству Spirochaetacea, порядку Spirochaetales. В России, как и в США и Европе, ИКБ распространены широко, однако отличаются этиологической неоднородностью структуры возбудителя. На территории Российской Федерации ИКБ зарегистрированы в 68 субъектах [3]. Широко распространённые очаги ИКБ зачастую совпадают с очагами клещевого энцефалита (КЭ) [1]. Схожесть эпидемиологических закономерностей определяется едиными хозяевами и переносчиками – иксодовыми клещами.

Вирус КЭ входит в семейство *Flaviviridae*, род *Flavivirus*. На основе молекулярно-генетических исследований вирус КЭ разделен на три субтипа: I – дальневосточный; II – европейский; III – сибирский [4]. Проведённая ревизия известных к настоящему времени данных о полных геномах 84 штаммов вируса КЭ дальневосточного субтипа, распространённых на азиатской территории континента, показала, что здесь циркулируют варианты вируса КЭ дальневосточного субтипа, которые подразделяются на три кластера (Sofjin-, Senzhang- и Shkotovo-подобных штаммов) [5]. Причём самой молодой, генетически более однородной группой по молекулярно-генетической характеристике оказались Shkotovo-подобные штаммы, выделенные из крови людей с интраназальной формой инфекции, которые распространены на юге Приморского края, а также на о. Хоккайдо (Япония) [5].

Семейство *Coronaviridae* принадлежит к отряду *Nidovirales* и по современной таксономии включает три подсемейства и шесть родов [6]. Коронавирусы двух родов (*Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*) способны инфицировать человека и вызывать тяжёлые заболевания [7, 8]. По мнению Д.К. Львова и соавт. [7], многие возбудители вирусных инфекций зачастую проникают в популяцию людей от животных, а пандемия COVID-19 – это частный случай проблемы новых и возвращающихся инфекций (emerging and reemerging infections). Возникающие новые инфекции зоонозного происхождения, как правило, надолго поселяются в человеческую популяцию и требуют новых подходов к решению вопросов взаимоотношений известных и неизвестных возбудителей, а также их индикации у заболевших людей на основе использования лабораторных диагностических маркеров. Классический подход к верификации таких случаев решает вопрос специфической диагностики, но не всегда решает проблемы активности патогенного процесса.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На примере случая тройной микст-инфекции (иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит

и COVID-19) с помощью комплексных исследований показать особенности выявления маркеров возбудителей *Borrelia burgdorferi*, клещевого энцефалита и SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На протяжении двух лет было проведено наблюдение за пациентом с диагнозом ИКБ. Исследованы одновременно семь проб крови, хранившихся в холодильнике при температуре -70° : проба № 1 взята только спустя 5 мес. от начала заболевания; проба № 2 – спустя 7 мес.; проба № 3 – спустя 8,5 мес.; проба № 4 – спустя 13 мес.; проба № 5 – спустя 13,5 мес.; проба № 6 – спустя 15 мес.; проба № 7 – спустя 25 мес. Наблюдение за клиническим течением болезни и обследование пациента К. были проведены на основе добровольного согласия.

Индикация возбудителей была выполнена разными методами лабораторной диагностики: с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) – выявление антигена (АГ), с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) – определение генетических маркеров. Выявление антител (АТ) проводили с помощью ИФА.

Наличие генетических маркеров вируса КЭ, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis/E. muris*, *Rickettsia sibirica/R. heilongjiangensis*, *Borrelia miyamotoi* в крови пациента определяли методом ПЦР-РВ с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ) с использованием наборов «АмплиСенс TBEV, *B. burgdorferi s.l.*, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis/E. muris-FL*» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва), а также «РеалБест ДНК *R. Sibirica/R. heilongjiangensis*, ДНК *B. miyamotoi*» (Вектор-Бест, Новосибирск) согласно инструкции производителей. Генетический маркер вируса SARS-CoV-2 определяли, используя «Набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени» (СИНТОЛ, Москва). Исследования проводили на амплификаторе с флуоресцентной детекцией «ROTOR-GENE Q» (QIAGEN, Германия).

Выявление АГ вируса КЭ в пробе крови проводили методом ИФА в модификации Г.Н. Леоновой и соавт. [9] с использованием диагностического набора «ВектоБКЭ-антиген» (Вектор-Бест, Новосибирск) согласно инструкции производителя тест-системы. В анализе использовали показатели оптической плотности (ОП), которые определяли по формуле: $ОП_{обр.} \geq ОП_{крит.}$

Присутствие в сыворотках крови специфических антител классов М и G против возбудителей КЭ, ИКБ и COVID-19 выявляли с помощью наборов для ИФА – «ВектоБКЭ-IgM», «ВектоБКЭ-IgG», «ЛаймБест-IgM», «ЛаймБест-IgG», «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-Бест» и «SARS-Cov-2-IgG-ИФА-Бест» (Вектор-Бест, Новосибирск) согласно инструкциям производителя тест-систем. В анализе использован показатель коэффициента позитивности (КП), который определяли по формуле: $КП = \frac{ОП_{обр.}}{ОП_{крит.}}$, при $ОП_{крит.} = ОП_{сред.} \cdot K + 0,2$, где K – отрицательный контроль.

Авидность IgG-антител в пробе оценивалась с помощью расчётного показателя индекса авидности (ИА), который представляет собой отношение показателя КП IgG-антител в ИФА в пробе, подвергнутой обработке детергентом мочевиной (Мч) Urea Perias (Barcelona), к результату показателя КП IgG-антител в пробе, не обработанной диссоциирующим агентом [10]. Учитывали три степени индекса авидности (ИА) антител: высокая – ИА > 50 %; средняя – ИА = 30–50 %; низкая – ИА < 30 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании проведён комплексный ретроспективный анализ случая тройной микст-инфекции у пациентки 60 лет, проживающей в г. Владивостоке. В клинико-эпидемиологическом описании этого случая нами было показано, что в середине сентября 2019 г. после посещения пригородной дачи она отметила появление эритемы в области голени правой нижней конечности [11]. В связи с тем, что укус клеща не был замечен, лечение проводилось у дерматолога – длительно и безуспешно. Наконец, в феврале 2020 г., учитывая показания ИФА 1-й пробы, в которой были обнаружены антитела IgG (КП = 4,2), пациентке был поставлен диагноз: клещевой боррелиоз, диссеминированная форма, подострый период. Колебания тяжести течения инфекции на фоне периодического лечения находили отражение в показателях гуморального иммунного ответа. Особенность этого случая заключалась в том, что при ухудшении самочувствия по этому диагнозу в июле 2020 г. произошло заражение активно циркулирующим в этот период коронавирусом SARS-CoV-2, по поводу чего пациентка лечилась в стационаре с диагнозом: COVID-19, двухсторонняя пневмония. В октябре и декабре 2020 г. у пациентки возобновилась симптоматика ИКБ. Последнее наблюдение было проведено в октябре 2021 г.

Мы решили провести одновременно комплексные исследования всех семи проб крови, результаты которых представлены в таблице 1.

За весь период наблюдения, начиная с 5-го месяца от начала заболевания, у пациентки ни разу не выявили антитела IgM к боррелиям, зато наблюдали колебания показателей IgG. Обращает на себя внимание проба № 3, в которой на фоне ухудшения общего состояния пациентки были зарегистрированы низкоавидные антитела IgG к боррелиям (ИА = 30 %) (рис. 1). Именно в этот период в пробе № 3 появились антитела IgM к вирусу КЭ с невысоким показателем (КП = 1,2), а специфические антитела IgG (КП = 7,8) характеризовались как высокоавидные (ИА = 63 %). Из анамнеза известно, что пациентка никогда не прививалась против КЭ, но гуморальные антитела IgG к 5-му месяцу болезни уже достигли показателя КП = 6,9 и были высокоавидными (ИА = 62 %).

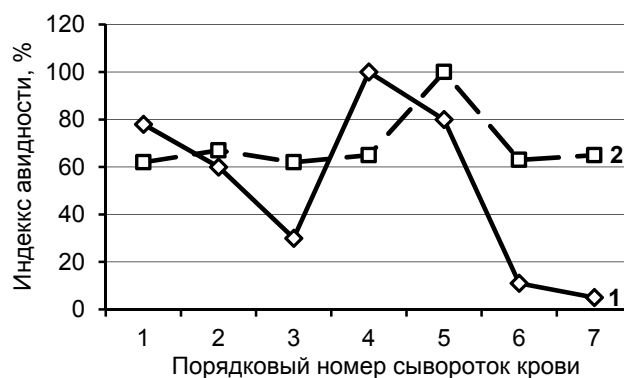


РИС. 1. Динамика показателей индекса авидности антител IgG в ИФА к *Borrelia burgdorferi* (1) и вирусу клещевого энцефалита (2)

FIG. 1. Dynamics of the avidity index of IgG antibodies in ELISA to *Borrelia burgdorferi* (1) and tick-borne encephalitis virus (2)

ТАБЛИЦА 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИФА ПРОБ КРОВИ ПАЦИЕНТА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА, КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И COVID-19

Номер пробы	Дата забора сывороток крови	ИКБ			КЭ		COVID-19	
		IgM	IgG – Мч / IgG + Мч	АГ AG	IgM	IgG – Мч / IgG + Мч	IgM	IgG
1	18.02.2020	0	4,2 / 3,3	0	0	6,9 / 4,3	Н. и.	Н. и.
2	23.04. 2020	0	5,3 / 3,2	0	0	8,5 / 5,7	Н. и.	Н. и.
3	05.06. 2020	0	6,6 / 2,0	0	1,2	7,8 / 4,9	Н. и.	Н. и.
4	15.10. 2020	0	2,5 / 2,5	4,3	1,3	12 / 7,9	0	8,2
5	03.11. 2020	0	3,6 / 2,9	1,9	0,9	8,2 / 8,2	0	8,1
6	14.12. 2020	0	3,6 / 0,4	2,0	0	8,1 / 5,1	0	8,4
7	12.10. 2021	0	3,9 / 0,2	0	0	9,9 / 6,4	0	14,7

Примечание. Н. и. – не исследовали.

TABLE 1

THE RESULTS OF ELISA OF PATIENT BLOOD SAMPLES IN THE DIAGNOSIS OF MIXED INFECTION OF LYME DISEASE, TICK-BORNE ENCEPHALITIS AND COVID-19

Кроме того, в период с июля по август 2020 г. сочетание двух патологий, вызванных возбудителями COVID-19 и ИКБ, способствовало реактивации вируса КЭ, заражение которым, видимо, произошло осенью 2019 г. одновременно с инфицированием боррелиями. И хотя у больной не было клинических симптомов, характерных для КЭ, в пробах № 4, № 5 и № 6 был обнаружен АГ вируса КЭ (ОП = 4,3; 1,9 и 2,0 соответственно) и одновременно – специфические антитела IgM (КП = 1,3; 0,9 и 0 соответственно). Увеличились показатели КП и avidности антител IgG к вирусу КЭ (ИА = 65 %, 100 % и 63 % соответственно). Через 1 год в пробе крови № 7 ни антиген, ни антитела IgM к вирусу КЭ не выявляли, зато КП антител IgG достиг 9,9 при ИА = 65 %. Анализ всех 7 проб крови в ОТ-ПЦР-PB ко всем исследуемым клещевым инфекциям в указанные периоды болезни дал отрицательные результаты. Показатели антител в ИФА к вирусу SARS-CoV-2 были характерны для периода после перенесённой коронавирусной инфекции: IgM в пробах № 4, № 5, № 6 и № 7 не выявляли, а IgG определяли с возрастающими уровнями (КП = 8,2; 8,1; 8,4 и 14,7 соответственно). Стоит также обратить внимание на показатель КП = 14,7 в последней пробе крови, который спустя более года после перенесённой инфекции COVID-19 не снизился, а резко повысился.

С начала ноября 2020 г. и по настоящее время у больной на фоне общего недомогания постоянно возобновляются боли в суставах рук и ног, а после проведения курса специфического лечения наступает незначительное улучшение общего самочувствия. При этом, несмотря на относительно высокие уровни КП антител IgG к боррелиям (табл. 1), их ИА снизился до предельно низких показателей – 11 % и 5 % соответственно (рис. 1).

Таким образом, в разные периоды наблюдения у пациентки выявлена активизация клинической симптоматики ИКБ, хотя ни в одной пробе крови антитела IgM не были обнаружены. Но особенностью специфического иммунитета после инфицирования (спустя 5 мес. и до настоящего времени) явилась периодическая регистрация низкоавидных антител, помогающих верифицировать и свидетельствующих о реактивации иммунного ответа инфекции к возбудителю ИКБ. Высокая частота микст-инфекций как вирусной, так и бактериальной этиологии зачастую наблюдается у пациентов при лабораторном подтверждении диагноза COVID-19 [12]. Судя по вышепредставленным серологическим показателям, последующее заражение пациентки коронавирусом также способствовало активизации другого возбудителя вирусной этиологии – вируса КЭ. Однако клинические проявления этой инфекции у пациентки не наступили, что, возможно, находит своё объяснение в реактивации попавшего в организм низковирулентного штамма вируса КЭ. Именно такие штаммы вируса КЭ, как было показано нами ранее, доминируют в природных очагах юга Дальнего Востока [5] и, вероятно, не могут конкурировать с боррелиями. Так, на очаговых территориях юга Приморского края при микст-заражении иксодовых клещей разными возбудителями генетический маркер *B. burgdorferi s.l.* выявляется с высокой частотой

(до 26,6 %) и, как правило, присутствует во всех пробах микст-инфицированных клещей [13]. Актуальность изучения микст-инфицированности иксодовых клещей различными возбудителями, а также возникающие проблемы сочетанных клещевых инфекций у пациентов в современных условиях изложены в коллективной монографии «Клещевой энцефалит в XXI веке» [14]. На территориях Российской Федерации доля микст-инфекции (КЭ + ИКБ) в региональной структуре заболеваемости клещевыми инфекциями существенно различается (от 14 % в Северо-Западном регионе России до 20 % на Южном Урале и 41 % в Кемеровской области). В целом в клинической картине микст-инфекции, по мнению А.Б. Коньковой-Рейдман [15], обычно доминируют признаки какого-либо одного заболевания, причём чаще это ИКБ. При этом исходами ИКБ у заразившихся людей могут быть либо полное выздоровление, либо хроническое течение инфекции. По данным российских авторов, хроническое течение при этом заболевании в разных регионах России регистрируется в 10–37,2 % случаев [2, 16].

По мнению А.Н. Алексеева и соавт. [17], в природе происходит постепенное замещение вируса КЭ патогенами бактериальной природы (боррелиями). При этом авторами было показано, что в организме клеща оба возбудителя находятся в антагонистических взаимоотношениях: либо клещи, заражённые боррелиями, не восприимчивы к вводимому парентерально высоковирулентному штамму вируса КЭ, либо в их организме репликация вируса тормозится. В описанном клиническом случае мы также наблюдали конкурентные взаимоотношения на организменном уровне пациента уже не двух, а трёх возбудителей (боррелия, вирус КЭ и вирус SARS-CoV-2). Видимо, именно коронавирус, активно влияя на иммунную систему пациента, также способствовал вмешательству в жизненные процессы других скрытых вирусов и возбудителей хронических бактериальных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, не только используя общепринятые методы диагностики (ПЦР и ИФА), но и учитывая показатели разной степени avidности антител, мы обнаружили, что в описанном случае микста трёх инфекций в организме данного пациента доминирует *B. burgdorferi*. Только при проведении комплексных наблюдений на протяжении длительного периода (в течение двух лет) нам удалось зарегистрировать периодическую реактивацию этих возбудителей с проявлением в итоге основного влияния возбудителя бактериальной природы. Значит, принцип доминирования бактерии *B. burgdorferi* в организме специфического переносчика *I. persulcatus*, как это было описано А.Н. Алексеевым и соавт. [17, 18], сохраняется и в организме случайного его прокормителя – человека. Об этом свидетельствуют данные описанного случая, при котором у пациентки до настоящего времени наблюдаются периоды обострения, а также преобладания клинических симптомов уже хронического течения ИКБ.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках научного проекта № 122041800133-9.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. *Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами*. М.; 2013.
2. Утенкова Е.О. Исходы иксодовых клещевых боррелиозов. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013; (1): 31-35.
3. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2012; 4(2): 5-14.
4. Heinze DM, Gould EA, Forrester NL. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. *J Virol*. 2012; 86: 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12
5. Леонова Г.Н., Беликов С.И. Филогенетический анализ и распространение вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа (*Flaviridae, Flavivirus, TBEV-FE*) на территории Азии. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(5): 250-256. doi: 10.36233/0507-4088-2019-64-5-250-256
6. *Virus taxonomy: 2021 Release EC 53*. 2021. URL: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy> [date of access: 21.03.2022].
7. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 6-16. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15
8. Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus). *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(2): 62-70. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70
9. Леонова Г.Н., Кругляк С.П., Любимова Н.Б., Майстровская О.С., Мураткина С.М. *Способ выделения вирусов при интраназальных, острых и хронических формах флавирусных инфекций*: Патент SU1836422A3 Рос. Федерация. 1993.
10. Леонова Г.Н., Павленко Е.В. Функциональная активность специфических антител у лиц, вакцинированных против клещевого энцефалита, по отношению к разным штаммам вируса. *Вопросы вирусологии*. 2010; 3: 33-37.
11. Шутикова А.Л., Леонова Г.Н., Попов А.Ф., Щелканов М.Ю. Клинико-диагностические проявления клещевой микст-инфекции в сочетании с COVID-19. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021, 66(11): 689-694. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-11-689-694
12. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С., и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. *Пробле-*

мы особо опасных инфекций. 2020; 4: 99-105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105

13. Берлизова М.В., Лубова В.А., Курловская А.В., Леонова Г.Н. Иксодовые клещи как переносчики возбудителей природно-очаговых заболеваний в эпидемический сезон 2017 года на территории Приморского края. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2018; 1(73): 4-12. doi: 10.5281/zenodo.1194868
14. Злобин В.И. (ред.). *Клещевой энцефалит в XXI веке*. М.: Наука; 2021.
15. Конькова-Рейдман А.Б. Клинико-иммунологические аспекты микст-инфекций, экологически связанных с иксодовыми клещами. В: Злобин В.И. (ред.). *Клещевой энцефалит в XXI веке*. М.: Наука; 2021: 369-390.
16. Лукашова Л.В., Лепехин А.В., Жукова Н.Г. Добкина М.Н., Киюцина Т.А., Одинцова Л.Н., и др. Клинические проявления и дифференциальный диагноз иксодовых клещевых боррелиозов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006; 5: 99-105. doi: 10.20538/1682-0363-2006--99-105
17. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Вашукова М.А., Волкова Л.И. Боррелии как вероятные антагонисты вируса клещевого энцефалита: паразитологический и клинический аспекты проблемы. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2001; 3: 3-11.
18. Алексеев А.Н. *Система клещ-возбудитель и ее эмергентные свойства*. СПб.; 1993.

REFERENCES

1. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. *Natural focal infections transmitted by ixodid ticks*. Moscow; 2013. (In Russ.).
2. Utenkova EO. Outcomes of ixodes tick-borne borrelioses. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2013; (1): 31-35. (In Russ.).
3. Skripchenko NV, Balinova AA. Current knowledge of Lyme disease's pathogenesis. *Journal Infectology*. 2012; 4(2): 5-14. (In Russ.).
4. Heinze DM, Gould EA, Forrester NL. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. *J Virol*. 2012; 86: 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12
5. Leonova GN, Belikov SI. Phylogenetic analysis and distribution of far eastern tick-borne encephalitis virus subtype (*Flaviridae, Flavivirus, TBEV-FE*) from Asia. *Problems of Virology*. 2019; 64(5): 250-256. (In Russ.). doi: 10.36233/0507-4088-2019-64-5-250-256
6. *Virus taxonomy: 2021 Release EC 53*. 2021. URL: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy> [date of access: 21.03.2022].
7. Lvov DK, Alkhovsky SV, Kolobukhina LV, Burtseva EI. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 on Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, Subgenus Sarbecovirus): Lessons of SARS-CoV outbreak. *Problems of Virology*. 2020; 65(1): 6-16. (In Russ.). doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15
8. Lvov DK, Alkhovsky SV. Source of the COVID-19 pandemic: Ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus). *Problems of Virology*. 2020; 65(2): 62-70. (In Russ.). doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70

9. Leonova GN, Kruglyak SP, Lyubimova NB, Maistrovskaya OS, Muratkina SM. *Method for isolating viruses in inapparent, acute and chronic forms of flavivirus infections*: Patent No. SU1836422A3 of the Russian Federation. 1993. (In Russ.).

10. Leonova GN, Pavlenko EV. Functional activity of specific antibodies in patients vaccinated against tick-borne encephalitis in relation to different virus strains. *Problems of Virology*. 2010; 3: 33-37. (In Russ.).

11. Shutikova AL, Leonova GN, Popov AF, Shchelkanov MY. Clinical and diagnostic manifestations of tick-borne mixed infection in combination with COVID-19. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021, 66(11): 689-694. (In Russ.). doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-11-689-694

12. Popova AYU, Ezhlova EB, Demina YuV, Noskov AK, Kovalev EV, Chemisova OS, et al. Features of etiology of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 4: 99-105. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105

13. Berlizova MV, Lubova VA, Kurlovskaya AV, Leonova GN. Ixodic ticks as the carriers of the natural focal diseases agents

to the epidemic season of 2017 on the territory of the Primorsky Region. *Health. Medical Ecology. Science*. 2018; 1(73): 4-12. (In Russ.). doi: 10.5281/zenodo.1194868

14. Zlobin VI (ed.). *Tick-borne encephalitis in the XXI century*. Moscow: Nauka; 2021. (In Russ.).

15. Konkova-Reidman AB. Clinical and immunological aspects of mixed infections associated with ixodid ticks. In: Zlobin VI (ed.). *Tick-borne encephalitis in the XXI century*. Moscow: Nauka; 2021: 369-390. (In Russ.).

16. Loukashova LV, Lepyokhin AV, Zhoukova NG, Dobkina MN, Kiyutsina TA, Odintsova LN, et al. Clinical manifestation and differential diagnosis of Ixodes tick-borne borrelioses. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2006; 5: 99-105. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2006-99-105

17. Alekseev AN, Dubinina EV, Vashukova MA, Volkova LI. Borrelia as probable antagonists of tick-borne encephalitis virus: Parasitological and clinical aspects of the problem. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2001; 3: 3-11. (In Russ.).

18. Alekseev AN. *The tick-pathogen system and its emergent properties*. Saint Petersburg; 1993. (In Russ.).

Сведения об авторах

Леонова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, e-mail: galinaleon41@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>

Шутикова Анна Леонидовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, e-mail: shutikova79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6803-0439>

Попов Александр Федорович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный научный сотрудник, Дальневосточный филиал, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России, e-mail: doctor.popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5166-5569>

Щелканов Михаил Юрьевич – доктор биологических наук, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, e-mail: adorob@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>

Information about the authors

Galina N. Leonova – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Transmissible Infections, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, e-mail: galinaleon41@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>

Anna L. Shutikova – Cand. Sc. (Med.) Research Officer at the Laboratory of Transmissible Infections, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, e-mail: shutikova79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6803-0439>

Aleksandr F. Popov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Epidemiology, Pacific State Medical University; Chief Research Officer, Far Eastern Branch, State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, e-mail: doctor.popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5166-5569>

Mikhail Yu. Shchelkanov – Dr. Sc. (Biol.), Director, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, e-mail: adorob@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>