



Соловей Н.В.

Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

Современные подходы к диагностике клещевого энцефалита

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Подана: 21.08.2024

Принята: 16.09.2024

Контакты: soloveynv84@gmail.com

Резюме

Клещевой энцефалит является серьезным природно-очаговым инфекционным заболеванием, распространенным в различных регионах Евразийского континента, включая Республику Беларусь. В статье рассматриваются клинические особенности течения клещевого энцефалита, а также современные методы серологической и молекулярно-генетической диагностики, позволяющие верифицировать данный диагноз. Сделан акцент на интерпретации результатов иммуноферментного анализа, возможностях и ограничениях доступных методов лабораторной верификации клещевого энцефалита в зависимости от фазы инфекции. Предложен алгоритм дифференциальной диагностики между клещевым энцефалитом и наиболее распространенными бактериальными клещевыми инфекциями в Республике Беларусь и алгоритм лабораторной верификации клещевого энцефалита.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, лабораторная диагностика, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, авидность антител

Solovey N.

City Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

Modern Approaches to Tick-borne Encephalitis Diagnosis

Conflict of interest: Pfizer provided financial support to an author for the development of the manuscript. The author's opinion could differ from the official position of the company.

Submitted: 21.08.2024

Accepted: 16.09.2024

Contacts: soloveynv84@gmail.com

Abstract

Tick-borne encephalitis is a serious zoonotic infectious disease prevalent in various regions of the Eurasian continent, including the Republic of Belarus. This article examines the clinical features of tick-borne encephalitis as well as modern serological

and molecular-genetic diagnostic methods that enable the verification of this diagnosis. Emphasis is placed on the interpretation of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) results, and on the capabilities and limitations of available laboratory verification methods for tick-borne encephalitis, depending on the phase of the infection. An algorithm for the differential diagnosis between tick-borne encephalitis and the most common bacterial tick-borne infections in the Republic of Belarus is proposed, along with an algorithm for laboratory verification of tick-borne encephalitis.

Keywords: tick-borne encephalitis, laboratory diagnostics, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), polymerase chain reaction (PCR), antibody avidity

■ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Клещевой энцефалит (КЭ) – это природно-очаговая инфекция, которая преимущественно распространена на обширной территории Евразийского континента и является эндемичной для Республики Беларусь. Данное заболевание вызывается вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ) из семейства флавивирусов, идентифицированного сегодня как *Orthoflavivirus encephalitidis*, характеризуется лихорадочно-интоксикационным синдромом и разнообразными поражениями нервной системы, часть из которых могут привести к инвалидизации или даже смерти пациента [1, 2]. Основываясь на результатах филогенетического анализа, выделяют пять субтипов ВКЭ, три из которых встречаются наиболее часто: европейский, дальневосточный и сибирский [3]. Данные субтипы ВКЭ отличаются по региону распространения, клиническому течению, прогнозу и частоте летальных исходов. Два обнаруженных недавно субтипа ВКЭ – гималайский и байкальский – выявлены преимущественно в клещах и в дикой природе, поэтому их способность вызывать заболевание у человека пока остается неясной [4, 5].

Текущие данные предполагают, что ежегодно в странах Европы и Азии отмечается более 10 000 случаев заболевания КЭ [6].

В последние годы на территории многих стран Европы регистрируется рост численности иксодовых клещей, расширение их ареала и, соответственно, повышение заболеваемости КЭ. Так, показатели заболеваемости в 6 европейских странах (Литве, Латвии, Словении, Чехии, Эстонии и Швейцарии) в 2020 г. превысили 5 случаев на 100 000 населения – уровень, определенный ВОЗ как крайне эндемичный [7]. Число случаев КЭ, регистрируемых в европейских странах, удвоилось между 2015 г. и 2020 г. прежде всего за счет роста заболеваемости в Германии, Норвегии, Словении и Швейцарии [6].

В Российской Федерации в 2022 г. уровень заболеваемости КЭ вырос почти в 2 раза по сравнению с предыдущим годом, составив 1,34 на 100 000 населения (в 2021 г. – 0,69 на 100 000 населения). Заболевание зарегистрировано в 48 субъектах, а лидерами по заболеваемости КЭ стали Республика Тыва (заболеваемость 17,8 на 100 000 населения, рост в 1,9 раза по сравнению со среднемноголетним показателем (СМП), 2010–2019 гг.), Кировская область (заболеваемость 12,07 на 100 000 населения, рост в 1,6 раза по сравнению с СМП) и Красноярский край (заболеваемость 8,76 на 100 000 населения) [8].

В Республике Беларусь многолетняя динамика заболеваемости КЭ за 28-летний период наблюдения (1995–2022 гг.) характеризовалась цикличностью с умеренной тенденцией к росту и ежегодным темпом прироста в 2,7%. В 2022 г. зафиксирован наибольший уровень заболеваемости КЭ – 2,62 на 100 000 населения (СМП – 0,95 на 100 000 населения), при этом заболеваемость в Гродненской и Брестской областях в 2022 г. выросла более чем в 2 раза по сравнению с двумя предыдущими годами и составила 11,5 и 5,8 соответственно [9]. В 2020 г. случаи КЭ зарегистрированы в 30 административно-территориальных единицах страны, в 2021 г. – в 31, а в 2022 г. – в 48. В Республике Беларусь превалирует европейский субтип ВКЭ [10, 11].

■ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

В 2012 г. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) принял решение о включении КЭ в список заболеваний, подлежащих обязательной регистрации, и предложил единое определение случая заболевания, которое используется до настоящего времени [12, 13]:

1. Клинический критерий: любой пациент с симптомами воспаления ЦНС (например, менингитом, менингоэнцефалитом, энцефаломиелитом, энцефалорадикулитом).
2. Лабораторные критерии:
 - 2.1. Лабораторные критерии для подтвержденного случая – по меньшей мере один из следующих пяти:
 - специфические для ВКЭ IgM и IgG в крови;
 - специфические для ВКЭ IgM в ЦСЖ;
 - сероконверсия или увеличение в 4 раза специфических для ВКЭ антител в парных сыворотках;
 - детекция нуклеиновой кислоты ВКЭ в клиническом образце;
 - выделение ВКЭ из клинического образца.
 - 2.2. Лабораторные критерии для вероятного случая:
 - детекция специфических для ВКЭ IgM в одном клиническом образце.
3. Эпидемиологические критерии: общий фактор передачи (непастеризованные молочные продукты).

Классификация случая:

 - Возможный случай – неприменимо в данной ситуации.
 - Вероятный случай – любое лицо, отвечающее клиническим и лабораторным критериям вероятного случая, или любое лицо, отвечающее клиническим критериям и имеющее эпидемиологическую связь.
 - Подтвержденный случай – любое лицо, отвечающее клиническим и лабораторным критериям подтверждения случая.

В 2020 г. 24 страны Европейского союза / Европейской экономической зоны предоставляли в ECDC данные о случаях КЭ. При этом 19 стран использовали различные версии определения случая КЭ, предложенные ECDC, три страны (Германия, Италия и Швеция) – собственные варианты определения случая, а две страны (Хорватия и Люксембург) не уточнили, каким образом определялся случай заболевания КЭ [14]. Отсутствие использования одного и того же варианта определения случая КЭ создает трудности для сравнения заболеваемости между разными странами. Кроме того, даже между странами, внедрившими рекомендуемое ECDC определение случая КЭ,

существуют различия в отношении классификации клинических проявлений, вызванных ВКЭ.

Так, например, Австрия сообщает только о «серологически подтвержденных случаях у госпитализированных пациентов», а Чехия – о любых случаях с «клиническими и лабораторными признаками асептического менингита/менингоэнцефалита, не обязательно ассоциированными с госпитализацией» [15].

В Республике Беларусь формализованного определения случая заболевания клещевым энцефалитом в настоящее время нет.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Наиболее частым механизмом инфицирования ВКЭ является трансмиссивный, реализуемый путем присасывания и инокуляции возбудителя твердыми клещами – преимущественно *Ixodes ricinus*, гораздо реже *Ixodes persulcatus* и *Dermacentor reticulatus* – для европейского, *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ovatus* – для дальневосточного и сибирского субтипов вируса [6]. Соответственно, контакт с переносчиком и возбудителем КЭ возможен при выезде в ряд регионов Евразии, от Великобритании на западе до Японии на востоке [16]. В то же время, как и в случае многих других клещевых инфекций, до трети пациентов, заболевших КЭ, не указывают на присасывание клещей в границах потенциального инкубационного периода [17]. Поэтому клиницисту, подозревающему КЭ, крайне важно анализировать наличие у пациента косвенных факторов риска развития клещевых инфекций:

- посещение лесов и лесопарков;
- отдых на природе;
- профессиональная деятельность на открытом воздухе;
- работа на приусадебных участках;
- наличие домашних животных, выгуливаемых в лесопарках, местностях с кустами и высокой травой.

Менее распространен, но зачастую ассоциирован с групповыми вспышками заболевания алиментарный путь инфицирования ВКЭ, реализуемый через употребление непастеризованного молока и сыров от коз, коров, овец [18]. Так, в систематическом обзоре и метаанализе описано 410 случаев алиментарного клещевого энцефалита, зарегистрированного в Центральной и Восточной Европе с 1980 по 2021 г., при этом большинство случаев инфицирования было связано с употреблением непастеризованных козьих молочных продуктов [18]. В Республике Беларусь практически все алиментарные вспышки КЭ, описанные до недавнего времени, также были ассоциированы с употреблением непастеризованного козьего молока [10, 11, 19].

В литературе описаны единичные случаи инфицирования ВКЭ в результате гемотрансфузий или трансплантации внутренних органов, подчеркивающие необходимость соответствующего скрининга доноров в эндемичных зонах [20]. Имеются сообщения и о случаях трансмиссии ВКЭ от человека к человеку при грудном вскармливании [21, 22]. В то же время в отличие от других ортофлавивирусов не зафиксировано случаев передачи ВКЭ ребенку трансплацентарно или интранатально даже при тяжелом течении заболевания у матери во время беременности [23].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Приблизительно у 75% пациентов, инфицированных европейским субтипом ВКЭ, развивается бессимптомное течение инфекции [6]. Инкубационный период длится обычно 7–14 дней, варьируя от 2 до 28 дней; однако при алиментарном пути инфицирования он нередко сокращается до 3–4 дней, что существенно упрощает проведение эпидемиологического расследования в данной ситуации [18, 24]. Примерно для 2/3 пациентов с европейским субтипом КЭ характерно двухволновое течение (рис. 1), в то время как для пациентов с дальневосточным и сибирским субтипами более типично монофазное течение заболевания [25].

Первая стадия КЭ сопровождается развитием виремии и клинически проявляется легким гриппоподобным синдромом (лихорадка, головная боль, миалгии, редко боли в животе, тошнота, рвота, диарея, невыраженные катаральные явления), длящимся не более 2–7 дней [24]. Среди отклонений лабораторных показателей могут отмечаться лейкопения с лимфопенией, тромбоцитопения, гипербилирубинемия и повышение трансаминаз в 2–3 раза выше верхней границы нормы, а также повышение креатинфосфокиназы [26]. Далее возможно течение КЭ по двум сценариям. Для части пациентов после разрешения виремии характерен abortивный курс течения заболевания без последующего развития поражения ЦНС (часто называется лихорадочной формой КЭ), однако прогностические факторы такого течения инфекции остаются неясными [27]. Для части пациентов после клинических проявлений

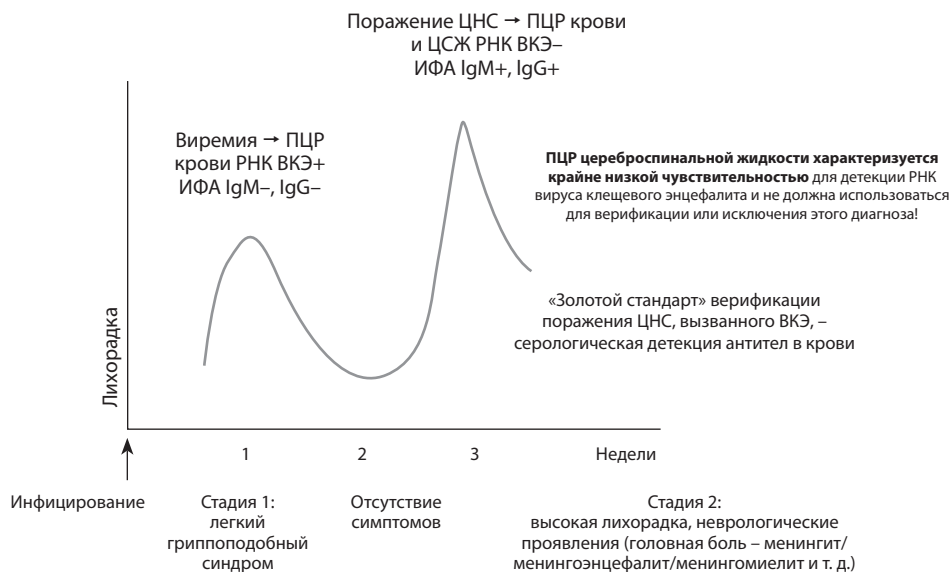


Рис. 1. Особенности клинического течения и лабораторной диагностики клещевого энцефалита в зависимости от стадии инфекционного процесса

Fig. 1. Characteristics of the clinical course and laboratory diagnosis of tick-borne encephalitis depending on the stage of the infectious process



первой стадии болезни наступает бессимптомный период, во время которого пациент чувствует себя удовлетворительно (обычно он длится в среднем 7 дней, варьируя от 1 до 21 дня), а впоследствии развивается вторая стадия КЭ, характеризующаяся инвазией нервной системы с клиническими проявлениями в виде менингита, менингоэнцефалита, реже менингоэнцефалополиомиелита, менингоградикулоневрита и других поражений [6]. В среднем, по данным различных исследований, о развитии второй стадии инфекции сообщается примерно у 10–30% индивидуумов, инфицированных ВКЭ, но значительно чаще среди детей (5–30%) и в случае алиментарного пути инфицирования возбудителем (примерно 38,9%) [28, 29]. Во время второй стадии заболевания пациенты с КЭ обычно нуждаются в госпитализации из-за выраженного лихорадочно-интоксикационного синдрома, головной боли, головокружения, тремора и поведенческих нарушений [24, 30]. В целом у 37,3–50,0% пациентов, инфицированных ВКЭ, развивается менингит, 51% – менингоэнцефалит, 7–10% – миелит, чаще проявляющийся вялыми параличами верхних конечностей и мышц шеи и нередко сопутствующий менингоэнцефалиту [31, 32]. Несмотря на циркуляцию в Республике Беларусь преимущественно европейского субтипа ВКЭ, в последние годы неоднократно регистрировались менингоэнцефалополиомиелитические формы заболевания, закончившиеся инвалидизацией пациентов [33, 34].

Частота встречаемости ключевых клинических проявлений первой и второй стадий КЭ, вызванного европейский субтипом, приведены в табл. 1.

Таким образом, характерное для КЭ двухволновое течение заболевания у пациента с воспалительным поражением нервной системы позволяет предположить правильный диагноз еще до получения результатов лабораторной верификации инфекции. Пациентов, обращающихся за медицинской помощью в первую стадию заболевания КЭ, следует предупреждать о вероятном развитии второй стадии после периода «мнимого улучшения» и необходимости раннего обращения за медицинской помощью в случае повторного появления лихорадки, проявлений интоксикации, головной боли, тошноты, рвоты и т. д.

Таблица 1
Частота встречаемости основных симптомов у пациентов с европейским субтипом клещевого энцефалита [6]

Table 1
Frequency of main symptoms in patients with European subtype of tick-borne encephalitis [6]

Симптомы	Первая стадия, %	Вторая стадия, %
Лихорадка	55–84	94–96,9
Головная боль	42–95,5	84–95,5
Рвота	8–37,5	39–61
Фарингит	3–11	3
Диарея	16–16,3	10
Миалгии	54–70,1	38,1
Артралгии	42,9–47	41
Атаксия		26–44
Тремор		9–38
Поражения черепных нервов		4–5,3
Эмоциональная нестабильность		15
Головокружения		46,7
Судороги		1
Гемипарез		2,6

■ ЛАБОРАТОРНАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Лабораторная верификация КЭ зависит от стадии инфекции, на которой выполняется обследование пациента (рис. 1). При первой стадии инфекции, характеризующейся вирусемией, РНК ВКЭ может быть детектирована в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), результаты серологического определения IgM и IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА) при этом остаются отрицательными [25, 35]. Определенный интерес для верификации диагноза может представлять в эту стадию детекция РНК ВКЭ методом ПЦР в образцах мочи пациентов, однако данный подход нуждается в дополнительной валидации в рамках клинических исследований [24, 36, 37].

Во вторую стадию КЭ вирусемия разрешается, соответственно, результаты ПЦР детекции РНК ВКЭ в крови чаще всего отрицательные, однако у большинства пациентов при этом можно выявить IgM и IgG серологически методом ИФА в крови и ЦСЖ [6]. Сывороточные IgM у пациентов с КЭ персистируют в среднем 6 недель; пик IgG достигается к 3–7-й неделе после инфицирования, после чего данные антитела могут сохраняться годами, обеспечивая иммунитет к повторным случаям заболевания [24, 38]. У 5% пациентов, которые не имеют детектируемого уровня IgG-антител в крови к ВКЭ на момент дебюта поражения нервной системы, в 20 раз выше риск развития менингоэнцефаломиелита и последующего постэнцефалитического синдрома [38].

IgM к ВКЭ не проникают из крови через гематоэнцефалический барьер, поэтому их детекция в ЦСЖ за счет локальной продукции может свидетельствовать о поражении нервной системы, вызванной ВКЭ. В течение первых дней заболевания IgM к ВКЭ определяются только у 50% пациентов, а у оставшихся появляются в течение следующих 10 дней [39]. Поэтому для диагностики острой инфекции более приоритетным является определение IgM к ВКЭ в сыворотке крови. В целом определение интратекальных антител к ВКЭ по сравнению с серологическими исследованиями крови ограничено используется в клинических условиях, но может помочь дифференцировать инфицирование возбудителем от недавней вакцинации (за счет детекции интратекальных IgM) и доказать наличие инвазии ЦНС (за счет детекции более высокого титра интратекальных IgG по сравнению с сывороточными) [39, 40].

ПЦР ЦСЖ при КЭ характеризуется низкой чувствительностью даже при развившихся поражениях ЦНС, что обусловлено преимущественно внутриклеточной локализацией возбудителя и отсутствием очагов некроза вещества мозга, поэтому отрицательный результат ни в коей мере не позволяет исключать данное заболевание [41, 42].

Всем пациентам с подозрением на поражение нервной системы, обусловленное ВКЭ, выполняется люмбальная пункция. Как и при многих других вирусных поражениях ЦНС, в ЦСЖ характерно нормальное соотношение глюкозы ЦСЖ к глюкозе крови и нормальный уровень лактата (менее 2 ммоль/л) [32, 43]. У 2/3 пациентов имеется лимфоцитарный плеоцитоз ≤ 100 /мкл; однако описаны случаи нейтроинвазивных форм КЭ с нормальным числом клеток в ЦСЖ, а также с плеоцитозом вплоть до 1200/мкл [24, 25, 28, 44]. Белок ЦСЖ обычно повышен; в одной серии случаев 81 пациента с КЭ 82,7% имели повышенный уровень белка в ликворе (диапазон от 0,53 до 0,91 г/л), с соотношением уровня альбумина ЦСЖ / сыворотки крови $10,56 \times 10^3$ (в норме $< 7,5$), что указывает на дисфункцию гематоэнцефалического барьера у данной группы пациентов [45].

В клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с инфекционными и паразитарными заболеваниями», утвержденном постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 94 от 13.12.2018 г., среди обязательных методов обследования пациентов указаны определение антител к ВКЭ в крови, а также клиническое и биохимическое исследование спинномозговой жидкости. Молекулярно-биологическое исследование крови и спинномозговой жидкости отнесено в дополнительные методы обследования, и если ПЦР в крови может быть полезной для выявления пациентов в первой стадии КЭ, то низкая чувствительность ПЦР ЦСЖ не позволяет при отрицательном результате исключить заболевание КЭ.

■ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА АНТИТЕЛ К ВИРУСУ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

ИФА является наиболее часто используемым серологическим тестом для верификации КЭ в современных условиях, доступен по стоимости даже небольшим лабораториям, проводится в стандартизированных условиях и может быть автоматизирован. Существуют различные варианты ИФА, включающие антигены (цельноклеточные лизаты или экстракты, полученные из цельноклеточных лизатов) как европейского субтипа вируса (например, Nupr, K23, Neudoerfl, K 1074), так и дальневосточного (например, Moscow B-4) [46].

В целом ИФА для диагностики ВКЭ обладает высокой чувствительностью, но умеренной специфичностью вследствие перекрестной реактивности с антителами против других флавивирусов (в том числе индуцированных перенесенной лихорадкой Денге или вакцинацией против желтой лихорадки) [47]. При этом диагностические тесты, детектирующие IgM к ВКЭ, более специфичны, чем тесты для детекции IgG в отношении перекрестной реактивности с другими флавивирусами. Так, если пациент имел ранее контакт с другими флавивирусами или вакцинирован от других флавивирусов, ИФА определения IgG к ВКЭ обладает высокой чувствительностью (вплоть до 99%), но специфичностью только 40–80% по сравнению со специфичностью до 97%, когда тестируются пациенты, не сталкивавшиеся в прошлом с другими флавивирусами [46].

Ранее существовавший иммунный ответ, сформированный после инфицирования другими флавивирусами или иммунизации, может изменять иммунный ответ в ответ на инфицирование или иммунизацию против ВКЭ. В таких случаях для вторичного антительного иммунного ответа характерно образование невысоких титров IgM и более высоких титров IgG по сравнению с титрами аналогичных антител при иммунном ответе на первичную встречу с ВКЭ [47]. В целом широкая перекрестная реактивность против различных флавивирусов и высокие титры IgG к ВКЭ могут наводить на мысль о наличии у пациента вторичного иммунного ответа. Пациенты с прорывными случаями КЭ, развившимися после ранее проведенной вакцинации в отношении этого возбудителя, также могут демонстрировать вторичный иммунный ответ.

Полезным на практике методом, позволяющим ретроспективно определить давность инфицирования ВКЭ, может быть определение avidности IgG. Avidность – это

Таблица 2
Интерпретация результатов серологических методов и дальнейшие шаги диагностики инфекции, вызванной вирусом клещевого энцефалита
Table 2
Interpretation of serologic tests results and next steps in the diagnosis of tick-borne encephalitis virus infection

Результат серологического обследования пациента				Продукция антител в ЦСЖ	Интерпретация	Дальнейшие шаги для верификации диагноза
IgM (сы-воротка)	IgG (сы-воротка)	IgM (ЦСЖ)	IgG (ЦСЖ)			
+	–	–	–	–	Ложноположительные IgM; ранняя фаза инфекции	Серологический контроль через 7 дней; повторное тестирование другим тестом
+	+	–	–	–	Возможен статус после предыдущей вакцинации; ранняя фаза инфекции ВКЭ	Серологический контроль через 7 дней (увеличение титра антител); повторное тестирование ЦСЖ через 7 дней
–	+	–	–	–	Инфекция в прошлом или вакцинация; пассивный перенос антител	В случае наличия неврологических отклонений – определение avidности IgG
+	+	+	+	+	Острая инфекция или недавняя острая инфекция ВКЭ	
–	–	–	+	Невыполнимо	Возможно, некорректный результат исследования	Повторить тестирование с использованием другого теста
–	–	+	–	Невыполнимо	Возможно, некорректный результат исследования	Повторить тестирование с использованием другого теста

искусственный индекс, который указывает на связывающую активность IgG-антител со специфическим антигеном; данный показатель увеличивается с течением времени после контакта с возбудителем, достигая пика через несколько недель – месяцев [48]. Определение avidности выполняется в параллельных ИФА сывороток без и с отмыванием 8М мочевиной. Индекс avidности рассчитывается в процентах по формуле: (оптическая плотность IgG с мочевиной / оптическую плотность IgG без мочевины) × 100. IgG с низким индексом avidности (<40%) указывают на недавнюю инфекцию ВКЭ, в то время как высокий индекс avidности (>80%) – на инфицирование в далеком прошлом.

Сочетание результатов серологических методов диагностики, их возможная интерпретация и шаги, необходимые для дальнейшего подтверждения инфекции, вызванной ВКЭ, представлены в табл. 2 [47].

■ **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА С ДРУГИМИ КЛЕЩЕВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

В настоящее время в Республике Беларусь, помимо клещевого энцефалита, диагностируются следующие клещевые инфекции:

1. Болезнь Лайма – самая часто регистрируемая клещевая инфекция, вызывается бактерией *Borrelia burgdorferi sensu lato*, имеет стадийное течение, начинается



с локальных поражений кожи в виде мигрирующей эритемы, при дальнейшем развитии в течение недель – месяцев может сопровождаться поражением опорно-двигательного аппарата (в виде артралгий или явных артритов), кожи (множественные мигрирующие эритемы, боррелиозная лимфоцитома, хронический атрофический акродерматит), сердца (преходящие экстрасистолы, атриовентрикулярные блокады, миоперикардит) и нервной системы (менингоорадикулоневрит, рассеянный энцефаломиелит, Лайм-ассоциированная энцефалопатия) [49, 50]. В отличие от КЭ для болезни Лайма ни на одной из стадий развития не характерна высокая лихорадка, а при самом частом поражении нервной системы – асептическом менингите – он имеет стертое течение в виде флюктуирующей головной боли без тошноты, рвоты и объективно выявляемых менингеальных знаков.

2. Гранулоцитарный анаплазмоз человека – клещевая инфекция, вызываемая бактерией *Anaplasma phagocytophilum*, характеризуется гриппоподобным синдромом (лихорадка, озноб, миалгии, артралгии, головная боль, иногда тошнота, рвота) и лабораторными отклонениями (лейкопения, тромбоцитопения, повышение трансаминаз), которые могут имитировать клещевой энцефалит [51]. Однако в отличие от последнего для него характерно монофазное, а не двухволновое течение инфекции, поражение нервной системы в виде менингита и менингоэнцефалита встречается крайне редко, инфекция быстро разрешается при раннем назначении доксициклина.



Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики между наиболее распространенными клещевыми инфекциями в Республике Беларусь

Fig. 2. Algorithm of differential diagnostics between the most common tick-borne infections in the Republic of Belarus

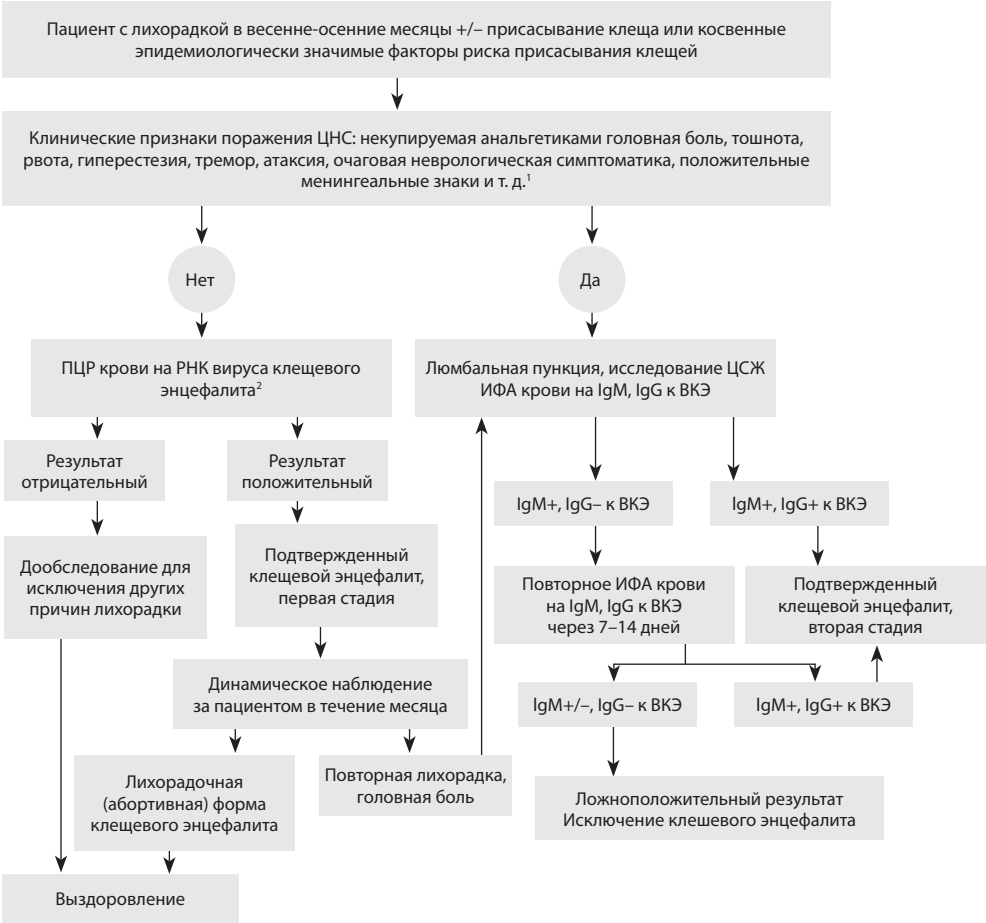


Рис. 3. Алгоритм лабораторной верификации предполагаемого клещевого энцефалита
Fig. 3. Algorithm for laboratory verification of suspected tick-borne encephalitis

Примечания:
¹ Уточнение наличия клинических признаков поражения ЦНС необходимо для выбора оптимального биологического образца и метода обследования пациента на клещевой энцефалит (ПЦР или ИФА крови).
² Пациентам с подозрением на первую стадию клещевого энцефалита также может оптимально выполняться и иммуноферментный анализ крови, несмотря на высокую вероятность ложноотрицательного результата в данную фазу инфекции. В случае выполнения пациенту повторного ИФА крови через 10–14 дней появление ранее отсутствовавших антител к возбудителю будет доказательством инфицирования клещевым энцефалитом (в том числе перенесенной пациентом лихорадочной формы, если не развилось в последующем поражение ЦНС и результат ПЦР крови был ложноотрицательным).

3. Клещевой боррелиоз, вызванный *Borrelia miyamotoi*, – бактериальная клещевая инфекция, открытая сравнительно недавно (первые случаи описаны в Российской Федерации А. Платоновым и соавторами) [52]. Характеризуется острым началом в виде гриппоподобного заболевания (лихорадка выше 39,0 °С, общая слабость, озноб, головная боль, миалгии, артралгии, тошнота, рвота); примерно у 10% пациентов лихорадка может иметь рецидивирующее течение, сопровождаясь

периодами афебрилитета, что похоже на двухволновое течение европейского субтипа КЭ [53, 54]. В отличие от последнего поражения нервной системы описаны редко, и заболевание разрешается после назначения антибактериальной терапии доксициклином или цефтриаксоном.

Алгоритм дифференциальной диагностики между наиболее распространенными инфекциями у пациентов в Республике Беларусь с указанием на присасывание клеща в течение месяца до заболевания для выбора оптимальных методов лабораторной верификации диагноза представлен на рис. 2.

На рис. 3 представлен алгоритм лабораторной верификации при подозрении на клещевой энцефалит.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время КЭ является актуальной эндемичной трансмиссивной инфекцией для Республики Беларусь. Рост заболеваемости КЭ в последние годы, регистрация тяжелых форм с риском серьезных резидуальных последствий требуют от медицинских специалистов знания путей передачи, особенностей клинического течения и современных возможностей лабораторной верификации данной инфекции, а также принципов дифференциальной диагностики с другими клещевыми инфекциями и подходов к вакцинопрофилактике. Настороженность в отношении КЭ сопровождается ранним назначением адекватной терапии, снижением рисков неблагоприятного исхода и инвалидизации пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kwasnik M, Rola J, Rozek W. Tick-Borne Encephalitis-Review of the Current Status. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(20):6603. <https://doi.org/10.3390/jcm12206603>.
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): *Flaviviridae*. Genus: *Orthoflavivirus*. ICTV. Available at: <https://ictv.global/report/chapter/flaviviridae/flaviviridae/orthoflavivirus> (accessed on 1 June 2024).
3. 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. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>.
4. Kovalev SY, Mukhacheva TA. Reconsidering the classification of tick-borne encephalitis virus within the Siberian subtype gives new insights into its evolutionary history. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*. 2017;55:159–165. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.09.014>.
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 & Infections*. 2018;7(1):74. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0081-6>.
6. Worku DA. Tick-Borne Encephalitis (TBE): From Tick to Pathology. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(21):6859. <https://doi.org/10.3390/jcm12216859>.
7. Jenkins VA, Silbernagl G, Baer LR, et al. The epidemiology of infectious diseases in Europe in 2020 versus 2017–2019 and the rise of tick-borne encephalitis (1995–2020). *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2022;13(5):101972. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101972>.
8. *On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report*. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2023. Available at: https://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076.
9. Hanenko ON, Kolomiets ND, Tonka AV, et al. Epidemic process of tick-borne encephalitis in the Belarus from 1995 to 2022. *Meditsinskie novosti*. 2023;5:47–50 (in Russian).
10. Karaban I, Vedenkov A, Yashkova S, Sebut N. Epidemiology of tick-borne encephalitis and Lyme disease in the Republic of Belarus, 1998–2007. *EpiNorth*. 2009;10:48–57.
11. Kniazeva V, Erber W, Vuković-Janković T. TBE in Belarus. Chapter 12b. In: Dobler G, Erber W, Bröker M, Schmitt HJ, eds. *The TBE Book*. 6th ed. Singapore: Global Health Press; 2023. doi: 10.33442/26613980_12b2-6.
12. Commission Implementing Decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Available at: http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2018/945/oj.
13. Van Heuverswyn J, Hallmaier-Wacker LK, Beauté J, et al. Spatiotemporal spread of tick-borne encephalitis in the EU/EEA, 2012 to 2020. *Eurosurveillance*. 2023;28(11):2200543. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.11.2200543>.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2020. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2022.pdf>.
15. *The TBE Book*. 6th edition. Chapter 12a. TBE epidemiology by country - an overview. Available at: <https://tbenews.com/tbe/>.
16. Johnson N, Migné CV, Gonzalez G. Tick-borne encephalitis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2023;36(3):198–202. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000924>.
17. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. *Brain: A Journal of Neurology*. 1999;122(Pt 11):2067–2078. <https://doi.org/10.1093/brain/122.11.2067>.

18. Elbaz M., Gadoth A., Shepshelovich D., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Foodborne Tick-Borne Encephalitis, Europe, 1980–2021. *Emerging Infectious Diseases*. 2022;28(10):1945–1954. <https://doi.org/10.3201/eid2810.220498>.
19. Krotkova EN, Babaeva IV, Bogutskiy M, et al. Epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in north-western region in Belarus. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2016;70(3):436–443.
20. Martello E, Gillingham EL, Phalkey R, et al. Systematic review on the non-vectorial transmission of Tick-borne encephalitis virus (TBEv). *Ticks and Tick-Borne Diseases*. 2022;13(6):102028. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.102028>.
21. Kerlik J, Avdičová M, Musilová M, et al. Breast Milk as Route of Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission from Mother to Infant. *Emerging Infectious Diseases*. 2022;28(5):1060–1061. <https://doi.org/10.3201/eid2805.212457>.
22. Dabas R, Sharma N, Taksande AB, et al. Breast Milk: A Potential Route of Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission from Mother to Infant. *Cureus*. 2023;15(7):e41590. <https://doi.org/10.7759/cureus.41590>.
23. Divé I, Veje M, Dobler G, et al. Tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection in pregnancy: Absence of virus transmission to the fetuses despite severe maternal disease - A case study. *Ticks and Tick-Borne Diseases*. 2020;11(5):101491. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101491>.
24. Bogović P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;3(5):430–441. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430>.
25. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9627):1861–1871. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60800-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60800-4).
26. Barp N, Trentini A, Di Nuzzo M, et al. Clinical and laboratory findings in tick-borne encephalitis virus infection. *Parasite Epidemiology and Control*. 2020;10:e00160. <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2020.e00160>.
27. Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Strle F. An abortive form of tick-borne encephalitis (TBE) – a rare clinical manifestation of infection with TBE virus. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2002;114(13–14):627–629.
28. 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. <https://doi.org/10.1111/ene.13356>.
29. Phipps LP, Johnson N. Tick-borne encephalitis virus. *Journal of Medical Microbiology*. 2022;71(5). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001492>.
30. Bogović P, Kastrin A, Lotric-Furlan S, et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Outcome of Illness Caused by Tick-Borne Encephalitis Virus without Central Nervous System Involvement. *Emerging Infectious Diseases*. 2022;28(2):291–301. <https://doi.org/10.3201/eid2802.211661>.
31. Czupryna P, Moniuszko A, Penciewicz SA, et al. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993–2008—epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients. *European Journal of Neurology*. 2011;18(5):673–679. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03278.x>.
32. Kohlmaier B, Schweintzger NA, Sagmeister MG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Tick-Borne Encephalitis (TBE): A European Multicentre Study from 2010 to 2017. *Microorganisms*. 2021;9(7):1420. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071420>.
33. Solovey NV, Shcherba VV, Anisko LA, et al. Poliomyeloenkephalitic Form of Tick-borne Encephalitis in the Republic of Belarus. *Zdravookhraneniye*. 2015;3:60–63 (in Russian).
34. Komarova YA, Solovey NV, Shcherba VV. Tick-borne Encephalitis. Consider a Clinical Case. What to Pay Attention for Primary Care Physicians. *Non Nocere*. 2024;3:51–57 (in Russian).
35. Grygorczuk S, Dunaj-Malyszko J, Czupryna P, et al. The Detectability of the Viral RNA in Blood and Cerebrospinal Fluid of Patients with Tick-Borne Encephalitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(16):9332. <https://doi.org/10.3390/ijms23169332>.
36. Caracciolo I, Bassetti M, Paladini G, et al. Persistent viremia and urine shedding of tick-borne encephalitis virus in an infected immunosuppressed patient from a new epidemic cluster in North-Eastern Italy. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2015;69:48–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.05.019>.
37. Veje M, Studahl M, Norberg P, et al. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(11):4111–4112. <https://doi.org/10.1128/JCM.02428-14>.
38. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. Selected Biomarkers of Tick-Borne Encephalitis: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10615. <https://doi.org/10.3390/ijms221910615>.
39. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2003;21 Suppl 1:S36–40. [https://doi.org/10.1016/S0264-610X\(02\)00819-8](https://doi.org/10.1016/S0264-610X(02)00819-8).
40. Günther G, Haglund M, Lindquist L, et al. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long-term follow-up related to clinical course and outcome. *Clinical and Diagnostic Virology*. 1997;8(1):17–29. [https://doi.org/10.1016/S0928-0197\(97\)00273-0](https://doi.org/10.1016/S0928-0197(97)00273-0).
41. Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, et al. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2005;33(4):331–335. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.014>.
42. Puchhammer-Stöckl E, Kunz C, Mandl CW, et al. Identification of tick-borne encephalitis virus ribonucleic acid in tick suspensions and in clinical specimens by a reverse transcription-nested polymerase chain reaction assay. *Clinical and Diagnostic Virology*. 1995;4(4):321–326. [https://doi.org/10.1016/0928-0197\(95\)00022-4](https://doi.org/10.1016/0928-0197(95)00022-4).
43. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*. 2012;162(11–12):239–243. <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0105-0>.
44. Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis – correlation with clinical outcome. *Infection*. 2000;28(2):78–84. <https://doi.org/10.1007/s150100050051>.
45. Bogović P, Lusa L, Korva M, et al. Inflammatory Immune Responses in the Pathogenesis of Tick-Borne Encephalitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(5):731. <https://doi.org/10.3390/jcm8050731>.
46. Litzba N, Zelená H, Kreil TR, et al. Evaluation of different serological diagnostic methods for tick-borne encephalitis virus: enzyme-linked immunosorbent, immunofluorescence, and neutralization assay. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*. 2014;14(2):149–159. <https://doi.org/10.1089/vbz.2012.1287>.
47. Dobler G. Diagnosis. Chapter 10. In: Dobler G, Erber W, Bröker M, Schmitt HJ, eds. *The TBE Book*. 6th ed. Singapore: Global Health Press; 2023. doi: 10.33442/26613980_12b2-6.
48. Gassmann C, Bauer G. Avidity determination of IgG directed against tick-borne encephalitis virus improves detection of current infections. *Journal of Medical Virology*. 1997;51(3):242–251.
49. Karpov IA, Solovey NV, Anisko LA, et al. Lyme borreliosis: questions of diagnosis and rational antibacterial treatment. *Clinical infectology and parasitology*. 2015;3(14):64–80 (in Russian).
50. Wright WF, Riedel DJ, Talwani R, et al. Diagnosis and management of Lyme disease. *American Family Physician*. 2012;85(11):1086–1093.
51. Drakina SA, Korbut LV, Anisko LA, et al. Detection of human granulocytic anaplasmosis in patients with tick-borne infections. *Zdravookhraneniye*. 2014;10:20–24 (in Russian).
52. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(10):1816–1823. <https://doi.org/10.3201/eid1710.101474>.
53. Anisko LA, Solovey NV, Shcherba VV. First case of laboratory confirmed *Borrelia miyamotoi* infection in Belarus: diagnosis and therapy. *Clinical infectology and parasitology*. 2015;2(13):109–116 (in Russian).
54. Burde J, Bloch EM, Kelly JR, et al. Human *Borrelia miyamotoi* Infection in North America. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2023;12(4):553. <https://doi.org/10.3390/pathogens12040553>.