

## Клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита в Новосибирской области в 2024 г. с выявлением предикторов тяжести

Я.С. Ульянова<sup>1</sup>, П.Д. Урусова<sup>1,2</sup>, Э.Ф. Аглетдинов<sup>3</sup>, В.В. Проворова<sup>2</sup>, Е.И. Краснова<sup>2</sup>, В.Г. Кузнецова<sup>2</sup>, Л.Л. Позднякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая инфекционная больница», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В е д е н и е .** Клещевой вирусный энцефалит (КЭ) – трансмиссивное заболевание, эндемичное для Новосибирской области (НСО). Заболеваемость КЭ на территории НСО превышает среднероссийские показатели в 2,7–5,8 раза. Несмотря на то, что инфекция является вакциноуправляемой, в НСО из года в год регистрируются летальные случаи. Для Западной Сибири характерна циркуляция сибирского подтипа вируса, характеризующегося течением с поражением ЦНС в 2/3 случаев, а в 20–30 % проявления носят очаговый характер с высоким риском летальности или стойкой инвалидизации.

**Ц е л ь .** Проанализировать случаи КЭ у пациентов ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (ГИКБ № 1) г. Новосибирска и установить факторы, влияющие на форму и тяжесть течения заболевания у непривитых пациентов, а также предикторы раннего прогноза неблагоприятного тяжелого течения КЭ.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Проанализированы клинико-эпидемиологические и лабораторные показатели у 68 больных с диагнозом КЭ, госпитализированных в ГИКБ № 1 в 2024 г. Лихорадочная форма зарегистрирована у 32 % пациентов, менингеальная – у 41,5 %, очаговые формы – у 26,5 %. Диагноз КЭ верифицирован обнаружением антител классов М и G к вирусу КЭ методом иммуноферментного анализа. У всех больных проведена интерпретация общего анализа крови (ОАК), биохимических маркеров воспаления, показателей ликвора, определялся уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ферритина в сыворотке крови и ликворе.

**Р е з у л ь т а т ы .** Средний возраст больных лихорадочной формой составил  $48 \pm 4,2$  года. У всех больных отмечался лихорадочно-интоксикационный синдром. В ОАК лейкоцитоз выявлен у 27,3 % больных, абсолютная лимфопения – у 36,3 %. Повышение С-реактивного белка (СРБ) обнаружено более чем у половины больных (54,5 %). Средний возраст больных менингеальной формой составил  $50,3 \pm 5,4$  года. У большинства больных (86 %) заболевание протекало с фебрильной лихорадкой, у 4 пациентов отмечался субфебрилитет. В 93 % случаев выявлялся выраженный интоксикационный и общемозговой синдромы; в ликворограмме – плеоцитоз лимфоцитарного характера (83,3 %) – от 16 до 648 клеток (кл.)/мл. В ОАК у 57 % отмечался лейкоцитоз, абсолютная лимфопения – только у 14,3 % больных. Увеличение значений СРБ отмечалось у 13 чел., ферритина – только у 4 чел. Среди заболевших очаговыми формами КЭ преобладали мужчины (77,8 %), средний возраст  $49,7 \pm 5,1$  года. У 61,1 % больных диагностирована менингоэнцефалополиомиелитическая форма КЭ, у остальных – менингоэнцефалитическая. Летальный исход констатирован у 3 пациентов. В ОАК у 89 % выявлен лейкоцитоз, абсолютная лимфопения – у 33 %. Уровень СРБ и ферритина был повышен лишь у половины больных. По результатам люмбальной пункции отмечался плеоцитоз – от 100 до 537 кл./мл, в 27,8 % случаев – нейтрофильного характера. Уровень ИЛ-6 в ликворе был значительно повышен – до 600–800 пг/мл.

**З а к л ю ч е н и е .** У невакцинированных больных КЭ возраст, сроки обращения за медицинской помощью, уровень лейкоцитов, лимфопении, гематокрита в периферической крови, а также показатели СРБ не коррелировали с тяжестью заболевания. Длительность и высота лихорадки, а также уровень лейкоцитоза, ИЛ-6 в крови у пациентов без поражения и с поражением ЦНС достоверно отличались. Значения плеоцитоза были достоверно выше у пациентов с очаговыми формами КЭ. Выявлено повышение ИЛ-6 в ликворе при тяжелых формах, а также

Поступила в редакцию 14.05.2025  
Прошла рецензирование 18.06.2025  
Принята к публикации 01.08.2025

Автор, ответственный за переписку  
Проворова Вероника Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: provorova.ydif@mail.ru

Received 14.05.2025  
Revised 18.06.2025  
Accepted 01.08.2025

Corresponding author  
Veronika V. Provorova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: provorova.ydif@mail.ru

прямая корреляционная связь с уровнем плеоцитоза, что наиболее достоверно отражает тяжесть процесса в ЦНС при КЭ и может быть предиктором неблагоприятного течения КЭ. Выявленное преобладание лиц мужского пола среди пациентов с очаговыми формами КЭ, а также поздняя сероконверсия у значительной доли больных – вопросы, требующие дальнейшего изучения на большей популяции пациентов.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, заболеваемость, клинические симптомы, диагностика, ликвор, ИЛ-6.

**Образец цитирования:** Ульянова Я.С., Урусова П.Д., Аглетдинов Э.Ф., Проворова В.В., Краснова Е.И., Кузнецова В.Г., Позднякова Л.Л. Клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита в Новосибирской области в 2024 г. с выявлением предикторов тяжести // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):61-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-61-79

## Clinical and laboratory characteristics of tick-borne encephalitis in the Novosibirsk region in 2024 with identification of severity predictors

Ya.S. Ulyanova<sup>1</sup>, P.D. Urusova<sup>1, 2</sup>, E.F. Agletdinov<sup>3</sup>, V.V. Provorova<sup>2</sup>, E.I. Krasnova<sup>2</sup>, V.G. Kuznetsova<sup>2</sup>, L.L. Pozdnyakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Vector-Best, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Tick-borne encephalitis (TBE) is a transmissible disease endemic for the Novosibirsk region (NR). The incidence of TBE in the NR is 2,7–5,8 times higher than the Russian average. Despite the fact that the infection is vaccine-preventable, fatal cases are recorded in the NR year after year. Western Siberia is characterized by the circulation of the Siberian subtype of the virus, which affects the central nervous system (CNS) in two-thirds of cases, and in 20–30% of cases, manifestations are focal, with a high risk of mortality or permanent disability.

**A i m .** To analyze cases of TBE in patients of Novosibirsk City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1 (CIDCH) and to establish factors influencing the form and severity of the disease in unvaccinated patients, as well as predictors of the early prognosis of unfavorable severe TBE.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** Clinical, epidemiological, and laboratory data were analyzed in 68 patients diagnosed with TBE, hospitalized at CIDCH in 2024. Febrile TBE was recorded in 32% of patients, meningeal TBE – in 41,5%, and focal TBE – in 26,5%. The diagnosis of TBE was verified by detecting immunoglobulin M and G antibodies to the TBE virus using enzyme-linked immunosorbent assay. The results of a complete blood count (CBC), biochemistry for inflammatory markers, and cerebrospinal fluid analysis were estimated in all patients, as well as levels of serum and cerebrospinal fluid of interleukin-6 (IL-6) and ferritin were measured.

**R e s u l t s .** The average age of patients with the febrile form of TBE was  $48 \pm 4,2$  years. All patients had fever and intoxication. The CBC showed leukocytosis in 27,3% of patients, and absolute lymphopenia in 36,3%. Elevated C-reactive protein (CRP) levels were found in more than half of patients (54,5%). The average age of patients with the meningeal form of TBE was  $50,3 \pm 5,4$  years. The majority of patients (86%) had high fever, while low fever was observed in 4 patients. Severe intoxication and general cerebral syndromes were detected in 93% of cases; the cerebrospinal fluid analysis revealed lymphocytic pleocytosis in 83,3% of patients – from 16 to 648 cells/ml. Leukocytosis was found in 57% of cases, and absolute lymphopenia – in only 14,3% of patients. An increase in CRP values was observed in 13 people, and ferritin – in only 4 people. Among patients with focal forms of TBE, men predominated (77,8%); the average age was  $49,7 \pm 5,1$  years. The meningoencephalo-poliomyelitic form of TBE was diagnosed in 61,1% of patients, while the rest had the meningoencephalitic form of TBE. A fatal outcome was recorded in 3 patients. The CBC revealed leukocytosis in 89% of cases, and absolute lymphopenia in 33%. CRP and ferritin levels were elevated in only half of the patients. Lumbar puncture results revealed pleocytosis – from 100 to 537 cells/ $\mu$ l, neutrophilic in 27,8%. Cerebrospinal fluid IL-6 was significantly elevated – up to 600–800 pg/ml.

**C o n c l u s i o n .** In unvaccinated patients with TBE, age, time limits for seeking medical care, leukocyte count, lymphopenia, peripheral blood hematocrit, and CRP levels did not correlate with disease severity. Duration and grade of fever, as well as leukocytosis and blood IL-6 levels differed significantly between patients without and with CNS involvement. Pleocytosis levels were significantly higher in patients with focal TBE. Increased cerebrospinal fluid IL-6 levels were observed in severe cases, as well as a direct correlation with pleocytosis levels, which most reliably reflects the severity of

CNS involvement in TBE and may predict an unfavorable course of TBE. The identified predominance of males among patients with focal TBE, as well as late seroconversion in a significant proportion of patients, require further study in a larger patient population.

**Keywords:** tick-borne encephalitis, incidence, clinical symptoms, diagnostics, cerebrospinal fluid, IL-6.

**Citation example:** Ulyanova Ya.S., Urusova P.D., Agletdinov E.F., Provorova V.V., Krasnova E.I., Kuznetsova V.G., Pozdnyakova L.L. Clinical and laboratory characteristics of tick-borne encephalitis in the Novosibirsk region in 2024 with identification of severity predictors. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):61-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-61-79

## ВВЕДЕНИЕ

Клещевой вирусный энцефалит (КЭ) – заболевание, характеризующееся преимущественно трансмиссивным путем передачи в результате присасывания или напоздания клеща, реже – алиментарным, вследствие употребления молока инфицированных коз или коров [1]. Принципиальные различия в масштабах, общей картине болезни, структуре и ее клинических вариантах даже в территориально близких и тем более отдаленных друг от друга природных очагах, например в Новосибирской, Томской областях и на Дальнем Востоке, определяют необходимость регулярной аналитической работы и грамотного динамического учета клинико-эпидемиологических и генетических данных именно в своем регионе как главного источника оперативной информации для принятия согласованных решений по профилактике и диагностике КЭ [2–8].

Новосибирская область (НСО) – регион, эндемичный по КЭ [9]. Ежегодно заболеваемость варьирует: от 3,08 на 100 тыс. населения в 2024 г. до 7,82 в 2013 г. с волнообразными подъемами и спадами в зависимости от уровня среднемесячной температуры воздуха и влажности – показателей, влияющих на активность клещей, а также от вирусофорности клещей – ежегодно меняющейся от минимальной – 0,8 % в 2017 г. до максимальной – 2,65 % в 2009 г. и превышает таковую в Российской Федерации от 2,7 раза (в 2024 г. – 1,13 на 100 тыс. населения) до 5,8 раза (в 2013 г. – 1,33 на 100 тыс. населения) [10]. В 2024 г. в НСО отмечалось снижение заболеваемости КЭ в 1,9 раза по сравнению с предыдущим годом (5,94 на 100 тыс. населения).

По данным Иркутского научно-исследовательского противочумного института, для Западной Сибири характерна циркуляция сибирского подтипа вируса КЭ [11, 12]. У 2/3 пациентов заболевание протекает с поражением центральной нервной системы (ЦНС), а у 20–30 % проявления

## INTRODUCTION

Tick-borne encephalitis (TBE) is a disease characterized primarily by transmission via tick bites or tick crawling, and, less commonly, by alimentary transmission, through the consumption of milk from infected goats or cows [1]. Fundamental differences in the scale, overall presentation of the disease, structure, and clinical variants, even in geographically close and, especially, distant natural foci, such as those in the Novosibirsk and Tomsk regions and the Far East, necessitate regular analytical work and competent dynamic recording of clinical, epidemiological, and genetic data specifically in the specific region as the primary source of latest information for making coordinated decisions on the prevention and diagnosis of TBE [2–8].

Novosibirsk region (NR) is a region endemic for TBE [9]. The incidence rate varies annually: from 3,08 per 100 000 in 2024 to 7,82 in 2013, with wave-like rises and falls depending on the average monthly air temperature and humidity, which affect the activity of ticks, as well as on the infection rate of ticks, which changes annually from a minimum of 0,8% in 2017 to a maximum of 2,65% in 2009, and exceeds that in the Russian Federation by 2,7 times (in 2024 – 1,13 per 100 000 population) to 5,8 times (in 2013 – 1,33 per 100 000 population) [10]. In 2024, the incidence of TBE in the NR decreased by 1,9 times compared to the previous year (5,94 per 100 000).

According to the Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, the Siberian subtype of the TBE virus is characteristic of Western Siberia [11, 12]. In 2/3 of patients, the disease occurs with the central nervous system (CNS) involvement, and in 20–30% of cases, manifestations are focal in nature with a high risk of mortality or persistent disability in meningoencephalitic and meningoencephalo-poliomyelitic forms of TBE. Despite the fact that TBE is a vaccine-preventable infection, TBE mortality is recorded in the NR each and every year – from 1,1% in 2009 to 4,2% in 2023 [9]. It is known

носят очаговый характер с высоким риском летальности или стойкой инвалидизации при менингоэнцефалитической и менингоэнцефалополиомиелитической формах. Несмотря на то, что КЭ является вакциноуправляемой инфекцией, в НСО из года в год регистрируется летальность от данного заболевания – от 1,1 % в 2009 г. до 4,2 % в 2023 г. [9]. Известно, что формы с поражением ЦНС развиваются преимущественно у непривитых людей. Частота их возникновения не зависит от наличия или отсутствия пассивной иммунизации противоклещевым иммуноглобулином с профилактической целью. Но, несмотря на доступность вакцинации в НСО, охват прививками населения Новосибирска и НСО в 2024 г. оставался низким (61 %) [9].

В настоящее время рядом авторов проанализированы предикторы тяжелых форм КЭ [13]. На основании современных данных инфекционисты выделяют следующие ключевые предикторы тяжелого течения КЭ, подтвержденные клиническими исследованиями и эпидемиологическими наблюдениями:

1. Лабораторные маркеры:

1) повышенные значения интерлейкина-6 (ИЛ-6) в ликворе: уровень ИЛ-6 >400 пг/мл коррелирует с тяжелым нейровоспалением. При очаговых формах медиана ИЛ-6 достигает 560,4 пг/мл (против 1,5 пг/мл при лихорадочной форме), а его прямая связь с плеоцитозом подтверждает роль в прогнозировании осложнений [14];

2) выраженное снижение числа Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD25), NK- и NKT-клеток, уменьшение концентраций IFN $\alpha$ , а также значимое повышение содержания цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) [14];

3) отсутствие IgG и высокий титр IgM в первой сыворотке: более чем у половины пациентов с очаговыми формами при первичном обследовании не определялись IgG к вирусу КЭ, что указывает на позднюю сероконверсию и высокий риск неблагоприятного исхода [14–16];

4) лейкоцитоз в периферической крови: уровень лейкоцитов более  $12 \times 10^9$  л ассоциирован с поражением ЦНС [15, 16].

2. Клинические и неврологические показатели:

1) высота и длительность лихорадки: температура >39 °С, сохраняющаяся >7 дней, характерна для очаговых форм (против 38 °С при лихорадочной форме) [15];

2) плеоцитоз в ликворе: количество клеток >500 в 1 мкл — предиктор очагового поражения. При

that forms with CNS involvement develop predominantly in unvaccinated people. Their incidence does not depend on the presence or absence of passive immunization with anti-tick vaccine for prophylactic purposes. However, despite the availability of vaccination in the NR, vaccination coverage of the population of Novosibirsk and the NR in 2024 remained low (61%) [9].

Currently, a number of authors have analyzed predictors of severe TBE [13]. Based on the current data, infectious disease specialists identify the following key predictors of severe TBE, confirmed by clinical and epidemiological studies:

1. Laboratory markers:

1) elevated levels of cerebrospinal fluid interleukin-6 (IL-6): IL-6 >400 pg/ml correlate with severe neuroinflammation. In focal forms, the median of IL-6 reaches 560,4 pg/ml (versus 1,5 pg/ml in febrile forms), and its direct relationship with pleocytosis confirms the role in predicting complications [14];

2) a marked decrease in T-lymphocyte count (CD3, CD4, CD8, CD25), NK and NKT cells, a decrease in the IFN $\alpha$  level, as well as a significant increase in the concentration of cytokines (IL-8, IL-1 $\beta$ , IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) [14];

3) absence of IgG and high titer of IgM in the first serum sample: in more than half of the patients with focal TBE, IgG to the TBE virus was not detected during the initial examination, which indicates late seroconversion and a high risk of an unfavorable outcome [14–16];

4) peripheral blood leukocytosis: leukocyte count of more than  $12 \times 10^9$  l is associated with CNS involvement [15, 16].

2. Clinical and neurological parameters:

1) grade and duration of fever: body temperature >39°C for more than 7 days is typical for focal forms (versus 38°C in febrile forms) [15];

2) cerebrospinal fluid pleocytosis: >500 cells/ $\mu$ l is a predictor of focal lesions. In meningeal TBE, the median is 225 cells/ $\mu$ l, in focal one – more than 500 cells/ $\mu$ l [15, 17];

3) early neurological symptoms: paresis of cranial nerves, bulbar palsy, disorders of consciousness (confusion – Glasgow coma scale scores of 14) [13].

Epidemiological and demographic factors:

1) mixed infections: the combination of TBE with Lyme borreliosis (detected in 40% of patients in endemic areas) aggravates the course of the disease. Characteristic symptoms include high fever, arthralgia, and Bannwarth syndrome [17];

2) late seeking medical care: hospitalization after the 4<sup>th</sup> day of illness increases the risk of complications [15];

менингеальной форме медиана – 225 кл./мкл, при очаговой – более 500 кл./мкл [15, 17];

3) ранние неврологические симптомы: парезы черепно-мозговых нервов, бульбарный синдром, нарушения сознания (оглушение <14 баллов по шкале Глазго) [13].

Эпидемиологические и демографические факторы:

1) микст-инфекции: сочетание КЭ с клещевым боррелиозом (КБ) (выявляется у 40 % больных в эндемичных зонах) утяжеляет течение. Характерны пиретическая лихорадка, артралгии, синдром Баннварта [17];

2) позднее обращение за помощью: госпитализация позже 4-го дня болезни увеличивает риск осложнений [15];

3) пол и возраст: мужчины составляют большинство больных очаговыми формами. Летальность выше у лиц старше 50 лет [13, 15, 18–20].

4. Коморбидность и иммунный статус:

1) отказ от вакцинации: 100 % летальных случаев в 2024 г. зарегистрированы у непривитых. Охват вакцинацией в эндемичных районах остается низким [15];

2) иммунодефицитные состояния: ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, прием иммуносупрессоров. У пациентов с ВИЧ-инфекцией очаговые формы КЭ протекают с летальностью >30 % [20];

3) хронические соматические заболевания: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, ишемическая болезнь сердца [13, 19].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать случаи КЭ у пациентов ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (ГИКБ № 1) (Новосибирск) и установить факторы, влияющие на форму заболевания и тяжесть течения у непривитых пациентов, а также предикторы раннего прогноза неблагоприятного тяжелого течения клещевого энцефалита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эпидемическом сезоне 2024 г. в ГИКБ № 1 госпитализированы по поводу КЭ 68 чел., из них с лихорадочной формой – 22 чел. (32 %), с менингеальной – 28 чел. (41,5 %), с очаговыми формами – 18 чел. (26,5 %) (рис. 1).

Мужчины составили 60,3 %, женщины – 39,7 %. В первые 3 дня болезни поступили 23 чел. (33,8 %), с 4-х по 10-е сутки – 23 чел. (33,8 %), позднее поступление наблюдалось у 22 больных

3) gender and age: men make up the majority of patients with focal forms. Mortality is higher in individuals over 50 years of age [13, 15, 18–20].

4. Comorbidities and immune status:

1) vaccination refusal: 100% of deaths in 2024 were registered in unvaccinated individuals. Vaccination coverage in endemic areas remains low [15];

2) immunodeficiency conditions: HIV infection, oncological diseases, medications with immunosuppressants. In patients with HIV infection, focal forms of TBE occur with a mortality rate of >30% [20];

3) chronic somatic diseases: diabetes mellitus, hypertension, obesity, coronary artery disease [13, 19].

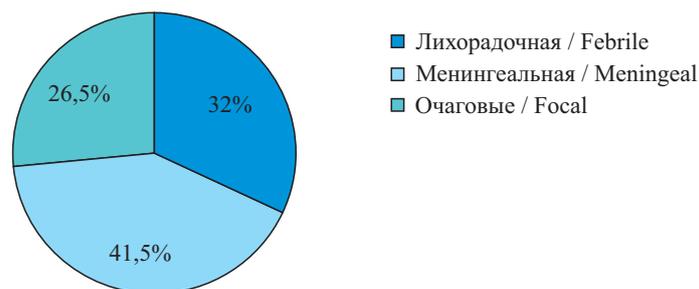
## AIM OF THE RESEARCH

To analyze cases of TBE in patients hospitalized in Novosibirsk City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1 (CIDCH) and to establish factors influencing the form of the disease and its severity in unvaccinated patients, as well as predictors of the early prognosis of unfavorable severe TBE.

## MATERIALS AND METHODS

In the 2024 epidemic season, 68 people were hospitalized with TBE in the CIDCH, including 22 people (32%) with the febrile form, 28 (41,5%) – with the meningeal form, and 18 (26.5%) – with focal forms (Fig. 1).

Men accounted for 60,3%, women – 39,7%. In the first 3 days of the disease, 23 patients (33,8%) were admitted, from the 4<sup>th</sup> to the 10<sup>th</sup> day – 23 patients (33,8%), late admission was observed in 22 patients (32,4%). The diagnosis of TBE in all patients was verified by the detection of IgM and IgG antibodies to the TBE virus. The results of a complete blood count (CBC), biochemistry for inflammatory markers – C-reactive protein (CRP) and ferritin were analyzed in all patients. In patients with CNS involvement, as well as with the febrile form and meningeal signs, cerebrospinal fluid parameters were analyzed. The level of blood and cerebrospinal fluid IL-6 was determined. Detection of anti-TBE virus IgM and IgG, as well as CRP, blood ferritin, serum and cerebrospinal fluid IL-6 values was carried out by solid-phase enzyme immunoassay using the reagent kits “VectoVKE-IgM”, “VectoVKE-IgG”, “CRP-IFA-BEST highly sensitive”, “Ferritin-IFA-BEST”, “Interleukin-6-IFA-BEST” (Vector-Best, Russia) with assessment of the results on a semi-automatic “Real R” photometer (Vector-Best-Baltika, Russia). Quantification of the CBC parameters was performed on an automatic hematology analyzer Mindray 6200. Blood sampling for IL-6 measurement was carried out simultane-



**Рис. 1.** Доля различных форм клещевого энцефалита у пациентов, госпитализированных в инфекционную клиническую больницу № 1 г. Новосибирска  
**Fig. 1.** The proportion of various forms of tick-borne encephalitis in patients hospitalized in the City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

(32,4 %). Диагноз КЭ у всех пациентов верифицирован обнаружением антител класса IgM и IgG к вирусу КЭ. У всех больных проведена интерпретация общего анализа крови (ОАК), биохимических маркеров воспаления – С-реактивного белка (СРБ) и ферритина. У пациентов с поражением ЦНС, а также с лихорадочной формой при наличии менингизма анализировались показатели ликвора. Проводилось определение уровня ИЛ-6 в крови и ликворе. Выявление IgM, IgG к вирусу КЭ, исследование уровня СРБ, ферритина в крови, ИЛ-6 в сыворотке крови и ликворе проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов «ВектоВКЭ-IgM», «ВектоВКЭ-IgG», «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный», «Ферритин-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» производства компании АО «Вектор-Бест» (Россия) с оценкой результатов на полуавтоматическом вертикальном фотометре «Реал Р» (АО «Вектор-Бест-Балтика», Россия). Определение показателей ОАК выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray 6200. Забор крови для определения ИЛ-6 осуществлялся одновременно с проведением люмбальной пункции в день поступления вне зависимости от наличия или отсутствия плеоцитоза.

Дополнительно всем больным методом иммуноферментного анализа в сроки после 14 дней госпитализации проводилось обследование на КБ – в 100 % случаев был получен отрицательный результат.

Среди заболевших КЭ был 1 вакцинированный пациент с лихорадочной формой заболевания. Противоклещевой иммуноглобулин получали с профилактической целью 11 больных: 6 чел. с лихорадочной формой (27,3 %), 2 – с менингеальной (7,1 %), 3 – с очаговыми формами (16,7 %), в 1 случае заболевание закончилось летальным исходом.

ously with a lumbar puncture on the day of admission, regardless of presence / absence of pleocytosis.

Additionally, all patients were tested for Lyme borreliosis using enzyme immunoassay after 14 days of hospitalization. In 100% of cases, a negative result was obtained.

Among the patients with TBE, there was one vaccinated patient with the febrile form of the disease. Eleven patients were vaccinated with anti-tick antibodies for preventive purposes: 6 patients – with the febrile form (27,3%), 2 – with the meningeal form (7,1%), and 3 patients – with focal forms (16,7%). One patient deceased.

Statistical analysis of the data was performed in JASP (Windows 11) using the Mann-Whitney *U* test, Spearman correlation analysis, and the chi-squared test.

## RESULTS AND DISCUSSION

The average age of patients with the *febrile form* was  $48 \pm 4,2$  years, including 12 women (54,5%) and 10 men (45,5%). Seven patients (32%) were admitted within the first 3 days of illness, 7 patients (32%) – from the 3<sup>rd</sup> to the 10<sup>th</sup> day, and 8 patients (36%) – from the 11<sup>th</sup> to the 31<sup>st</sup> day.

Throughout the hospitalization time, the body temperature varied from normal to 40°C in 3 patients. In 9 patients, duration of fever did not exceed 5 days, in 3 patients it exceeded 2 weeks, with the maximum febrile period being 20 days. The most common complaints of patients were headache and asthenia (73%); less common were dizziness (32%), nausea (23%), and myalgias (13.6%).

In the CBC, leukocytosis was found in 6 patients (27,3%), and the values did not exceed  $12,7 \times 10^9/l$ . Absolute lymphopenia from 0,14 to  $1,26 \times 10^9/l$  was revealed in 8 patients (36,3%). The values of the absolute peripheral blood leukocyte and lymphocyte counts in patients with febrile TBE did not correlate with each other ( $r = 0,355, p > 0,05$ ).

Статистический анализ данных проводился в программе JASP (в Windows 11) с использованием *U* критерия Манна – Уитни, корреляционного анализа Спирмена и критерия  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных *лихорадочной формой* составил  $48 \pm 4,2$  года, среди них женщин было 12 (54,5 %), мужчин – 10 (45,5 %). Поступили в первые 3 дня болезни 7 пациентов (32 %), с 3-го по 10-й день – 7 (32 %), с 11-го по 31-й день болезни – 8 пациентов (36 %).

Температура тела варьировала от нормальной на протяжении всех дней госпитализации у 3 больных до 40 °С. У 9 больных длительность лихорадочного синдрома не превышала 5 дней; у 3 – превышала 2 нед, максимальная продолжительность лихорадочного периода составила 20 дней. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на головную боль и астенический синдром (73 %), реже беспокоили головокружение (32 %), тошнота (23 %), миалгии (13,6 %).

В ОАК лейкоцитоз выявлен у 6 больных (27,3 %) и не превышал  $12,7 \times 10^9$  /л. Абсолютная лимфопения от 0,14 до  $1,26 \times 10^9$  /л наблюдалась у 8 больных (36,3 %). Значения абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови пациентов с лихорадочной формой КЭ не коррелировали между собой ( $r = 0,355$ ,  $p > 0,05$ ).

Повышение гематокрита выше 40 % как факт токсикоэксикоза на фоне неадекватного возмещения водно-электролитных потерь в результате длительной фебрильной лихорадки выявлялось у 15 чел. (68 %). При этом также не отмечалась корреляция между показателями лейкоцитов и гематокрита в крови пациентов ( $r = 0,029$ ,  $p > 0,05$ ). Повышение СРБ обнаружено более чем у половины больных (54,5 %) и варьировало от 12,6 до 278 мг/л, не коррелируя ни с уровнем лейкоцитов в ОАК, ни со значениями гематокрита ( $p > 0,05$ ). В динамике через 7–10 дней с момента госпитализации у всех пациентов показатель СРБ нормализовался или снизился до <10 мг/л.

Средний возраст больных *менингеальной формой* составил  $50,3 \pm 5,4$  года. Среди заболевших преобладали мужчины – 17 (61 %). В первые 3 дня болезни поступили 8 чел. (28,5 %), 7 (25 %) – на 4–10-е сутки от начала заболевания и 13 больных (46,5 %) – на 11–27-е сутки.

У большинства больных (86 %) заболевание протекало с высокой лихорадкой, лишь у 4 пациентов отмечался субфебрилитет. Кратковременная лихорадка до 5 сут была у 6 больных (21,4 %),

А increase in hematocrit above 40% as a sign of toxicosis with exsiccosis due to inadequate compensation of long-term fever-induced water-electrolytic losses was detected in 15 patients (68%). Moreover, no correlation was observed between the blood leukocyte count and hematocrit in patients ( $r = 0,029$ ,  $p > 0,05$ ). An increase in CRP was found in more than half of the patients (54,5%) and ranged from 12,6 to 278 mg/l, not correlating with either the CBC leukocyte level, or with hematocrit values ( $p > 0,05$ ). In dynamics, 7–10 days after hospitalization, the CRP level normalized or decreased to <10 mg/l in all patients.

The average age of patients with the *meningeal form* was  $50,3 \pm 5,4$  years. Men predominated among those infected: 17 (61%). Eight patients (28,5%) were admitted within the first three days of illness, 7 patients (25%) – on days 4–10 from the disease onset, and 13 patients (46,5%) – on days 11–27.

Most patients (86%) experienced high fever, and only 4 patients had low fever. Short-term fever lasting up to 5 days was observed in 6 patients (21,4%), while in 11 patients (39%) it lasted for more than two weeks, with a maximum duration of up to 27 days. Headache was the most common complaint (93%); nausea (57%) and dizziness (53,5%) were more common than in the febrile form, while myalgias were rare (14,3%).

On the day of hospitalization, all patients underwent a diagnostic lumbar puncture, which revealed pleocytosis from 16 to 648 cells/ml. Lymphocytic pleocytosis was observed in 83,3% of cases. The level of pleocytosis did not depend on either the day from the disease onset, or duration of latent period ( $p > 0,05$ ). According to the CBC, leukocytosis was in 16 patients (57%), absolute lymphopenia – only in 4 patients (14,3%). No significant correlation between the absolute count of leukocytes and lymphocytes in the CBC was found ( $p > 0,05$ ).

The hematocrit level increased from 40 to 54,6% in 75% of patients. Increased CRP values were observed in 13 patients (46,4%), reaching a maximum of 46,8 mg/ml. Ferritin level was elevated in only 4 patients, and in patients with the meningeal form of TBE it did not correlate with values of CRP, leukocytosis, and pleocytosis ( $p > 0,05$ ).

*Focal forms* of TBE developed in 18 patients: 7 (38,9%) had meningoencephalitic, and 11 (61,1%) meningoencephalo-poliomyelitic form. Men predominated among these patients (14 (77,8%)). The average age was  $49,7 \pm 5,1$  years. Eight patients (47,1%) were admitted on the 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> day of illness, 9 (50%) – on the 4<sup>th</sup>–10<sup>th</sup> day, and only one (2,9%) – on the 14<sup>th</sup> day.

у 11 (39 %) она превышала две недели с максимальной длительностью до 27 дней. Наиболее часто (в 93 % случаев) пациенты жаловались на головную боль; чаще, чем при лихорадочной форме, – на тошноту (57 %), головокружение (53,5 %), редко беспокоили миалгии (14,3 %).

В день госпитализации всем пациентам проведена люмбальная пункция с диагностической целью, выявлен плеоцитоз от 16 до 648 клеток (кл.) в 1 мл. Лимфоцитарный характер плеоцитоза отмечался в 83,3 % случаях. Уровень плеоцитоза не зависел ни от дня с начала заболевания, ни от длительности инкубационного периода ( $p > 0,05$ ). В ОАК лейкоцитоз выявлен у 16 пациентов (57 %), абсолютная лимфопения – только у 4 чел. (14,3 %). Достоверной взаимосвязи абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов в ОАК не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Уровень гематокрита у 75 % больных повышался и достигал 40–54,6 %. Увеличение значений СРБ отмечалось у 13 чел. (46,4 %) – максимально до 46,8 мг/мл. Показатель ферритина оказался повышенным только у 4 чел., и его уровень у больных менингеальной формой КЭ не коррелировал со значениями СРБ, лейкоцитоза и плеоцитоза ( $p > 0,05$ ).

*Очаговые формы* КЭ развились у 18 пациентов: у 7 (38,9 %) – менингоэнцефалитическая, у 11 (61,1 %) – менингоэнцефалополиомиелитическая. Среди заболевших преобладали мужчины – 14 (77,8 %). Средний возраст составил  $49,7 \pm 5,1$  года. На 2–3-й день болезни поступили 8 чел. (47,1 %), с 4-го по 10-й день болезни – 9 (50 %), на 14-й день болезни – только один (2,9 %).

У всех пациентов наблюдался интоксикационный синдром в виде фебрильной, трудно купируемой жаропонижающими средствами лихорадки от 38,5 до 40 °С продолжительностью до 5 дней у 5 пациентов (28 %), от 6 до 10 дней – у 7 (39 %), от 11 до 15 дней – у 4 (22 %). В одном случае отмечалось двухволновое течение заболевания с коротким лихорадочным периодом (3 дня) в первую волну и возобновлением лихорадочного синдрома на 7-й день болезни продолжительностью 10 дней. В одном случае длительность лихорадки установить не удалось. Всех больных беспокоила интенсивная головная боль, 8 чел. (47 %) предъявляли жалобы на тошноту, 6 (35 %) – на рвоту, 5 (29 %) – на миалгии. В одном случае жалобы выяснить не удалось, так как больной был доставлен в состоянии неврологического дефицита.

У 14 чел. (78 %) наблюдался атаксический синдром в виде головокружения, шаткости походки,

All patients had symptoms of intoxication and high fever, slow-relieving with antipyretic drugs, from 38,5 to 40°C, lasting up to 5 days in 5 patients (28%), from 6 to 10 days – in 7 (39%), and from 11 to 15 days – in 4 (22%). In one case, a two-wave course of the disease was noted with short-term fever (3 days) during the first wave and a recurrence of fever on the 7<sup>th</sup> day lasting 10 days. In one case, duration of fever could not be determined. All patients presented complaints of severe headache, nausea – 8 people (47%), vomiting – 6 (35%), and of myalgias – 5 people (29%). In one case, the complaints could not be clarified, since the patient was admitted in a state of neurological deficit.

Fourteen patients (78%) suffered ataxia with dizziness, unsteady gait, instability in the Romberg stance, and a negative finger-to-nose test. In 7 patients (39%), limb and tongue tremor, as well as nystagmus were noted. Nine patients (50%) showed signs of disordered consciousness as confusion (Glasgow coma scale (GCS) scores of 13–14). They were transferred from the emergency room to the intensive care unit (ICU). Seven of them (39%) were presented focal symptoms during the admission, such as proximal flaccid paresis of the upper and lower extremities; lesions of cranial nerves (CNs), i.e. bulbar palsy was noted in 8 patients (44,4%), palsy of facial nerves – in 4 patients (22%), oculomotor nerves palsy – in 4 patients (22%), and drooping neck – in 5 patients (28%). Nine patients (50%) were fully conscious on admission (GCS scores of 15), but 5 of them required transfer to the ICU within the first 24 hours of hospitalization due to the progression of neurological symptoms, such as increasing cerebral edema and development of pareses and paralyses. Four patients were also transferred to the ICU on the 5–6<sup>th</sup> day of hospitalization due to a slower progression of neurological symptoms. Mechanical ventilation was used in 8 of 18 patients (44,4%), including 2 patients transferred from other hospitals. The duration of stay on mechanical ventilation ranged from 9 to 20 days, with an average of 13 days.

In one case, mechanical ventilation was used for one day due to death of the patient with a competing underlying condition: Tick-borne encephalitis, meningoencephalitic form. Acute ischemic cerebral infarction in the left middle cerebral artery. Clinically, the disease manifested with neurological symptoms such as confusion, right-sided spastic hemiparesis, pseudobulbar palsy, and facial nerve paresis. The cerebrospinal fluid analysis revealed lymphocytic pleocytosis of 117 cells/ $\mu$ l; a diagnosis confirmed by ELISA detection of IgM and IgG to the TBE virus. Intravital neuroimaging did not reveal

неустойчивости в позе Ромберга и отрицательной пальценосовой пробы, у 7 пациентов (39%) – тремор конечностей, языка, нистагм. У 9 больных (50%) наблюдались признаки нарушения сознания в виде оглушения (13–14 баллов по шкале комы Глазго – ШКГ), из приемного покоя они госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У 7 из них (39%) уже на приеме выявлена очаговая симптоматика в виде проксимальных вялых парезов верхних и нижних конечностей, поражения черепно-мозговых нервов (ЧМН) в виде бульбарного синдрома отмечены у 8 больных (44,4%), VII пары ЧМН – у 4 человек (22%), глазодвигательных нервов – у 4 (22%), симптом свислой шеи – у 5 чел. (28%). Девять больных (50%) поступили в ясном сознании (15 баллов по ШКГ), но при этом пяти из них в течение первых суток госпитализации потребовался перевод в ОРИТ в связи с прогрессированием неврологической симптоматики в виде нарастания отека мозга и появления парезов и параличей. Четверо пациентов также были переведены в ОРИТ на 5–6-е сутки госпитализации в связи с более медленным прогрессированием неврологической симптоматики. Протезирование дыхательной функции (искусственная вентиляция легких – ИВЛ) проводилось 8 больным из 18 (44,4%), из них 2 пациента доставлены на ИВЛ при переводе из других стационаров. Длительность пребывания на ИВЛ составляла от 9 до 20 дней, в среднем 13 дней.

В одном случае аппаратное дыхание осуществлялось одни сутки в связи с досуточной летальностью больного с конкурирующим основным заболеванием: «Клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма. Острый ишемический инфаркт мозга в бассейне левой средней мозговой артерии». Клинически заболевание проявлялось неврологической симптоматикой в виде оглушения, правостороннего спастического гемипареза, псевдобульбарного синдрома и пареза лицевого нерва. При исследовании ликвора выявлен лимфоцитарный плеоцитоз 117 кл./мкл, диагноз подтвержден на основании выявления методом ИФА IgM и IgG к вирусу КЭ. При нейровизуализации очаг ишемии при жизни больного не был обнаружен, указанное осложнение подтверждено патанатомически.

Длительность пребывания в ОРИТ составила у пациентов с менингоэнцефалитической формой от 2 до 9 дней (в среднем  $5,3 \pm 3,6$  дня), с менингоэнцефалополиомиелитической формой – от 7 до 49 дней (в среднем  $16,9 \pm 12,2$  дня). Летальный исход констатирован у 3 пациентов: у одной боль-

ischemic lesion, and this complication was confirmed during postmortem study.

The duration of staying in the ICU ranged from 2 to 9 days (the mean  $5,3 \pm 3,6$  days) for patients with the meningoencephalitic form, and from 7 to 49 days (the mean  $16,9 \pm 12,2$  days) for those with the meningoencephalo-poliomyelitic form. A fatal outcome was recorded in 3 patients: one 74-year-old woman with the meningoencephalitic form and 2 patients with the meningoencephalo-poliomyelitic form, aged 38 and 44, consequently. The 44-year-old patient, in addition to TBE, was diagnosed with severe novel coronavirus infection with bilateral sub-total lung damage, as well as HIV infection (stage of secondary diseases 4A, remission) amid antiretroviral therapy (ART). The 38-year-old patient presented with severe neurological symptoms, including early onset (on the 3<sup>rd</sup> day of illness during outpatient treatment) of paresis of the neck muscles, facial nerve, and upper extremities, with rapid progression. Comorbidities were recorded in 13 patients (72%) with focal forms of TBE: 3 cases of HIV infection (stage of secondary diseases), two of whom were receiving ART; 1 case of bronchial asthma; 1 case of multiple sclerosis; and the remaining patients were diagnosed with combined pathology: type 2 diabetes mellitus, varying degrees of obesity, coronary artery disease, stable effort angina, post-infarction atherosclerosis, chronic kidney disease, and hypertension. One female patient was transferred from the maternity hospital in the early postpartum period.

In the CBC, leukocytosis from  $9,5$  to  $16,4 \times 10^9/l$  was detected in 16 of 18 patients (89%). The leukocyte count did not depend on the duration of hospitalization. Absolute lymphopenia – less than  $1,3 \times 10^3/ml$  was in 6 patients (33%). The majority of patients (14 patients (77,8%)) were admitted to the hospital with clinical and laboratory signs of exsiccosis, which was confirmed by an increase in hematocrit from 40 to 49%. However, the levels of biochemical markers of inflammation (CRP over 10 mg/l, ferritin over 280 ng/ml) were elevated in only half of the patients, and reached maximum values: CRP up to 78 mg/l, ferritin up to 500 ng/ml. Moreover, no correlation was found between the concentrations of biochemical markers of inflammation and the level of leukocytosis, pleocytosis in the cerebrospinal fluid, and duration of hospitalization.

The lumbar puncture revealed pleocytosis ranging from 100 to 537 cells/ $\mu l$ , which also did not depend on the day of hospitalization. Only one patient, hospitalized on the second day of illness, had a pleocytosis of 16 cells/ $\mu l$ . Neutrophilic pleocytosis was detected in 5 cases (27,8%).

ной 74 лет с менингоэнцефалитической формой и у 2 пациентов с менингоэнцефалополиомиелитической формой 38 и 44 лет. У пациента 44 лет, помимо КЭ, диагностированы новая коронавирусная инфекция тяжелой степени с двусторонним субтотальным поражением легких, а также ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний 4А в фазе ремиссии на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ). У пациента 38 лет отмечена тяжелая неврологическая симптоматика – раннее появление (на 3-е сутки заболевания на амбулаторном этапе) парезов мышц шеи, лицевого нерва и верхних конечностей – с быстрым прогрессированием. У 13 больных (72 %) очаговыми формами КЭ зарегистрированы коморбидные заболевания: в 3 случаях – ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, двое из которых получали АРВТ; в одном случае – бронхиальная астма, в одном случае – рассеянный склероз, у остальных пациентов диагностирована сочетанная патология: сахарный диабет 2-го типа, ожирение различной степени выраженности, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, хроническая болезнь почек, гипертоническая болезнь. Одна пациентка переведена из родильного дома в раннем послеродовом периоде.

В ОАК у 16 из 18 пациентов (89 %) выявлен лейкоцитоз от  $9,5$  до  $16,4 \times 10^9/\text{л}$ . Уровень лейкоцитов не зависел от сроков госпитализации. Абсолютная лимфопения – менее  $1,3$  тыс./мл обнаружена у 6 больных (33 %). Большинство пациентов (14 чел. – 77,8 %) поступили в стационар с клинико-лабораторными признаками токсикоза, что подтверждалось повышением гематокрита с 40 до 49 %, но при этом уровень биохимических маркеров воспаления (СРБ более  $10$  мг/л, ферритин более  $280$  нг/мл) был повышен лишь у половины больных и достигал максимальных значений: СРБ – до  $78$  мг/л, ферритин – до  $500$  нг/мл. При этом не обнаружено корреляции между значениями биохимических маркеров воспаления и уровнем лейкоцитоза, плеоцитоза в ликворе и сроками госпитализации.

По результатам люмбальной пункции отмечался плеоцитоз от 100 до 537 кл./мкл, который также не зависел от дня госпитализации. Лишь у одного пациента, госпитализированного на вторые сутки заболевания, плеоцитоз составил 16 кл./мкл. В 5 случаях (27,8 %) выявлен нейтрофильный характер плеоцитоза.

При проведении ИФА на наличие антител к вирусу КЭ у 12 из 18 больных (66,6 %) с очаговыми формами отмечался отрицательный

When performing ELISA for antibodies to the TBE virus, 12 of 18 patients (66,6%) with focal forms had a negative result in the first serum sample (absence of IgG), which subsequently became positive when repeated at intervals of 7–10 days. Meanwhile, IgM was detected in the first serum in all patients. This indicates late seroconversion and may predict an unfavorable severe course of TBE.

The average hospital stay for patients with focal forms was  $22,8 \pm 11,4$  days, with a maximum of 49 days. Mortality rate in 2024 was 3,4%.

To identify early prognosis predictors, we analyzed various factors that could influence the form of the disease and its severity in unvaccinated patients.

The average age of patients with febrile, meningeal and focal forms did not differ significantly (Fig. 2).

Among patients with meningeal and focal forms, there was a predominance of men, while among patients with the febrile form – a slight predominance of women (Fig. 3).

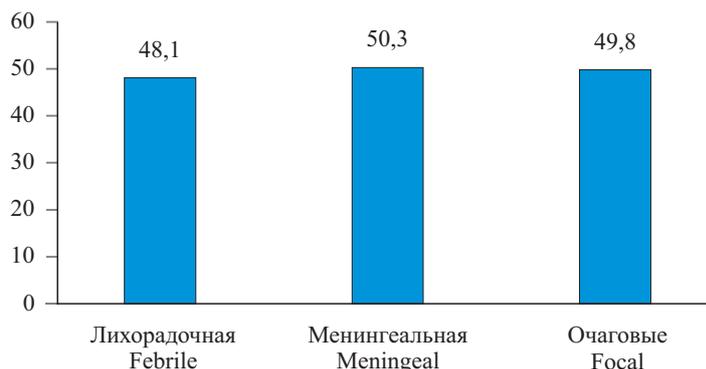
The time from the disease onset to hospital admission did not influence the disease form. The minimal time of hospital admission was in patients with focal forms ( $5 \pm 3$  days), which was significantly less than in patients with the meningeal form ( $10 \pm 8$  days,  $p = 0,025$ ).

The duration and grade of fever had significant differences in the groups of patients without and with CNS involvement, and did not differ in patients with meningeal and focal forms of TBE (Table 1).

Regarding the results of laboratory tests, significant differences in leukocyte levels in the CBC were observed only when comparing the groups of patients with the febrile form and those with CNS involvement. However, lymphopenia, hematocrit, and CRP levels did not differ significantly across all three groups (Table 2).

When analyzing the level of pleocytosis in the cerebrospinal fluid of patients with TBE, it was found that in patients with focal forms, leukocyte count was significantly higher than in patients with the meningeal form (Fig. 4).

The diagnosis of TBE was confirmed in all patients by detecting IgM antibodies using ELISA: in the first serum sample in 92,3% of cases and in 100% of cases in the second serum sample, collected 5–7 days apart. In 9 patients with the febrile form (41%) and 12 patients with focal forms (66,7%), IgG antibodies were not detected in the first serum sample. In patients with the meningeal form, IgG antibodies were not detected during the initial examination in only 2 patients (7,7%) (Fig. 5).



**Рис. 2.** Средний возраст пациентов с различными формами клещевого энцефалита  
**Fig. 2.** Average age of patients with various forms of tick-borne encephalitis

результат в первой сыворотке (отсутствие IgG), который в дальнейшем при повторном исследовании с интервалом 7–10 дней становился положительным. При этом IgM выявлялись уже в первой сыворотке у всех больных. Это свидетельствует о поздней сероконверсии и может быть предиктором неблагоприятного тяжелого течения КЭ.

Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов с очаговыми формами составила  $22,8 \pm 11,4$  дня, максимально 49 дней. Летальность в 2024 г. находилась на уровне 3,4 %.

Для обнаружения предикторов раннего прогноза нами проанализированы различные факторы, которые могли повлиять на форму заболевания и тяжесть течения у непривитых пациентов.

Средний возраст больных лихорадочной, менингеальной и очаговыми формами достоверно не различался (рис. 2).

Среди больных менингеальной и очаговыми формами отмечалось преобладание мужчин, среди пациентов с лихорадочной формой незначительно преобладали женщины (рис. 3).

Сроки поступления больных в стационар не влияли на форму заболевания. Наименьшие сроки до поступления в стационар были у пациентов с очаговыми формами ( $5 \pm 3$  дня), что достоверно меньше, чем у пациентов с менингеальной формой ( $10 \pm 8$  дней,  $p = 0,025$ ).

Длительность и высота лихорадки имели достоверные различия в группах пациентов без поражения и с поражением ЦНС и при этом не отличались у пациентов с менингеальными и очаговыми формами КЭ (табл. 1).

Что касается результатов лабораторной диагностики, то достоверность различий уровня лейкоцитов в ОАК наблюдалась только при соп-

The prevalence of late seroconversion among patients with severe forms of TBE may predict an unfavorable course of the disease. However, late seroconversion in 41% of patients with mild febrile illness may contradict this finding and requires further study in a larger sample of patients.

Significant differences in blood IL-6 levels were obtained only when comparing patients with febrile and focal forms ( $p = 0,015$ ) (Table 3, Fig. 6). However, a significant difference in cerebrospinal fluid IL-6 values was revealed in patients with febrile and meningeal, febrile and focal ( $p < 0,001$ ), and meningeal and focal forms ( $p = 0,05$ ) (Table 3, Fig. 7, 8).

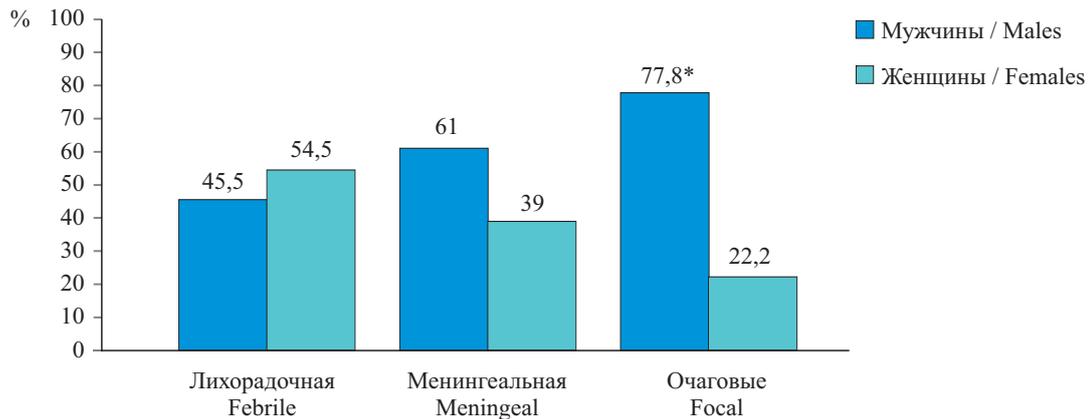
In the group of patients with focal forms, patients with a significantly elevated IL-6 level – up to 600–800 pg/ml predominated, while in most patients with the meningeal form, cerebrospinal fluid IL-6 levels ranged from 0 to 400 pg/ml. In the majority of patients with the febrile form, cerebrospinal fluid IL-6 concentrations ranged from 0–2 pg/ml.

A direct correlation was found between pleocytosis indices and the level of cerebrospinal fluid IL-6 in groups of patients with meningeal and focal forms (Fig. 9).

## CONCLUSION

The study performed allows us to draw the following conclusions:

1. The level of cerebrospinal fluid IL-6 is the most sensitive laboratory parameter reflecting the severity of neuroinflammation in TBE. Its concentration significantly increases in cases of CNS involvement (meningeal form: median 225,1 pg/ml; focal forms: median 560,4 pg/ml) compared to the febrile form (median 1,5 pg/ml) ( $p < 0,001$ ). A direct correlation was found between the IL-6 level and cerebrospinal fluid pleocytosis. High cerebrospinal fluid IL-6 levels



**Рис. 3.** Распределение больных с различными формами клещевого энцефалита по полу (\*различия между мужчинами и женщинами с лихорадочной и очаговыми формами клещевого энцефалита достоверны по критерию  $\chi^2$  при  $p = 0,04$ )

**Fig. 3.** Distribution of patients with different forms of tick-borne encephalitis by gender (\*differences between men and women with febrile and focal forms of tick-borne encephalitis are significant according to the chi-squared test at  $p = 0,04$ )

ставлении групп больных с лихорадочной формой и формами с поражением ЦНС. При этом уровень лимфопении, гематокрита, СРБ не отличался достоверно во всех трех группах (табл. 2).

При анализе уровня плеоцитоза в ликворе больных КЭ установлено, что у пациентов с очаговыми формами количество лейкоцитов было достоверно выше, чем у больных с менингеальной формой (рис. 4).

Диагноз КЭ подтвержден у всех пациентов выявлением антител класса IgM методом ИФА: уже в первой сыворотке крови в 92,3 % случаев и в 100 % – во второй сыворотке, взятой с интервалом 5–7 дней. У 9 больных лихорадочной формой (41 %) и 12 (66,7 %) очаговыми формами в первой сыворотке не определялись антитела класса IgG. У пациентов с менингеальной формой антитела класса IgG не выявлялись при первичном обследовании только у 2 пациентов (7,7 %) (рис. 5).

(>400–600 pg/ml) upon admission to hospital can serve as an early predictor of the risk of severe (focal) TBE, and requires enhanced monitoring and readiness for intensive care.

2. Late IgG seroconversion is a marker of a severe TBE course: the absence of IgG to the TBE virus (negative result) during the initial examination (first serum sample) is significantly more often associated with the development of focal forms (66,7% in the absence of IgG antibodies) and the febrile form (41% in the absence of IgG antibodies) than with the meningeal form (7,7% in the absence of IgG antibodies). Although this phenomenon also occurs in mild forms, late IgG seroconversion (especially in combination with neurological symptoms) is an important laboratory sign that increases alertness for a potentially severe course and requires repeated serological testing after 7–10 days.

3. Severe forms of TBE had the following clinical and laboratory features:

**Таблица 1.** Различия высоты и продолжительности лихорадки при различных формах КЭ  
**Table 1.** Differences in the grade and duration of fever in different forms of TBE

Формы КЭ TBE forms	Температура (интервальный размах) Temperature (interval range)	Ме темпера- туры, °С Me of tempera- ture, °С	Продолжитель- ность лихорадки (интервальный размах) Duration of fever (interval range)	Ме продол- жительности лихорадки, дней Me of duration of fever, days
Лихорадочная / Febrile	0,8	37,9	7	5
Менингеальная / Meningeal	1,05	38,8*	10	10*
Очаговые / Focal	0	39*	4,5	6,5

П р и м е ч а н и я . КЭ – клещевой энцефалит; Ме – медиана.

\* Различия достоверны при сравнении с лихорадочной формой по критерию Манна – Уитни при  $p < 0,01$ .

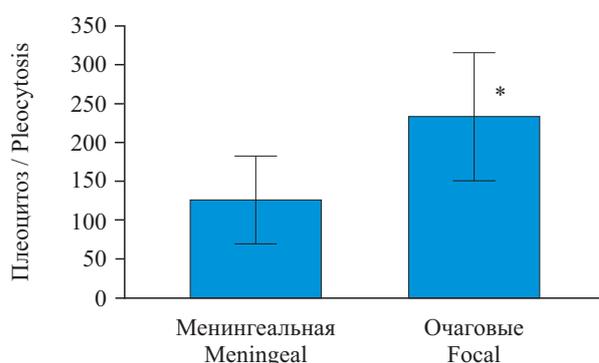
N o t e s . TBE – tick-borne encephalitis; Me – the median.

\*The differences are significant when compared with the febrile form according to the Mann-Whitney test at  $p < 0,01$ .

**Таблица 2.** Медиана лабораторных показателей при различных формах клещевого энцефалита

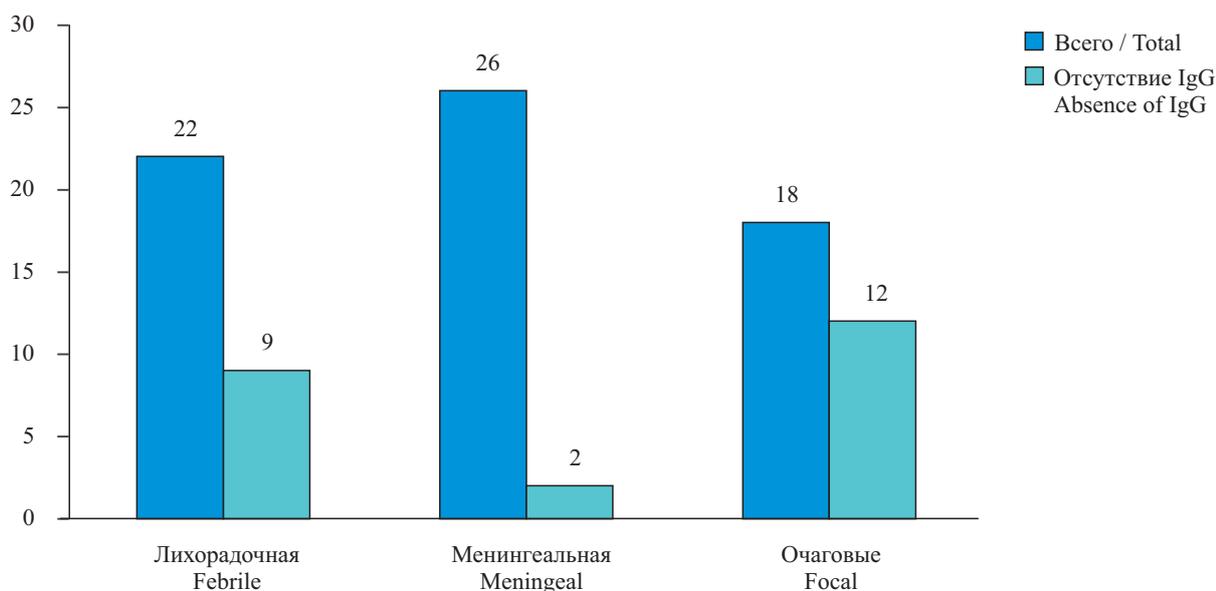
Показатели Parameters	Лихорадочная форма Febrile form	Менингеальная форма Meningeal form	Очаговые формы Focal forms
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, ×10 <sup>9</sup> /l	6,31 (3,14; 12,77)	9,76 (2,14; 15,34)*	13,08 (5,9; 16,7)*
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Lymphocytes, ×10 <sup>9</sup> /l	1,46 (0,14; 2,58)	1,79 (0,48; 4,75)	1,73 (0,49; 3,09)
Гематокрит, % Hematocrit, %	41,7 (25; 57,1)	43 (29; 54,3)	42,6 (26; 48,9)
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	15,9 (0; 278,6)	8,9 (0; 133,9)	12,8 (0; 98,5)

\*Различия достоверны при сравнении с лихорадочной формой по критерию Манна – Уитни при  $p < 0,01$ .  
The differences are significant when compared with the febrile form according to the Mann-Whitney test at  $p < 0,01$ .



**Рис. 4.** Медиана плеоцитоза у больных с менингеальной и очаговыми формами клещевого энцефалита (\*различия достоверны по критерию Манна – Уитни при  $p = 0,015$ )

**Fig. 4.** The median of pleocytosis in patients with meningeal and focal forms of tick-borne encephalitis (\*differences are significant according to the Mann-Whitney test at  $p = 0,015$ )

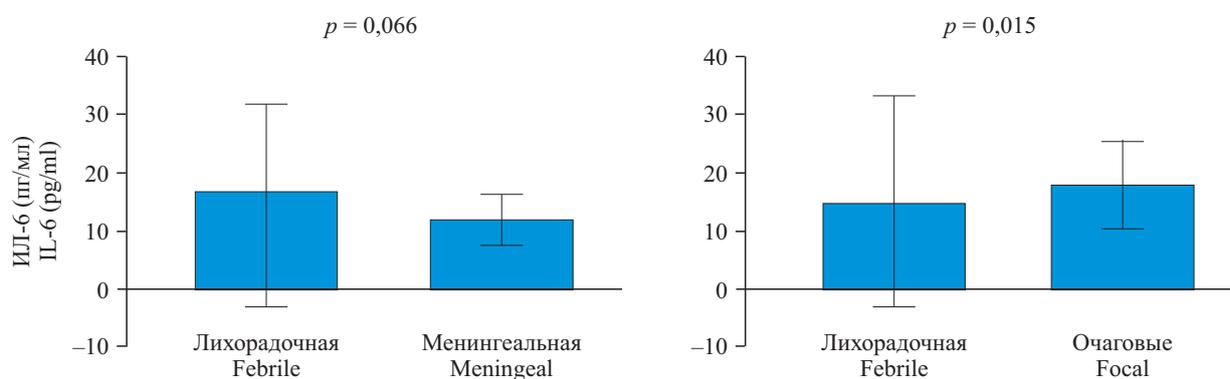
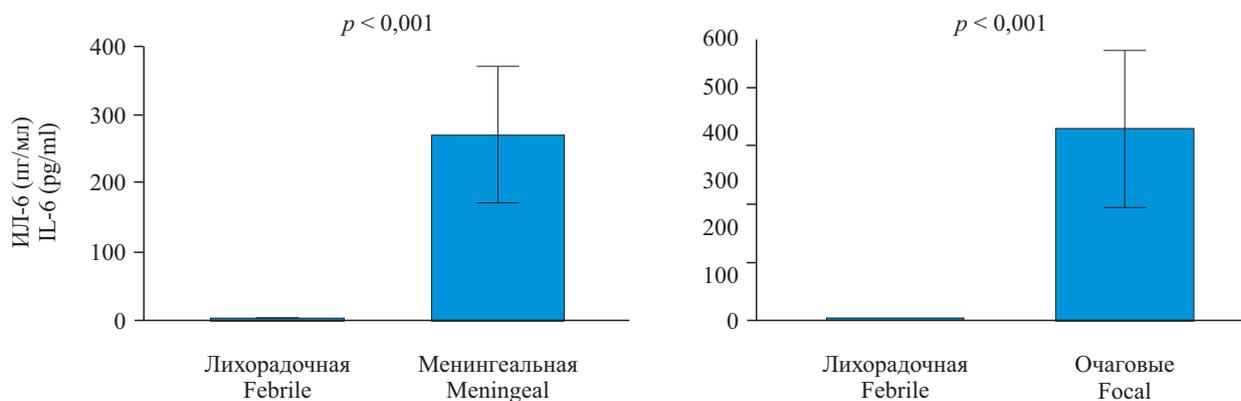


**Рис. 5.** Доля пациентов с отрицательным результатом по IgG при первичном обследовании в зависимости от разных форм клещевого энцефалита

**Fig. 5.** The proportion of negative IgG patients at the initial examination depending on different forms of tick-borne encephalitis

**Таблица 3.** Медиана уровня ИЛ-6 (пг/мл) в крови и ликворе у пациентов с различными формами клещевого энцефалита**Table 3.** The median of blood and cerebrospinal fluid IL-6 levels (pg/ml) in patients with various forms of tick-borne encephalitis

Медиана уровня ИЛ-6 Median of IL-6	Лихорадочная форма Febrile form	Менингеальная форма Meningeal form	Очаговые формы Focal forms
В крови / In the blood	2,6 (0,3; 114,9)	8,2 (0,5; 44,9)	13,2 (1,7; 55,8)*
В ликворе / In the cerebrospinal fluid	1,5 (0,6; 4,7)	225,1 (0,5; 767,9)***	560,4 (1,1; 769,8)***

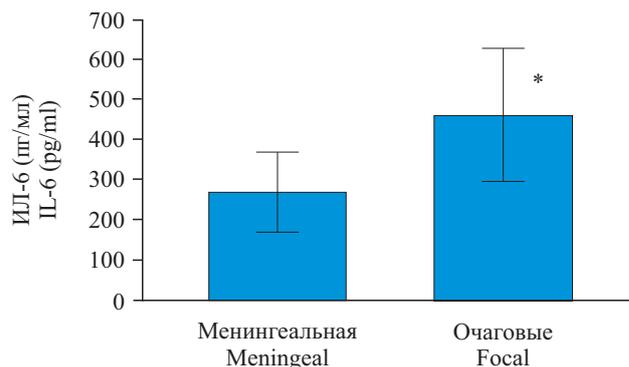
\* Различия достоверны при сравнении с лихорадочной формой по критерию Манна – Уитни при  $p = 0,015$ .The differences are significant when compared with the febrile form according to the Mann-Whitney test at  $p = 0,015$ .\*\* Различия достоверны при сравнении с лихорадочной формой по критерию Манна – Уитни при  $p < 0,001$ .The differences are significant when compared with the febrile form according to the Mann-Whitney test at  $p < 0,001$ .# Различия достоверны при сравнении менингеальной и очаговых форм по критерию Манна – Уитни при  $p = 0,05$ .The differences are significant when comparing meningeal and focal forms using the Mann-Whitney test at  $p = 0,05$ .**Рис. 6.** Уровень ИЛ-6 в крови у больных с различными формами клещевого энцефалита**Fig. 6.** Blood IL-6 levels in patients with various forms of tick-borne encephalitis**Рис. 7.** Уровень ИЛ-6 в ликворе у больных клещевым энцефалитом с поражением и без поражения ЦНС**Fig. 7.** Cerebrospinal fluid IL-6 levels in patients with tick-borne encephalitis with and without CNS involvement

Преобладание поздней сероконверсии среди пациентов с тяжелыми формами КЭ может являться предиктором неблагоприятного течения заболевания. Но в то же время поздняя сероконверсия у 41 % больных, перенесших заболевание в легкой лихорадочной форме, может опровергать данный факт и требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов.

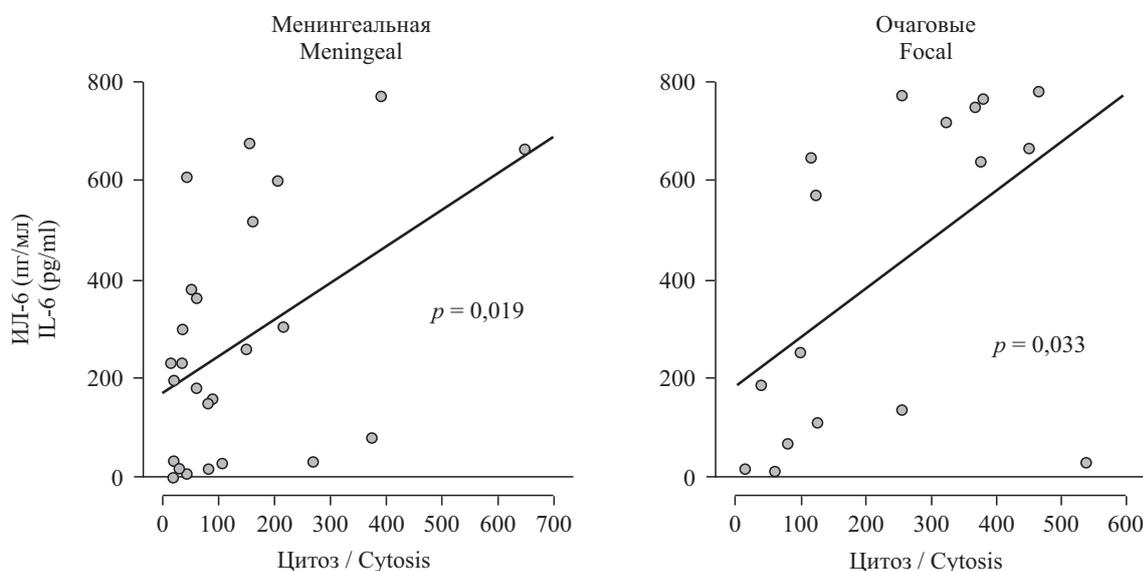
(a) focal forms of TBE were characterized by significantly higher cerebrospinal fluid pleocytosis compared to the meningeal form;

(b) fever is significantly higher and lasts longer in patients with CNS involvement (meningeal and focal forms) than in the febrile form;

(c) leukocytosis, according to CBC, is significantly higher in patients with CNS involvement (especially



**Рис. 8.** Уровень ИЛ-6 в ликворе у больных менингеальной и очаговыми формами клещевого энцефалита (\* $p = 0,05$ )  
**Fig. 8.** Cerebrospinal fluid IL-6 levels in patients with meningeal and focal forms of tick-borne encephalitis (\* $p = 0,05$ )



**Рис. 9.** Корреляция значений плеоцитоза и ИЛ-6 в ликворе у больных с менингеальной и очаговыми формами клещевого энцефалита  
**Fig. 9.** Correlations of values of pleocytosis and IL-6 in the cerebrospinal fluid in patients with meningeal and focal forms of tick-borne encephalitis

Достоверные различия уровня ИЛ-6 в крови были получены только при сравнении больных лихорадочной и очаговыми формами ( $p = 0,015$ ) (табл. 3, рис. 6). Однако выявлена значительная достоверная разница значений ИЛ-6 в ликворе у пациентов с лихорадочной и менингеальной, лихорадочной и очаговыми ( $p < 0,001$ ), а также менингеальной и очаговыми формами ( $p = 0,05$ ) (табл. 3, рис. 7, 8).

В группе больных с очаговыми формами преобладали пациенты со значительно повышенным уровнем ИЛ-6 – до 600–800 пг/мл, тогда как у большинства пациентов с менингеальной формой уровень ИЛ-6 в ликворе колебался в пределах 0–400 пг/мл. У доминирующего числа пациентов с лихорадочной формой значения ИЛ-6 в ликворе находились в диапазоне 0–2 пг/мл.

in focal forms, median  $13,08 \times 10^9/l$ ) than in the febrile form (median  $6,31 \times 10^9/l$ ) ( $p < 0,01$ ). Severe leukocytosis on admission of a patient with suspected TBE is an alarming sign that requires exclusion of focal lesions.

A predominance of men was noted among patients with focal forms (77,8%).

4. A role of routine markers is limited: parameters, frequently used to assess the severity of infections (lymphopenia, blood CRP levels, hematocrit, duration of hospitalization), did not show a significant association with the form and severity of TBE in our study; their changes are non-specific and cannot be reliable predictors of TBE outcome.

5. Vaccination is a priority. Despite the availability of vaccination in the region highly endemic for TBE (NR), coverage of the population remains sub-

Выявлена прямая корреляционная связь показателей плеоцитоза с уровнем ИЛ-6 в ликворе в группах пациентов с менингеальной и очаговыми формами (рис. 9).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Уровень ИЛ-6 в ликворе является наиболее чувствительным лабораторным показателем, отражающим тяжесть нейровоспаления при КЭ. Его концентрация достоверно повышается при поражении ЦНС (менингеальная форма: медиана 225,1 пг/мл; очаговые формы: медиана 560,4 пг/мл) по сравнению с лихорадочной формой (медиана 1,5 пг/мл) ( $p < 0,001$ ). Выявлена прямая корреляция уровня ИЛ-6 с плеоцитозом в ликворе. Высокий уровень ИЛ-6 ( $>400-600$  пг/мл) в ликворе при поступлении больных в стационар может служить ранним предиктором риска тяжелого (очагового) течения КЭ и требует усиления мониторинга и готовности к интенсивной терапии.

2. Поздняя сероконверсия IgG является маркером тяжелого течения КЭ: отсутствие антител IgG к вирусу КЭ (отрицательный результат) при первичном обследовании (первая сыворотка) достоверно чаще связано с развитием очаговых форм (66,7 % при отсутствии антител IgG) и лихорадочной формы (41 % при отсутствии антител IgG), чем с менингеальной формой (7,7 % при отсутствии антител IgG). Хотя этот феномен встречается и при легких формах, поздняя сероконверсия IgG (особенно в сочетании с неврологической симптоматикой) является важным лабораторным признаком, повышающим настороженность в отношении потенциально тяжелого течения, и требует повторного серологического контроля через 7–10 дней.

3. Тяжелые формы КЭ имели следующие клинико-лабораторные особенности:

а) очаговые формы КЭ характеризовались достоверно более высоким плеоцитозом в ликворе по сравнению с менингеальной формой;

б) лихорадка достоверно выше и продолжительнее у пациентов с поражением ЦНС (менингеальной и очаговых формах), чем при лихорадочной форме;

в) лейкоцитоз в ОАК достоверно выше у пациентов с поражением ЦНС (особенно при очаговых формах, медиана  $13,08 \times 10^9/\text{л}$ ), чем при лихорадочной форме (медиана  $6,31 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $p < 0,01$ ). Выраженный лейкоцитоз при поступлении пациента с подозрением на КЭ – тревожный признак, требующий исключения очагового поражения.

optimal (61% in 2024). All cases of severe (focal) forms of TBE and deaths have occurred in unvaccinated patients.

Key practical recommendations arising from the findings presented:

1. To introduce a measurement of cerebrospinal fluid IL-6 in patients with suspected TBE and meningeal signs for early risk of severe TBE stratification.

2. Strengthen monitoring of patients with no IgG antibodies to TBE at the initial presentation, especially in presence of neurological symptoms or high fever, with mandatory repeat serological testing after 7–10 days.

3. Consider persistent high fever and marked leukocytosis in a patient with TBE as signs requiring increased attention and excluding progression to the focal form.

4. Actively inform the population about the need for a full course of vaccination against TBE as the only reliable way to prevent severe disease and death from this infection in endemic regions.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Отмечено преобладание мужчин среди больных очаговыми формами (77,8 %).

4. Ограниченная роль рутинных маркеров: параметры, часто используемые для оценки тяжести инфекций (лимфопения, уровень СРБ в крови, гематокрит, сроки госпитализации), не показали достоверной связи с формой и тяжестью течения КЭ в данном исследовании; их изменения неспецифичны и не могут быть надежными предикторами исхода КЭ.

5. Приоритетное значение вакцинопрофилактики. Несмотря на доступность вакцинации в высокоэндемичном регионе (НСО), охват населения остается неоптимальным (61 % в 2024 г.). Все случаи тяжелых (очаговых) форм КЭ и летальные исходы зарегистрированы у непривитых пациентов.

Ключевые практические рекомендации, вытекающие из представленных выводов:

1. Внедрить исследование уровня ИЛ-6 в ликворе у пациентов с подозрением на КЭ и менингеальным синдромом для ранней стратификации риска тяжелого течения.

2. Усилить наблюдение за больными с отсутствием антител IgG к КЭ при первичном обращении, особенно при наличии неврологической

симптоматики или высокой лихорадки, с обязательным повторным серологическим исследованием через 7–10 дней.

3. Рассматривать стойкую высокую лихорадку и выраженный лейкоцитоз у пациента с КЭ как признаки, требующие повышенного внимания и исключения прогрессирования в очаговую форму.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1104 с.
2. Эволюция клещевого энцефалита (с момента открытия возбудителя по настоящее время): коллективная монография / под ред. В.В. Погодиной, А.А. Ишмухаметова. М.: ТФП, 2021. 344 с.
3. Клещевой энцефалит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. СПб., 2006. 80 с.
4. Жукова Н.Г., Команденко Н.И. Клещевой энцефалит в Томской области. Томск, 2002. 255 с.
5. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019> (дата обращения: 20.05.2025).
6. Погодина В.В., Щербинина М.С., Семенов В.А. и др. Особенности клещевого энцефалита у вакцинированных пациентов, критерии специфической лабораторной диагностики // *Инфекционные болезни*. 2020;18(4):94-104. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-94-104.
7. Казакова Ю.В. Менингеальная форма клещевого энцефалита: клинические аспекты диагностики и эффективность терапии лейкоинтерфероном: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. 149 с.
8. Погодина В.В., Щербинина М.С., Колясникова Н.М. и др. Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(6):90-97. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97.
9. Проворова В.В., Савельева М.А., Краснова Е.И. и др. Актуальные вопросы клещевых инфекций на современном этапе // *Сибирский медицинский вестник*. 2018;3:46-57.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2023 году: государственный доклад. Новосибирск, 2024. 289 с.
11. Результаты мониторинга клещевого вирусного энцефалита в Референс-центре ФКУЗ «Иркутский орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора. 30.08.2023, 29.09.2022, 05.03.2021, 08.11.2019.

4. Активно информировать население о необходимости полного курса вакцинации против КЭ как единственного надежного способа предотвращения тяжелого течения и смерти от этой инфекции в эндемичных регионах.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

1. Infectious Diseases: National Guidelines / ed. by N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. 3rd ed., revised and enlarged. (2023). Moscow: GEOTAR-Media, 1104 p. (In Russ.)
2. Evolution of Tick-borne Encephalitis (from the Discovery of the Virus to the Present): Collective Monograph / ed. by V.V. Pogodina, A.A. Ishmukhametova. (2021). Moscow, 344 p. (In Russ.)
3. Tick-borne Encephalitis in Children (Pathogenesis, Clinical features, Diagnostics, Treatment): a manual for doctors / ed. by N.V. Skripchenko. (2006). St. Petersburg, 80 p. (In Russ.)
4. Zhukova N.G., Komandenko N.I. (2002). Tick-borne Encephalitis in the Tomsk region. Tomsk, 255 p. (In Russ.)
5. On approval of sanitary rules and regulations SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases": Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 № 4. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019> (accessed 20.05.2025).
6. Pogodina V.V., Shcherbinina M.S., Semenov V.A. et al. Characteristics of tick-borne encephalitis in vaccinated patients and criteria for specific laboratory diagnostics. *Infectious Diseases*. 2020;18(4):94-104. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-94-104. (In Russ.)
7. Kazakova Yu.V. (2007). Meningeal form of tick-borne encephalitis: clinical aspects of diagnosis and the effectiveness of therapy with leukiniferon: Cand. Sci. (Med.) thesis. Novosibirsk, 149 p. (In Russ.)
8. Pogodina V.V., Shcherbinina M.S., Kolyasnikova N.M. et al. Characteristics of morbidity of the tick-borne encephalitis in vaccinated. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(6):90-97. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97. (In Russ.)
9. Provorova V.V., Savelyeva M.A., Krasnova E.I. et al. Topical issues of tick-borne infections at the present stage. *Sibirskij Medicinskij Vestnik*. 2018;3:46-57. (In Russ.)
10. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Novosibirsk region in 2023: state report. (2024). Novosibirsk, 289 p.
11. Results of tick-borne encephalitis monitoring at the Reference Center of the Irkutsk Anti-plague Research Institute of Siberia and Far East. August 30, 2023, September 29, 2022, March 5, 2021, and November 8, 2019.

12. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяций вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западносибирском и Северо-западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования): дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 216 с.
13. Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Замятина Е.В. Клинические прогностические критерии очаговой формы острого клещевого энцефалита // В мире научных открытий. 2018;4(10):51-71. DOI: 10.12731/wsd-2018-4-51-71.
14. Крылова Н.В. Клеточные и молекулярные механизмы противовирусной защиты при клещевом энцефалите: дис. ... д-ра биол. наук. М., 2014.
15. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Спиридонова Э.А. и др. Клинико-лабораторные аспекты ранней диагностики менингеальной и менингоэнцефалитической форм клещевого энцефалита // Бюллетень Сибирской медицины. 2008;7(1):12-19.
16. Галунова А.Б. Клинико-нейровизуализационные особенности в оценке тяжести и исхода очаговых форм острого клещевого энцефалита: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2023. 243 с.
17. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае // Казанский медицинский журнал. 2013;94(2):211-215. DOI: 10.17816/KMJ1591.
18. Волкова Л.И., Ковтун О.П. Возрастные аспекты эпидемиологии и клиники клещевого энцефалита // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(10):61-65.
19. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Проворова В.В. Значение исходного статуса пациентов в течении клещевого энцефалита и его прогнозе // Инфекционные болезни. 2007;5(2):42-47.
20. Соколова О.В., Чашчин В.П., Попова О.Н. и др. Эпидемиологические особенности распространения клещевого вирусного энцефалита в Архангельской области // Экология человека. 2017;4:12-19. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-4-12-19.
21. Kolyasnikova N.M. (2008). Monitoring the structure of tick-borne encephalitis virus populations in the Ural, West Siberian and Northwestern regions of Russia (virological and molecular biological studies): Cand. Sci. (Med.) thesis. Moscow, 216 p. (In Russ.)
22. Ilyinskikh E.N., Ilyinskikh N.N., Zamyatina E.V. Clinical predictional criteria for encephalitic form of acute tick-borne encephalitis. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2018;4(10):51-71. DOI: 10.12731/wsd-2018-4-51-71. (In Russ.)
23. Krylova N.V. (2014). Cellular and molecular mechanisms of antiviral defense in tick-borne encephalitis: Cand. Sci. (Biol.) thesis. Moscow. (In Russ.)
24. Tolokonskaya N.P., Kazakova Yu.V., Spiridonova E.A. et al. Clinical and laboratory aspects of early diagnostics meningitis and meningoencephalitis induced by tick-borne encephalitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;7(1):12-19. (In Russ.)
25. Galunova A.B. (2023). Clinical and neuroimaging features in assessing the severity and outcome of focal forms of acute tick-borne encephalitis: Cand. Sci. (Med.) thesis. Yekaterinburg, 243 p. (In Russ.)
26. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Clinical and epidemiologic characteristics of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis mixed infections in Krasnoyarsk Kray. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(2):211-215. DOI: 10.17816/KMJ1591. (In Russ.)
27. Volkova L.I., Kovtun O.P. Age aspects of epidemiology and clinical presentations of tick-borne encephalitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;108(10):61-65. (In Russ.)
28. Tolokonskaya N.P., Kazakova Yu.V., Provorova V.V. The role of the initial status of patients in course and prognosis of tick-borne encephalitis. *Infectious Diseases*. 2007;5(2):42-47. (In Russ.)
29. Sokolova O.V., Chashchin V.P., Popova O.N. et al. Epidemiological character of tick-borne viral encephalitis extension in the Arkhangelsk Region. *Human Ecology*. 2017;4:12-19. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-4-12-19. (In Russ.)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ульянова Яна Савельевна** – канд. мед. наук, заместитель главного врача ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая инфекционная больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-2132-6048.

**Урсова Полина Дмитриевна** – врач-инфекционист ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая инфекционная больница»; ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0005-9052-6085.

**Аглетдинов Эдуард Феликсович** – д-р мед. наук, заместитель генерального директора по научной работе АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6256-2020.

**Проворова Вероника Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней

## ABOUT THE AUTHORS

**Yana S. Ulyanova** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Novosibirsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2132-6048.

**Polina D. Urusova** – Infectious Disease Physician, Novosibirsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital; Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0005-9052-6085.

**Eduard F. Agletdinov** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director Generale for Research, Vector-Best, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6256-2020.

**Veronika V. Provorova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3475-9934.

**Elena I. Krasnova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3475-9934.

**Краснова Елена Игоревна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2625-5442.

**Кузнецова Вера Гавриловна** – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0003-3057-577X.

**Позднякова Лариса Леонидовна** – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая инфекционная больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9233-4582.

Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2625-5442.

**Vera G. Kuznetsova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0003-3057-577X.

**Larisa L. Pozdnyakova** – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Novosibirsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9233-4582.

