

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

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

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КЛЕЩЕВОЙ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ В СОЧЕТАНИИ С COVID-19

¹ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г. П. Сомова», Роспотребнадзора, 690087, Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 690002, Владивосток, Россия;

³ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН, 690022, Владивосток, Россия

*Сосуществование различных возбудителей в организме пациента – один из малоизученных и актуальных вопросов. Цель исследования – на примере случая хронической энцефалит-боррелиозной инфекции выявить связь показателей комплексной лабораторной диагностики с клиническими проявлениями микст-заболевания при последующем заражении вирусом SARS-CoV-2. У пациентки на протяжении года собраны и исследованы семь образцов сывороток крови. Для этиологической верификации возбудителей КЭ, ИКБ, COVID-19 использованы методы ИФА и ПЦР диагностики. Диагноз ИКБ пациентке выставлен на основании выявления антител IgG к боррелиям через 5 мес от начала заболевания, так как укуса клеща она отрицала. В клинической картине имел место суставной синдром и мигрирующая эритема. Позже, обнаружены в крови антитела IgG к ВКЭ. Антитела IgM к боррелиям не выявлялись. Об обострении ИКБ можно было судить по клиническим проявлениям этого заболевания и росту титра специфических IgG антител. Особенностью этого случая явилось то, что во время обострения ИКБ произошло заражение вирусом SARS-CoV-2. Назначено лечение (умифеновир, гидроксихлорохин, азитромицин, цефтриаксон), которое повлияло на улучшение состояния по основному заболеванию, стали меньше боли в суставах, снизился уровень IgG к боррелиям. В этот период появились серологические маркеры ВКЭ: антиген, антитела IgM, стал нарастать титр антител IgG. Вероятнее всего этому способствовало переключение иммунной системы на вирус SARS-CoV-2, с одновременным подавлением боррелий антибиотиками и назначение гидроксихлорохина, обладающего иммунодепрессивным действием. Несмотря на активацию вируса клинических проявлений КЭ у больной не наблюдалось, что может быть связано с заражением слабовирулентным штаммом ВКЭ. Дальнейшее течение клещевых инфекций выявило доминирующее влияние *B. burgdorferi* по отношению к ВКЭ. Лабораторные исследования показали, что подавление активности боррелиозного процесса этиотропным лечением впоследствии приводило к активации персистирующего вируса КЭ.*

Ключевые слова: микст-инфекция; иксодовый клещевой боррелиоз; клещевой энцефалит; COVID-19; ИФА; IgM; IgG; антиген к ВКЭ.

Для цитирования: Шутикова А. Л., Леонова Г. Н., Попов А. Ф., Щелканов М. Ю. Клинико-диагностические проявления клещевой микст-инфекции в сочетании с COVID-19. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (11): 689-694. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-11-689-694>

Для корреспонденции: Шутикова Анна Леонидовна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. природно-очаговых трансмиссивных инфекций; e-mail: shutikova79@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы № 0545-2019-0007 государственного задания НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Роспотребнадзора и гранта РФФИ 20-04-60212 «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавирусов в экосистемах Дальнего Востока».

Поступила 02.06.2021

Принята к печати 25.06.2021

Опубликовано 29.11.2021

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

CLINICAL AND DIAGNOSTIC MANIFESTATIONS OF TICK-BORNE MIXED INFECTION IN COMBINATION WITH COVID-19

¹Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 690087, Vladivostok, Russia;

²Pacific state medical university of the Russian Ministry of Health 690002, Vladivostok, Russia;

³Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, 690022, Vladivostok, Russia

The coexistence of various pathogens inside the patient's body is one of the poorly studied and current issues. The aim of the study is to identify the relationship between the indicators of complex laboratory diagnostics and the clinical manifestations of a mixed disease during subsequent infection with the SARS-CoV-2 virus using the example of a case of chronic encephalitis-borreliosis infection. Seven blood serum samples were collected from the patient over the course of a year. For the etiological verification of the causative agents of TBE, Lyme disease and COVID-19, the methods of ELISA and PCR diagnostics were used. The patient was diagnosed with Lyme disease on the basis of the detection of IgG antibodies to Borrelia 5 months after the onset of the disease, since she denied the tick bite. In the clinical picture, there was an articular syndrome and erythema migrans. Later, IgG antibodies to the TBEV were found in the blood. Throughout the study, IgM antibodies to Borrelia were not detected. The exacerbation of Lyme disease could be judged by the clinical manifestations of this disease and by the growth of specific IgG antibodies. A feature of this case was that during an exacerbation of the Lyme disease, an infection with the SARS-CoV-2 virus occurred. Treatment (umifenovir, hydroxychloroquine, azithromycin, ceftriaxone) was prescribed, which improved the condition of the underlying disease, decreased joint pain, decreased IgG levels to borrelia. However, during this period, serological markers of TBEV appear: antigen, IgM antibodies, and the titer of IgG antibodies increases. Most likely, this was facilitated by the switching of the immune system to the SARS-CoV-2 virus, with the simultaneous suppression of borrelia with antibiotics and the appointment of hydroxychloroquine, which has an immunosuppressive effect. Despite the activation of the virus, clinical manifestations of TBE were not observed in the patient, which is most likely

associated with infection with a weakly virulent TBEV strain. The further course of tick-borne infections revealed the dominant influence of *B. burgdorferi* in relation to TBEV. Laboratory studies have shown that suppression of the activity of the borreliosis process by etiotropic treatment subsequently led to the activation of the persistent TBEV.

Key words: mixed infection; Lyme disease; tick-borne encephalitis; COVID-19; ELISA; IgG; IgM; TBEV antigen.

For citation: Shutikova A. L., Leonova G. N., Popov A. F., Shchelkanov M. Yu. Clinical and diagnostic manifestations of tick-borne mixed infection in combination with COVID-19. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (11): 689-694 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-11-689-694>

For correspondence: Shutikova A.L., candidate of medical sciences, researcher at the laboratory of natural focal transmissible infections; e-mail: shutikova79@mail.ru

Information about authors:

Shutikova A.L., <https://orcid.org/0000-0002-6803-0439>;
Leonova G.N., <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>;
Popov A.F., <https://orcid.org/0000-0002-5166-5569>;
Shchelkanov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>.

Acknowledgment. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) grant № 20-04-60212.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 02.06.2021
Accepted 25.06.2021
Published 29.11.2021

Введение. Широкое распространение сочетанных природных очагов клещевых инфекций, имеющих, как правило, общие ареалы, часто служит причиной инфицирования клещей одновременно несколькими патогенами. Это создаёт предпосылки к развитию микст-инфекций у человека, пострадавшего от укуса клеща [1-7]. В лесных зонах на территории РФ 5-10% клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus* заражены одновременно вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ) и боррелиями [8]. В Приморском крае практически все очаги иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) и клещевого энцефалита (КЭ) являются сопряженными [6, 9]. На большей части биотопов, обследованных нами в 2019 г, в иксодовых клещах, присосавшихся к людям, выявлены высокие показатели заражённости боррелиями (до 35%) и низкие – вирусом КЭ (1,8%). В общей структуре заражённых клещей показатели микст-инфицирования этими возбудителями отмечены в 2,2% случаев [10]. При этом заболеваемость ИКБ и КЭ на территории Приморского края составила 8,0 и 1,0 на 100 тыс. населения, соответственно. В структуре клинических проявлений КЭ преобладала лихорадочная форма до 50%, которая в 5,5% случаев вызвана микст-инфекцией (КЭ+ИКБ) [11].

Анализируя особенности течения КЭ в Приморском крае за последнее десятилетие, необходимо отметить, что наряду с крайне тяжёлыми формами заболевания всё чаще стали встречаться случаи с лихорадочной, стертой и бессимптомной формами инфекции [9,12]. Это может свидетельствовать о заражении людей либо субпороговой дозой ВКЭ [13], либо – низковирулентными штаммами возбудителя [14]. Инаппарантное течение инфекционного процесса затрудняет раннюю диагностику КЭ, что может способствовать длительной персистенции не верифицированного вируса в организме пациента. С таким течением КЭ при микст-инфекции (КЭ+ИКБ) доминируют клинические признаки ИКБ [15, 16], препятствуя диагностике смешанной инфекции. Этим пациентам, как правило, ставят диагноз клещевой боррелиоз, а диагноз смешанной энцефалит-боррелиозной инфекции чаще всего упускается.

В конце 2019 г. вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) [17] преодолел межвидовой барьер и впервые за весь период

изучения коронавируса [18] проник в человеческую популяцию, подтвердив прогнозы о пандемическом потенциале этих вирусов [19-21]. Современная пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019), этиологически связанного с вирусом SARS-CoV-2 [17, 22], свидетельствует о том, что этот вирус станет постоянным участником структуры ОРВИ человека в ближайшее время. Тяжёлые формы COVID-19 связаны с развитием системной воспалительной реакции, цитокинового шторма, гиперкоагуляции, нарушения доставки и потребления кислорода, что приводит к полиорганной недостаточности [17, 23-25]. Указанные патологические проявления особенно значимы для больных с сопутствующими хроническими инфекционными заболеваниями, так как создают предпосылки к обострению и утяжелению течения этих инфекций [26, 27].

Своевременная диагностика и дальнейшее наблюдение за людьми с сочетанной инфекционной патологией приобретает важное практическое значение, поскольку сосуществование различных возбудителей внутри организма пациента – один из малоизученных и актуальных в настоящее время вопросов.

Цель исследования – на примере случая хронической энцефалит-боррелиозной инфекции выявить связь показателей комплексной лабораторной диагностики с клиническими проявлениями микст-заболевания при последующем заражении вирусом SARS-Cov-2.

Материал и методы. У пациентки с диагнозом клещевой боррелиоз, диссеминированная форма на протяжении одного года собраны семь образцов сывороток крови, которые хранили при температуре -20 °С. В последующем проведены комплексные исследования одновременно всех сывороток. Антиген ВКЭ определяли методом ИФА с использованием набора «ВектоВКЭ-антиген» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) согласно инструкции производителя тест-системы. Присутствие в сыворотках крови специфических антител IgM и IgG против возбудителей КЭ, ИКБ, COVID-19 выявляли с помощью наборов для ИФА – «ВектоВКЭ-IgM», «ВектоВКЭ-IgG», «ЛаймБест-IgM», «ЛаймБест-IgG», «SARS-Cov-2-IgM-ИФА-Бест», «SARS-Cov-2-IgG-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Уровень антигемии и сывороточных антител оценивали по показателю K_n (отношение оптической плотности исследуемой пробы к оптической плотности критической пробы).

На наличие генетических маркёров ВКЭ, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis* / *Ehrlichia muris*, *Rickettsia sibirica* / *Rickettsia heilongjiangensis*, *Borrelia miyamotoi* материал исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием наборов «АмплиСенс ВКЭ, *B. burgdorferi s.l.*, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis* / *E. muris-FL*» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва), «РеалБест ДНК *R. Sibirica* / *R. heilongjiangensis*, ДНК *B. miyamotoi*» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск) согласно инструкции производителей. Исследования проводили на амплификаторе с флуоресцентной детекцией «ROTOR-GENE Q» (QIAGEN, Германия).

Результаты и обсуждение. Из анамнеза пациентки К., 60-ти лет, известно, что в сентябре 2019 г. она отдыхала на даче в пригороде г. Артём Приморского края, после чего заметила появление на голени правой нижней конечности ярко-розового пятна с лёгким шелушением по окружности. Укус клеща пациентка отрицала. С этой симптоматикой она обратилась к врачу дерматологу, где ей назначено местное лечение (мазь тридерм). В течение последующего месяца у пациентки появилась боль в правом голеностопном суставе, что заставило её обратиться к инфекционисту и терапевту. Во время осмотра инфекционист зарегистрировал бледно-розовое продолговатое пятно диаметром 5 см с лёгким шелушением по окружности, но признаков инфекционного заболевания он не отметил. В декабре 2019 г. больная посетила ревматолога уже с жалобами на боли в области мелких суставов кистей и стоп, возникающие в покое и при нагрузке, на появление вторичных высыпаний на месте первичного пятна. Ревматолог по данным МРТ поставил диагноз: Остеоартроз, полиостеоартроз и назначил лечение (витамины и хондропротекторы). Через месяц при повторной консультации ревматолога пациенткой отмечено появление болей в области правой голени в покое и в коленных суставах при физических нагрузках, сохранялись жалобы на высыпания на правой голени и появилось новое пятно на левом бедре. С целью дополнительного обследования пациентка направлена на анализ крови на антитела к миелопероксидазе и протеиназе (антитела в пределах референсных значений) и на доплерографию сосудов нижних конечностей (без патологии) для исключения васкулитного процесса, на консультацию к дерматологу и сосудистому хирургу.

В начале февраля 2020 г. пациентка впервые сдала кровь на антитела к боррелиям (ИФА), в которой обнаружены антитела IgG. С этим результатом она обратилась к инфекционисту, врач назначил анализ крови на наличие генетических маркёров *B. burgdorferi s.l.* и *B. miyamotoi* методом ПЦР (ДНК боррелий не обнаружена). На основании полученных результатов исследования крови, наличия у больной в анамнезе суставного синдрома и мигрирующей эритемы инфекционист диагностировал клещевой боррелиоз, диссеминированная форма, подострый период и назначил этиотропное лечение (цефтриаксон 2,0 г внутривенно в течение двух недель). После курса антибиотикотерапии уровень антител IgG к боррелиям продолжил нарастать, сохранялись боли в суставах рук и ног. Больная стала отмечать появление болей в области головы (губы, надбровная область) и правого плечевого сустава. Очаговой неврологической симптоматики в этот период не зарегистрировано. Проведена комплексная рентгенография, которая выявила периартроз правого плечевого сустава, системное умеренное сужение меж-

фаланговых сочленений суставов кистей рук и признаки подагрического артроза на стопах. Рентгенография тазобедренных суставов патологии не выявила.

В начале июля 2020 г. у пациентки повысилась температура, появился сухой кашель, чувство нехватки воздуха, выраженная слабость. Она обратилась в поликлинику. При исследовании мазка из носоглотки методом ПЦР обнаружена РНК SARS-CoV-2. Пациентку госпитализировали с диагнозом коронавирусная инфекция, среднетяжёлая форма, двухсторонняя полисегментарная пневмония с площадью поражения 30% (данные компьютерной томографии). В клиническом анализе крови наблюдались нормоцитоз и увеличение СОЭ до 45 мм/час. Лимфопения свойственной для COVID-19 не выявлено. Отмечено повышение С-реактивного белка до 4 мг/л. Назначено лечение: умифеновир (по 200 мг 4 раза в день), гидроксихлорохин (800 мг в первые сутки, затем по 400 мг в сутки), азитромицин (500 мг в сутки), эноксипарин натрия (0,4 мг подкожно), цефтриаксон (2,0 г/сутки), омега-3 и амброксол. После лечения коронавирусной инфекции пациентка отметила улучшение по основному заболеванию (ИКБ), уменьшились боли в суставах, улучшилось общее самочувствие.

В середине октября у пациентки появилась боль и ограничение движения в левом плечевом суставе. В анализах крови выявлено снижение уровня антител IgG к боррелиям. В этот период впервые выявлено повышение антител IgM и IgG к ВКЭ и СОЭ до 27 мм/ч. В начале ноября у больной возобновились боли в суставах рук и ног, в анализе крови отмечено повышение показателей IgG к боррелиям. Инфекционист назначил амбулаторное лечение (цефтриаксон в течение 3 нед). После лечения наступило незначительное улучшение общего самочувствия.

Особенностью этого случая явилось то, что во время ухудшения состояния больной, связанного с клещевым боррелиозом, произошло заражение вирусом SARS-CoV-2, оказавшего влияние на дальнейшее течение болезни. Чтобы проследить динамику изменений при тройной микст-инфекции проведено комплексное лабораторное исследование одновременно всех сывороток крови этой пациентки, собранных на протяжении длительного периода времени (период наблюдения – более 1 года) (см. таблицу).

При ретроспективном анализе данных отмечено, что на протяжении всего периода наблюдения IgM к боррелиям у больной не обнаружены. Об обострении ИКБ можно судить по клиническим проявлениям этого заболевания (мигрирующая эритема, суставной синдром), по росту показателей специфических IgG.

После того как был выставлен диагноз ИКБ (26.02-17.03.2020) пациентка впервые получила этиотропное лечение (назначен цефтриаксон), в результате которого в сыворотке крови появились антитела IgM к вирусу КЭ ($K_{1,2}$) на фоне высокого титра антител IgG к ВКЭ ($K_{1,2}=7,8$). Хотя симптомов характерных для КЭ в этот период больная не отмечала. Появление антител IgM свидетельствовало об активации вируса КЭ и могло быть связано с подавлением активности боррелий на фоне специфического лечения. Приём антибиотиков часто приводит к иммуносупрессии, что может являться триггером для активации латентных вирусов.

Спустя месяц наступило ухудшение состояния больной, суставной болевой синдром усилился, повысился титр специфических антител IgG к боррелиям. Именно в этот период произошло заражение SARS-CoV-2, по поводу чего проведено лечение следующими препаратами: умифе-

Динамика диагностических показателей клещевых инфекций и COVID-19 в сыворотках крови пациентки К.

Дата забора проб	Показатели ИФА, K_n					ПЦР-РВ					Показатели ИФА, K_n	
	к вирусу КЭ			к боррелиям		ДНК/РНК возбудителей клещевых инфекций					к SARS-CoV-2	
	АГ	IgM	IgG	IgM	IgG	КЭ	ИКБ/ВКЛ	МЭЧ	ГАЧ	КР	IgM	IgG
18.02.2020	н.о.	н.о.	6,9	н.о.	4,2	н.о.	н.о./н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	Н.и.	Н.и.
26.02-17.03.2020 г Диагноз: Клещевой боррелиоз, диссеминированная форма, острый период. Больная получает этиотропное лечение (цефтриаксон) / КАК(10.03.20) Нб-129г/л, эр.-3,8x10 ¹² /л, тр.- 194x10 ⁹ /л, лейкоц.-4,1x10 ⁹ /л, СОЭ-20мм/ч, СРБ-н.о.												
22.04.2020	н.о.	н.о.	8,5	н.о.	5,3	н.о.	н.о./н.и.	н.о.	н.о.	н.о.	н.и.	н.и.
05.06.2020	н.о.	1,2	7,8	н.о.	6,6	н.о.	н.о./н.и.	н.о.	н.о.	н.о.	н.и.	н.и.
08.07-22.07.2020 г Диагноз: COVID-19, среднетяжелая форма. Двухсторонняя полисегментарная пневмония с площадью поражения 30%. Больная получает лечение по поводу COVID-19 (умифеновир, гидроксихлорохин, азитромицин, цефтриаксон). КАК(09.07.20) Нб/-130г/л, эр.-3,8x10 ¹² /л, тр.- 221x10 ⁹ /л, лейкоц.-4,7x10 ⁹ /л, СОЭ-45мм/ч, СРБ-4мг/л												
15.10.2020	4,3	1,3	12,0	н.о.	2,5	н.о.	н.о./н.и.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	8,2
КАК(28.10.20) Нб-129г/л, эр.-3,88x10 ¹² /л, тр.- 189x10 ⁹ /л, лейкоц.-4,3x10 ⁹ /л, СОЭ-27мм/ч												
03.11.2020	1,9	0,9	8,2	н.о.	3,6	н.о.	н.о./н.и.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	8,1
10.11-01.12.2020 г Диагноз: Хронический клещевой боррелиоз, рецидивирующее течение. Больная получает этиотропное лечение (цефтриаксон)												
14.12.2020	2,0	н.о.	5,8	н.о.	3,4	н.и.	н.о./н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.о.	8,4
16.01.2021 г Диагноз: Микст-инфекция - клещевой боррелиоз, хроническая форма. Клещевой энцефалит, бессимптомная форма, хроническое течение.												
14.05.2021	7,1	н.о.	9,2	н.о.	1,9	н.и.	н.о./н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.о.	11,0

Примечание. КАК – клинический анализ крови; K_n – коэффициент позитивности в ИФА; АГ – антиген; н.и. – не исследовали; н.о. – не обнаружено; КЭ – клещевой энцефалит; ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз; МЭЧ – моноцитарный эрлихиоз человека; ГАЧ – гранулоцитарный анаплазмоз человека; ВКЛ – возвратная клещевая лихорадка; КР – клещевой риккетсиоз.

новир, гидроксихлорохин, азитромицин, цефтриаксон. Общее состояние больной значительно улучшилось, практически купировался суставной болевой синдром, что, вероятно всего, связано с комплексной антибиотикотерапией, являющейся этиотропной и для лечения ИКБ [28]. Через 3 мес после этого лечения зарегистрированы стабильные показатели антител IgG к SARS-CoV-2 ($K_n=8,3\pm 0,1$) и значительное снижение IgG к боррелиям (с 6,6 до 2,5).

При заражении больной SARS-CoV-2 произошла дальнейшая реактивация вируса КЭ. Об этом свидетельствовало появление антигена к вирусу КЭ и увеличение количества антител IgM (с 1,2 до 1,3) и IgG (с 7,8 до 12,0). Этому могло способствовать несколько факторов: переключение иммунного ответа на SARS-CoV-2, с одновременным подавлением активности боррелий под действием этиотропного лечения и назначение гидроксихлорохина, обладающего иммунодепрессивным действием. Для активации латентной инфекции достаточно любого внешнего или внутреннего (интеркуррентные заболевания) воздействия, которое привело бы к дисбалансу взаимоотношений возбудителей и иммунной системы. При таких условиях запускается репликация персистирующего вируса, который вступает во взаимодействие с иммунокомпетентными клетками [29]. Несмотря на активацию вируса клинических проявлений КЭ у больной не наблюдалось, что могло быть связано с инфицированием низковирулентным штаммом вируса КЭ. Такие штаммы вируса, стали доминировать в настоящее время на территории Приморского края [30].

Лабораторные исследования в дальнейшем показали, что подавление активности боррелиозного процесса этиотропным лечением (IgG к боррелиям снизились с 3,4 до 1,9) опять привело к активации персистирующего вируса КЭ (увеличение антигена к ВКЭ с 2,0 до 7,1 и антител IgG с 5,8 до 9,2). Клинических проявлений КЭ у больной не отмечено.

На примере изучаемого случая, при проведении комплексного ретроспективного анализа клинико-лаборатор-

ных данных, полученных на протяжении длительного периода времени, удалось проследить доминирующее влияние *B. burgdorferi* по отношению к ВКЭ. Ранее подобное явление описано на уровне организма специфического переносчика – клеща *I. persulcatus* [31]. Показано, что клещи, заражённые боррелиями, либо не восприимчивы к вводимому парентерально высоковирулентному штамму вируса КЭ, либо репликация вируса в их организме тормозилась [32]. Этот антагонизм находит своё отражение и в клинической практике. В клещах, снятых с пациентов с диагнозом ИКБ, в 72,2% обнаружен также ВКЭ [33]. По клиническим проявлениям случаи смешанной энцефалит-боррелиозной инфекции выявлены только у 2,4% больных, с учётом серологических данных – у 4,8%. На основании этого предположено, что заражение ВКЭ происходит в 10 раз реже, чем фактически могло бы быть (72,2% к 7,2%). На долю боррелиозной микст-инфекции, ассоциированной с клещевым энцефалитом на различных эндемичных территориях, приходится 5-40% случаев заражения [34 – 36]. Предполагают, что лиганды боррелий могут блокировать процесс проникновения вирионов через мембраны в клетки клещей [37]. Эта блокада, может осуществляться не только в кишечнике – основном месте обитания боррелий, но и в других тканях, в том числе – в гемоцитах [38]. Возможна блокада клеток слюнных желез, т. к. при заражении микст-инфицированных боррелиями и ВКЭ клещей в 93% случаев передача вируса, не происходит [33]. Несмотря на описанные трудности совместного существования этих возбудителей, сочетанное заражение людей ими все же происходит.

Подобные взаимоотношения проявляются и в сложившейся в настоящее время эпидемической ситуации COVID-19. Сочетанная циркуляция вируса гриппа и вируса SARS-CoV-2 в человеческой популяции показывает преимущество в пользу пока мало изученного нового вируса. Потенциал активности вируса гриппа уступает, случаи этой респираторной инфекции не регистрируются, что указывает на превосходство вируса SARS-CoV-2,

доминирующего в настоящее время в экологической нише респираторных инфекций. Предполагают, что в предстоящий эпидемический сезон совершенно иное значение приобретёт кампания по вакцинации против гриппа и значительный охват населения страны вакцинацией должен положительно сказаться на показателях заболеваемости не только гриппом, но и, возможно, на исходах COVID-19 [39]. По мнению ряда авторов [17,18,40] через несколько лет пандемический SARS-CoV-2 может превратиться в сезонный эпидемический компонент ОРВИ, подобно тому, как это произошло с пандемическим вариантом гриппа А (H₁N₁) pdm09 [41-44].

Восприимчивость организма к той или иной инфекции определяется совокупностью ряда факторов: патогенностью инфекционных агентов, конкуренцией между возбудителями, состоянием иммунной системы, окружающей средой. Возможность репликации вируса КЭ, обуславливающей клинические проявления инфекции, зависит от вирулентности вируса, жизнеспособности клетки-хозяина и состояния иммунной системы организма. Важное практическое значение имеет учёт и наблюдение за людьми с бессимптомной персистенцией ВКЭ, что позволяет в дальнейшем правильно оценивать эпидемиологическую обстановку, объяснять происхождение естественной иммунизации лиц, длительно проживающих на территориях природных очагов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 14, 22, 37-38, 40
см. REFERENCES)

1. Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристов В.А., Бутенко А.М., Галкина И.В., Громашевский В.Л. и др. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М.: Научно-практический центр традиционной медицины Минздрава Российской Федерации; 2001.
2. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Львов Д.Н., Киреев Д.Е., Гурьев Е.Л., Аканина Д.С. и др. Комплексный эколого-вирусологический мониторинг на территории Приморского края (2003-2006). *Вопросы вирусологии*. 2007; 52(5): 37-48.
3. Алексеев А.Н. Диагностические и клинические важные аспекты изучения смешанных клещевых инфекций. *ПЕСТ менеджмент*. 2004; (3): 10.
4. Шкарин В.В., Благоданова А.С., Чумаков М.Э. Эпидемиологические особенности сочетанных природно-очаговых инфекций. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 96(5): 43-52.
5. Рудаков Н.В., Ястребов В.К. Эволюция учения о природной очаговости болезней человека. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014; 4: 4-38.
6. Шутикова А.Л., Леонова Г.Н., Лубова В.А. Молекулярно-генетический мониторинг как основа современного эпидемиологического надзора за клещевыми инфекциями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (7): 424-9. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-424-429.
7. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика клещевых трансмиссивных инфекций человека на территориях с различной степенью риска заражения населения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (5): 30-5.
8. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Вестник РАМН*. 2001; (11): 41-5.
9. Леонова Г.Н. О нозологической однородности и эволюции клещевого энцефалита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; (3): 19-22.
10. Шутикова А.Л., Леонова Г.Н., Лубова В.А. Верификация моно- и микст-инфицированности переносчиков клещевых инфекций. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (10): 659-64. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-659-664.
11. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае в 2019 году». <http://25.rospotrebnadzor.ru/306>.
12. Леонова Г.Н. Динамика эпидемической ситуации по клещевому энцефалиту на Дальнем Востоке. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14(3): 17-22.
13. Коренберг Э.И. Молекулярно-биологические методы и изучение феномена природной очаговости болезней. *Успехи современной биологии*. 2012; 132(5): 448-62.
14. Субботин А.В., Семёнов В.А., Этенко Д.А. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Архив внутренней медицины*. 2012; (2): 35-9. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-2-35-39.
15. Амосов М.Л., Лесняк О.М., Надеждина М.В., Бардина Т.Г. Клинические проявления клещевого энцефалита при его сочетании с Лайм-боррелиозом в остром периоде. *Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций*. Ижевск; 1998: 214-5.
16. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (3): 421-45. doi: 10.15789/2220-7619-СЕС-1473.
17. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Амикин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (2): 221-46. doi: 10.15789/2220-7619-НОИ-1412.
18. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. *Лечащий врач*. 2013; (10): 49-54.
19. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; (2): 94-8.
20. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; (3): 25-9.
21. Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Гусельникова Ю.А., Кулагина Е.А., Алиев Е.Р., Агаджанян В.В. SARS-CoV-2. Маркеры воспадения. *Политравма*. 2020; (4): 35-43. doi: 10.24411/1819-1495-2020-10044.
22. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»; 2020.
23. Грибова В.В., Окунь Д.Б., Шафеева Е.А., Щеглов Б.О., Щелканов М.Ю. Облачный сервис для дифференциальной клинической диагностики острых респираторных вирусных инфекций (в том числе – связанных с особо опасными коронавирусами) методами искусственного интеллекта. *Якутский медицинский журнал*. 2020; (2): 44-7. doi: 10.25789/УМЖ.2020.70.13.
24. Львов Д.К., ред. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА; 2013.
25. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
26. Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Ханипова Л.В., Любимцева О.А., Огошкова Н.В., Антонова М.В. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы (обучающий модуль). *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2014; 9 (4): 57-81.
27. Хафизова И.Ф., Фазылов В.Х., Якупов Э.З., Матвеева, Т.В., Хакимова А.Р., Муллаянова Р.Ф. Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2013; 6 (3): 79-85.
28. Леонова Г.Н., Великов С.И. Филогенетический анализ и распространение вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа (flaviridae, flavivirus, TBEV-FE) на территории Азии. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64 (5): 250-6. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-250-256>.
29. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В. Вирус клещевого энцефалита во внутренней среде клеща переносчика: экологические аспекты. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007; (4): 100-4.
30. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Вашукова М.А., Волкова Л.И. Боррелии как вероятные антагонисты вируса клещевого энцефалита: паразитологический и клинический аспекты проблемы. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2001; (3): 3-11.
31. Лайковская Е.Э., Лесняк О.М., Волкова Л.И., Турова Е.Л., Соколова З.И., Ходыров В.Н. Микст-инфекция Лайм-боррелиоза и клещевого энцефалита. В кн.: Проблемы клещевых боррелиозов. Коренберг Э.И., ред. М.: Центр по боррелиозам; 1993: 93-8.
32. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология. М.: НИИ общей патологии и патофизиологии; 1997.
33. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации. *Вопросы вирусологии*. 2007; (5): 8-10.
34. Попова С.П., Безбородов Н.Г., Половинкина Н.А., Голуб В.П., Барышева И.В., Вознесенский С.Л. Клинико-лабораторные признаки ранних проявлений иксодового клещевого боррелиоза (Болезни Лайма). *Вестник РУДН. Медицина*. 2012; (3): 37-42.
35. Даниленко Д.А., Комиссаров А.Б., Стукова М.А., Лиознов Д.А. Быть или не быть: прогноз развития эпидемии COVID-19 в России. *Журнал инфектологии*. 2020;12(3): 6-11. doi:10.22625/2072-6732-2020-12-3-6-11.
36. Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Федякина И.Т., Баранов Н.И., Гореликов В.Н., Резник В.Я. и др. Динамика распространения пандемического гриппа А/H₁N₁sw1 на Дальнем Востоке в 2009 г. *Вопросы вирусологии*. 2010; 55 (3): 10-5.
37. Бурцева Е.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Прилипов А.Г., Альховский С.В. и др. Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010-2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова Минздрава России. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57 (1): 20-8.

MICROBIOLOGY

43. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Кужкова И.С. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H₁N₁) pdm09 в эпидсезоне 2012-2013 гг. в г. Москве. *Вопросы вирусологии*. 2013; (S1): 90-101.
44. Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Меркулова Л.Н. и др. Эпидемический сезон 2013-2014 гг. Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (10): 52-9.

REFERENCES

1. L'vov D.K., Deryabin P.G., Aristova V.A., Butenko A.M., Galkina I.V., Gromashevskiy V.L. et al. Atlas of the spread of causative agents of natural focal viral infections in the territory of the Russian Federation. Moscow: Nauchno-prakticheskiy tsentr traditsionnoy meditsiny Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2001. (in Russian)
2. Shchelkanov M.Yu., Anan'yev V.Yu., L'vov D.N., Kireyev D.Ye., Gur'yev Ye.L., Akanina D.S. Comprehensive ecological and virological monitoring in the Primorsky Territory (2003-2006). *Voprosy virusologii*. 2007; 52(5): 37-48. (in Russian)
3. Alekseyev A.N. Diagnostically and clinically important aspects of the study of mixed tick-borne infections. *PEST menedzhment*. 2004; (3): 10. (in Russian)
4. Shkarin V.V., Blagonravova A.S., Chumakov M.E. Epidemiological features of combined natural focal infections. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2017; 96(5): 43-52. (in Russian)
5. Rudakov N.V., Yastrebov V.K. The evolution of the doctrine of natural foci of human disease. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy*. 2014; 4: 4-38. (in Russian)
6. Shutikova A.L., Leonova G.N., Lubova V.A. Molecular genetic monitoring as the basis of modern epidemiological surveillance of tick-borne infections. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64 (7): 424-9. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-424-429. (in Russian)
7. Rudakov N.V., Yastrebov V.K., Rudakova S.A. Epidemiology, laboratory diagnostics and prevention of human tick-borne transmissible infections in areas with varying degrees of risk of infection of the population. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2014; (5): 30-5. (in Russian)
8. Korenberg E.I. Study and prevention of mixed infections transmitted by ixodid ticks. *Vestnik RAMN*. 2001; (11): 41-5. (in Russian)
9. Leonova G.N. About nosological homogeneity and evolution of tick-borne encephalitis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; (3): 19-22. (in Russian)
10. Shutikova A.L., Leonova G.N., Lubova V.A. Verification of mono- and mixed-infection of tick-borne infection vectors. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2020; 65 (10): 659-64. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-659-664 (in Russian)
11. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in Primorsky Krai in 2019». <http://25.rospotrebнадzor.ru/306>. (in Russian)
12. Leonova G.N. Dynamics of the tick-borne encephalitis epidemic in the Far East. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2015; 14(3): 17-22. (in Russian)
13. Korenberg E.I. Molecular biological methods and study of the phenomenon of natural focus of diseases. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2012; 132(5): 448-62. (in Russian)
14. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus. *Arch. Virol*. 2017; 162: 2211-8. doi: 10.1007/s00705-017-3309-1.
15. Subbotin A.V., Semenov V.A., Etenko D.A. The problem of modern mixed neuroinfections transmitted by ixodid ticks. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2012; (2): 35-9. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-2-35-39. (in Russian)
16. Amosov M.L., Lesnyak O.M., Nadezhkina M.V., Bardina T.G. Clinical manifestations of tick-borne encephalitis when combined with Lyme borreliosis in the acute period. *Aktual'nyye problemy prirodno-ochagovykh infektsiy. Izhevsk*. 1998; 214-5. (in Russian)
17. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleyev V.V. COVID-19: etiology, clinic, treatment. *Infektsiya i immunitet*. 2020; 10 (3): 421-45. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473. (in Russian)
18. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Amikin V.G., Maleev V.V. History of study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infektsiya i immunitet*. 2020. 10 (2): 221-46. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. (in Russian)
19. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., L'vov D.K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic danger. *Lechashchiy vrach*. 2013; (10): 49-54. (in Russian)
20. Shchelkanov M.Yu., Anan'yev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Middle East respiratory syndrome: when will a smoldering focus break out? *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; (2): 94-8. (in Russian)
21. Shchelkanov M.Yu., Anan'yev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Epidemic outbreak of Middle East respiratory syndrome in the Republic of Korea (May-July 2015): causes, dynamics, conclusions. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; (3): 25-9. (in Russian)
22. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. 2020; <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D%2D11-march-2020>.
23. Ust'yantseva I.M., Zinchenko M.A., Gusel'nikova Yu.A., Kulagina Ye.A., Aliyev Ye.R., Agadzhanyan V.V. SARS-CoV-2. Inflammation markers. *Politravma*. 2020; (4): 35-43. doi: 10.24411/1819-1495-2020-10044. (in Russian)
24. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.YU., Zabolzayev F.G. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. *Uchebno-metodicheskoye posobiye*. Moscow: FMBA Academy of Graduate Education; 2020. (in Russian)
25. Gribova V.V., Okun' D.B., Shalfeyeva Ye.A., Shcheglov B.O., Shchelkanov M.YU. Cloud service for differential clinical diagnostics of acute respiratory viral infections (including those associated with especially dangerous coronaviruses) using artificial intelligence methods. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; (2): 44-7. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.13. (in Russian)
26. L'vov D.K., ed. Viruses and viral infections of humans and animals. *Rukovodstvo po virusologii*. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)
27. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology [Pul'monologiya. Natsional'noye rukovodstvo]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)
28. Kashuba E.A., Drozdova T.G., Khanipova L.V., Lyubimtseva O.A., Ogoshkova N.V., Antonova M.V., Bel'tikova A.A. Ixodic tick-borne borreliosis (training module). *Infektsionnyye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye*. 2014; 9 (4): 57-81. (in Russian)
29. Khafizova I.F., Fazylov V.Kh., Yakupov E.Z., Matveyeva T.V., Khakimova A.R., Mullayanova R.F. Chronic form of tick-borne encephalitis: clinical features and diagnostics (literature review). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 6 (3): 79-85. (in Russian)
30. Leonova G.N., Belikov S.I. Phylogenetic analysis and spread of the tick-borne encephalitis virus of the Far Eastern subtype (flaviridae, flavivirus, TBEV-FE) in Asia. *Voprosy virusologii*. 2019; 64(5): 250-6. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-250-256>. (in Russian)
31. Alekseyev A.N., Dubinina Ye.V. Tick-borne encephalitis virus in the internal environment of a tick vector: ecological aspects. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2007; (4): 100-4. (in Russian)
32. Alekseyev A.N., Dubinina Ye.V., Vashukova M.A., Volkova L.I. Borrelia as probable antagonists of tick-borne encephalitis virus: parasitological and clinical aspects of the problem. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2001; (3): 3-11. (in Russian)
33. Laykovskaya Ye.E., Lesnyak O.M., Volkova L.I., Turova Ye.L., Sokolova Z.I., Khodyrev V.N. Mixed infection of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. In: Tick-borne borreliosis problems. Korenberg E.I., ed. Moscow: Tsentr po borreliozam; 1993: 93-8. (in Russian)
34. Kryzhanovskiy G.N., Magayeva C.B., Makarov C.B. Neuroimmunopathology. Moscow: NII obshchey patologii i patofiziologii; 1997. (in Russian)
35. Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Paksina N.D. Organization of surveillance for tick-borne viral encephalitis and measures for its prevention in the Russian Federation. *Voprosy virusologii*. 2007; (5): 8-10. (in Russian)
36. Popova S.P., Bezborodov N.G., Polovinkina N.A., Golub V.P., Barysheva I.V., Voznesenskiy S.L. Clinical and laboratory signs of early manifestations of ixodic tick-borne borreliosis (Lyme disease). *Vestnik RUDN. Meditsina*. 2012; (3): 37-42. (in Russian)
37. Alekseev A.N., Arumova E.A., Vasilieva I.S. Borrelia burgdorferi sensu lato in the female cement plug of Ixodes persulcatus ticks (Acari, Ixodidae). *Experimental and Applied Acarology*. 1995; 19: 519-22.
38. Alekseev A.N. The pathogen-vector interface: A history of paradigms. *Acarina*. 1999; 7 (2): 111-20.
39. Danilenko D.A., Komissarov A.B., Stukova M.A., Lioznov D.A. To be or not to be: a forecast of the development of the COVID-19 epidemic in Russia. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12(3): 6-11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-6-11. (in Russian)
40. Neher R.A., Dyrda R., Druelle V., Hodcroft E.B., Albert J. Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. *Swiss Med. Wkly*. 2020 Mar 16; 150:w20224. doi: 10.4414/sm.w.2020.20224.
41. Shchelkanov M.Yu., L'vov D.K., Fedyakina I.T., Baranov N.I., Gorelikov V.N., Reznik V.YA. et al. Dynamics of the spread of pandemic influenza A / H₁N₁ swl in the Far East in 2009. *Voprosy virusologii*. 2010; 55 (3): 10-5. (in Russian)
42. Burtseva Ye.I., L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Prilipov L.G., Al'khovskiy S.V. et al. Peculiarities of the social circulation of influenza viruses in the post-pandemic period of 2010-2011 based on the results of the activities of the center for ecology and epidemiology of influenza of the federal state institution research institute of virology named after D.I. Ivanovsky Ministry of Health and Social Development of Russia. *Voprosy virusologii*. 2012; 57 (1): 20-8. (in Russian)
43. Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Burtseva Ye.I., Al'khovskiy S.V., Prilipov A.G., Kuzhkova I.S. et al. Clinical and epidemiological characteristics of influenza A (H1N1) pdm09 in the epidemiological season 2012-2013 in Moscow. *Voprosy virusologii*. 2013; (S1): 90-101. (in Russian)
44. Kolobukhina L.V., Burtseva Ye.I., Shchelkanov M.Yu., Al'khovskiy S.V., Prilipov A.G., Merkulova L.N. et al. Epidemic season 2013-2014. Hospital monitoring and antiviral therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (10): 52-9. (in Russian)