

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

INTERNAL MEDICINE

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-308-326

УДК 616-037: 612.112.7:616-039:616.98:[579.834.114:578.833.29]



Научная статья | Клиническая медицина

**ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ
ДЛЯ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ
МИКСТ-ИНФЕКЦИИ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ
ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА
И КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

Е.Н. Ильинских, Е.Н. Филатова, А.В. Решетова

Обоснование. Верификация диагноза микст-инфекции эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом может быть затруднена в начале заболевания из-за запоздалой сероконверсии.

Цель. Поиск предикторов гемограммы для разработки модели ранней диагностики микст-инфекции эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 21 больной микст-инфекцией эритемной формы боррелиоза и клещевого энцефалита (группа 1) и 25 пациентов с эритемной формой моноинфекции боррелиоза (группа 2), госпитализированных не позднее 7 дня заболевания. Проанализированы показатели гемограммы, лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу и индекс резистентности организма. Применялся ROC-анализ. Модель логистической регрессии разработана с помощью модулей STATISTICA 12.0.

Результаты. У больных в группе 1 по сравнению с группой 2 уровни таких показателей как лейкоцитарный индекс интоксикации, нейтрофилы были существенно повышены, а уровни индекса резистентности организма, эозинофилов, базофилов и тромбоцитов оказались, напротив, значительно снижены. Предиктором развития микст-инфекции «очень хорошего» качества

был лейкоцитарный индекс интоксикации, а «хорошее» прогностическое значение имели индекс резистентности организма, число эозинофилов, базофилов, нейтрофилов и тромбоцитов. Модель раннего прогноза микст-инфекции включала индекс резистентности организма, число эозинофилов и базофилов.

Заключение. Разработанная модель позволяет с высокой вероятностью прогнозировать микст-инфекцию эритемной формы боррелиоза с клещевым энцефалитом до лабораторной верификации диагноза.

Ключевые слова: логистическая регрессия; эритемная форма; иксодовый клещевой боррелиоз; клещевой энцефалит; микст-инфекция; гемограмма

Для цитирования. Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н., Решетова А.В. Оценка показателей гемограммы для раннего прогнозирования развития микст-инфекции эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023. Т. 15, №1. С. 308-326. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-308-326

Original article | Clinical Medicine

HEMOGRAM INDICATORS ASSESSMENT FOR EARLY PREDICTING THE MIXED INFECTION OF THE ERYTHEMA MIGRANS FORM OF LYME BORRELIOSIS AND TICK-BORNE ENCEPHALITIS

E.N. Ilyinskikh, E.N. Filatova, A.V. Reshetova

Background. It is difficult to confirm the diagnosis of the mixed infection of the erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis at the onset of the disease because of delayed seroconversion.

Purpose. Assessment of hemogram predictors to develop a model for early diagnosis of the mixed infection of the erythema form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis.

Materials and methods. The study involved 21 patients with the mixed infection of the erythema form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis (Group 1) and 25 patients with the erythema form of borreliosis mono-infection (Group 2), who were hospitalized no later than the 7th day of the disease. The hemogram parameters, the leukocyte intoxication index and the body resistance index were analyzed. ROC analysis was used. The logistic regression model was developed using STATISTICA 12.0 modules.

Results. *The Group 1 patients compared with Group 2 demonstrated significant increases in the levels of the leukocyte intoxication index, and neutrophils, but decreases in the levels of the body resistance index, eosinophils, basophils and platelets. The leukocyte intoxication index was a “very good” predictor of the mixed infection, and the body resistance index, the number of eosinophils, basophils, neutrophils and platelets in peripheral blood had a “good” predictive values. The model included the body resistance index, the number of eosinophils and basophils.*

Conclusion. *The developed model had a “very good” predictive value for the mixed infection early diagnosis of the erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis.*

Keywords: *logistic regression; erythema migrans; Lyme borreliosis; tick-borne encephalitis; mixed infection; hemogram*

For citation. *Ilyinskikh E.N., Filatova E.N., Reshetova A.V. Hemogram indicators assessment for early predicting the mixed infection of the erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2023, vol. 15, no. 1, pp. 308-326. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-308-326*

Введение

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и клещевой энцефалит (КЭ) являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями, передающимися клещами на территории Российской Федерации, которые часто протекают в виде смешанной инфекции. Несмотря на то, что в последние годы наметилась общероссийская тенденция к снижению заболеваемости ИКБ и КЭ, Томская область, как и весь Сибирский федеральный округ, на протяжении многих лет по-прежнему лидирует по уровню заболеваемости [1, 14, 17].

Показано, что в раннюю локализованную стадию эритемной формы (ЭФ) ИКБ противоборрелиозные антитела выявляются только у 20-50% больных [22]. Поэтому при постановке диагноза ЭФ ИКБ в основном приходится опираться на данные эпидемиологического анамнеза о присасывании клеща и на обнаружение мигрирующей эритемы, являющейся патогномичным симптомом, который позволяет подтвердить заболевание в отсутствие положительных результатов серологических тестов [16].

Вместе с тем, известно, что верификация диагноза микст-инфекции ЭФ ИКБ с КЭ может быть затруднена в начале заболевания вследствие того, что специфические антитела к вирусу КЭ к концу второй недели болезни выявляются только у 55-60% больных, а у остальных пациентов в диагностически значимых титрах регистрируются лишь спустя 3 недели от начала болезни [2].

Известно, что одним из эффективных подходов, позволяющих прогнозировать течение и исходы болезни является поиск предикторов и создание прогностических моделей. В проведенном ранее нами исследовании и в работах других авторов этот метод использовался для прогнозирования исходов, клинической формы или тяжести течения таких инфекций как клещевой энцефалит [6], болезнь Лайма [21], лихорадка денге [20] и новая коронавирусная инфекция COVID-19 [19].

Изменения показателей общеклинического анализа крови больных ЭФ моноинфекции ИКБ были описаны в публикациях нескольких авторов [3, 5, 11]. В тоже время, крайне мало данных об особенностях гемограммы у больных микст-инфекцией ИКБ и КЭ [8].

Цель исследования: поиск предикторов показателей общеклинического анализа крови и лейкоцитарных индексов для разработки модели ранней диагностики микст-инфекции ЭФ ИКБ с КЭ в первую неделю заболевания.

Материалы и методы

Клиническое исследование включало 46 больных моно- и микст-инфекцией ИКБ и КЭ, госпитализированных в инфекционную клинику Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) Минздрава России в период с 2009 по 2022 гг..

В исследование были включены больные, госпитализированные не позднее 7 дня от начала заболевания. Клиническая картина микст-инфекции соответствовала согласно классификации наиболее распространенному сочетанию ЭФ ранней локализованной стадии ИКБ и лихорадочной формы (ЛФ) КЭ легкой или средней степени тяжести без признаков поражения нервной системы [10]. Известно, что сочетание ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ встречается в 18% всех случаев микст-инфекции, что существенно чаще чем смешанная инфекция этой формы ИКБ с менингеальной или очаговой формами КЭ (3,1% и 1,3% соответственно) [12].

Среди 21 больного группы 1 с микст-инфекцией ЭФ ИКБ с КЭ было 13 (61,9%) мужчин и 8 (38,1%) женщин. В составе группы 2 с моноинфекцией ЭФ ИКБ было 25 больных, включая 13 (52,0%) мужчин и 12 (48,0 %) женщин. Средний возраст больных микст-инфекцией ЭФ ИКБ с КЭ был $40,7 \pm 4,0$ лет ($36,1 \pm 5,7$ лет мужчины и $48,3 \pm 4,0$ лет женщины). Средний возраст больных моноинфекцией ЭФ ИКБ составил $48,4 \pm 2,1$ лет ($45,4 \pm 2,6$ лет мужчины и $51,6 \pm 1,7$ лет женщины).

Диагноз ЭФ ИКБ у всех больных был подтвержден на основании обнаружения мигрирующей эритемы на месте присасывания клеща, а также

с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с определением IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi s. l.* Кровь на исследование бралась в динамике в день поступления пациента в стационар, спустя 21 день и через 3 мес. от момента начала заболевания с применением тест-систем АО «Вектор-Бест» («ЛаймБест-IgM» и «ЛаймБест-IgG», Россия). Исследование сыворотки крови на антиген вируса, а также на IgM и IgG к вирусу КЭ проводилось при госпитализации, а также в динамике через 10-14 дней и 21 день с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» («ВектоВКЭ-антиген», «ВектоВКЭ-IgM» и «ВектоВКЭ-IgG», Россия).

Критериями включения в исследование для групп пациентов были возраст от 20 до 65 лет, поступление в стационар в срок не позднее 7 дня от начала заболевания, мигрирующая эритема в месте присасывания клеща, обнаружение иммуноглобулинов IgM к *Borrelia burgdorferi s.l.* методом ИФА в крови пациента с инфекцией ИКБ, а также антигена вируса КЭ и иммуноглобулинов IgM к вирусу КЭ в диагностических титрах в крови больного в случае микст-инфекции ИКБ и КЭ.

Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, беременность или лактация, сопутствующие инфекции (острый и хронический описторхоз, хронические вирусные гепатиты В и С, туберкулез и т.д.), а также онкологическая, аутоиммунная патология или тяжелое течение сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета и др.). Диагноз хронического или острого описторхоза был исключен на основе негативных результатов копроовоскопических исследований, ИФА анализов специфических иммуноглобулинов IgM и IgG к антигенам *Opisthorchis felineus* в сыворотке крови, а также базируясь на отсутствии биохимических и ультрасонографических признаков холангиохолецистита и эпидемиологических данных о регулярном употреблении речной рыбы.

Мы проанализировали 14 показателей общеклинического анализа крови: тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$), эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$), гемоглобин (г/л), лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$), миелоциты (%), юные (%), палочкоядерные нейтрофилы (%), сегментоядерные нейтрофилы (%), эозинофилы (%), базофилы (%), плазматические клетки (%), лимфоциты (%), моноциты (%) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч). Кроме того, для оценки реакции лейкоцитов на эндогенную интоксикацию рассчитывали лейкоцитарные индексы: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу и индекс резистентности организма (ИРО) [13, 15]. Известно, что нормативная величина ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу варьирует от 0,62 до 1,6 усл. ед. [13,

15]. Интервалы значений ЛИИ равные 1,9-3,7 усл. ед., 3,8-4,8 и выше 5,8 усл. ед. соответствуют легкой, средней и тяжелой степени интоксикации [13, 15]. Показатель ИРО учитывает возраст пациента, число лейкоцитов в крови и включает результат расчета ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу. Значения ИРО выше 100 усл. ед. соответствуют легкой степени интоксикации, в пределах от 50 до 100 усл. ед. говорят о средней степени тяжести заболевания, а ниже 50 усл. ед. свидетельствуют о тяжелом течении заболевания [13].

Выборка историй болезни формировалась с применением таблицы случайных чисел. Предварительно рассчитывался размер случайной выборки [9, с. 309]. Количественные данные проверяли на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения статистической значимости различий независимых выборок количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных. В противном случае использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни [9, с. 130]. Для оценки статистической значимости различий качественных переменных между группами 1 и 2 использовали непараметрический критерий значимости гипотезы «хи-квадрат» (χ^2) с поправкой Йейтса [9, с. 138]. Данные были представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95 %ДИ) или $M \pm m$, где M - выборочное среднее, а m - стандартная ошибка. Статистически значимыми считались двусторонние значения $p < 0,05$. Разработка и оценка качества моделей бинарной логистической регрессии проводилось с помощью модулей программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) [4, с. 405, 23]. Значимость коэффициентов регрессии оценивалась с использованием статистики Вальда. Оценка прогностической значимости предикторов и модели логистической регрессии в целом проводилось с помощью ROC-анализа (от англ. receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника) и вычисления AUC (от англ. area under ROC curve) – площади под ROC-кривой с использованием оптимальных порогов отсеечения COV (от англ. cut-off value) [18]. Учитывались показатели со «средним» ($AUC > 0,6$), «хорошим» ($AUC > 0,7$), «очень хорошим» ($AUC > 0,8$) и «отличным» качеством прогнозирования ($AUC > 0,9$).

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 проанализированы различия средних значений показателей общеклинического анализа крови, ИРО и ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу между группами больных микст-инфекцией ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ (группа 1) и пациентов с моноинфекцией ЭФ ИКБ (группа 2).

Таблица 1.

Результаты общеклинического анализа крови и лейкоцитарных индексов у больных микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом и у пациентов с моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза

Показатели	Группы больных		p
	Группа 1 n=21	Группа 2 n=25	
ЛИИ, усл. ед	2,39±0,39	0,84±0,11	<0,001
ИРО, усл. ед.	93,14±15,64	155,72±11,74	0,002
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,50±1,31	5,84±0,40	0,20
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,67±0,24	1,32±0,15	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	60,61±3,10	50,58±2,02	0,008
Эозинофилы, %	1,73±0,37	3,16±0,24	0,002
Базофилы, %	0,27±0,096	0,63±0,048	<0,001
Лимфоциты, %	27,08±3,34	35,25±4,16	0,070
Моноциты, %	7,62±0,74	9,00±0,85	0,11
СОЭ, мм/ч	13,95±0,92	11,36±1,49	0,16
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	210,43±10,09	264,92±10,85	<0,001

Примечание: данные представлены как $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка; ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу; ИРО – индекс резистентности организма; группа 1 – больные микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и лихорадочной формы клещевого энцефалита; группа 2 – больные моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза; n – численность групп; p – значимость различий значений показателя между группами 1 и 2.

Установлено, что уровни эритроцитов и гемоглобина, рассчитанные отдельно для мужчин и женщин, не имели статистически значимых различий между группами 1 и 2 ($p > 0,05$). Средние уровни эритроцитов у мужчин в группах 1 и 2 составили $4,73 \pm 0,061 \times 10^{12}/л$ против $4,76 \pm 0,13 \times 10^{12}/л$ при $p = 0,85$, а гемоглобина – $151,86 \pm 2,09$ г/л против $146,45 \pm 4,56$ г/л при $p = 0,20$ соответственно. Средние значения этих показателей в группах больных микст- и моноинфекцией у женщин были равны $3,38 \pm 0,19 \times 10^{12}/л$ против $4,29 \pm 0,11 \times 10^{12}/л$ при $p = 0,08$ и $122,01 \pm 5,39$ г/л против $131,42 \pm 1,55$ г/л, $p = 0,069$ соответственно.

В результате статистического анализа показано, что средние значения таких показателей как ЛИИ ($p < 0,001$), палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы ($p < 0,001$ и $p = 0,008$) у пациентов с микст-инфекцией ЭФ

ИКБ с КЭ были значительно выше, чем у больных моноинфекцией ЭФ ИКБ. Однако, больные микст-инфекцией ЭФ ИКБ с КЭ имели существенно более низкие уровни ИРО ($p=0,002$), эозинофилов ($p=0,002$), базофилов ($p<0,001$) и тромбоцитов ($p<0,001$) по сравнению с соответствующими средними значениями у больных группе 2 с моноинфекцией ЭФ ИКБ.

По данным литературы известно, что для микст-инфекцией ИКБ с КЭ характерен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз [8]. Кроме того, известно, что пациенты с ЭФ моноинфекции ИКБ в период разгара заболевания имеют статистически значимое увеличение относительного количества эозинофилов по сравнению с больными безэритемной формой (БЭФ) ИКБ, что, по-видимому, является отражением воспалительного процесса в области мигрирующей эритемы [3]. Уровни тромбоцитов у больных ЭФ моноинфекции ИКБ в начальной стадии заболевания существенно снижены, а относительное число палочкоядерных нейтрофилов, напротив, значительно повышено, по сравнению со средними значениями этих показателей в период реконвалесценции [3, 5]. Более того, в первую неделю болезни уровни ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу у больных ЭФ моноинфекции ИКБ были достоверно выше, чем у больных БЭФ ИКБ и у здорового контроля [11]. Полученные нами данные свидетельствовали о том, что только у 2 (8,0%) больных в группе с ЭФ моноинфекции ИКБ лейкоцитарные индексы ЛИИ и ИРО выходили за пределы нормальных значений, в то время как в группе с микст-инфекцией ИКБ и КЭ у 10 (47,62%) пациентов значения этих показателей соответствовали легкой или средней степени интоксикации.

В таблице 2 приведены результаты оценки качества прогноза развития микст-инфекции ЭФ ИКБ с КЭ при определенных значениях оптимальных порогов отсечения COV показателей общеклинического анализа крови, а также ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу и ИРО.

Установлено, что в начальном периоде болезни «очень хорошее» качество прогноза развития микст-инфекции ЭФ ИКБ с КЭ имел показатель ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу ($AUC=0,86$ при $COV>1,50$ усл. ед.), а «хорошее» качество прогноза имели ИРО ($AUC=0,76$ при $COV<119,0$ усл. ед.), палочкоядерные ($AUC=0,71$ при $COV>1,30\%$) и сегментоядерные ($AUC=0,70$ при $COV>57,50\%$) нейтрофилы, эозинофилы ($AUC=0,74$ при $COV<2,1\%$), базофилы ($AUC=0,78$ при $COV<0,40\%$) и тромбоциты ($AUC=0,77$ при $COV<228,0\times 10^9/л$).

Для построения модели логистической регрессии вышеперечисленные признаки были добавлены в модуль программы STATISTICA 12.0.

Таблица 2.

Информативность предикторов общеклинического анализа крови и лейкоцитарных индексов для разработки модели логистической регрессии ранней диагностики микст-инфекции эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95 % ДИ)	χ^2	AUC
	Группа 1 n=21	Группа 2 n=25			
ЛИИ, >1,50 усл. ед.	10 (47,62)	2 (8,00)	10,45 (1,95-56,07)	7,35 p=0,007	0,86
ИРО, <119,0 усл. ед.	13 (61,90)	4 (16,00)	8,53 (2,13-34,09)	8,45 p=0,004	0,76
Нейтрофилы палочкоядерные, >1,30%	17 (80,95)	10 (40,00)	6,38 (1,65-24,63)	6,29 p=0,012	0,71
Нейтрофилы сегментоядерные, >57,50%	11 (52,38)	6 (24,00)	3,48 (0,99-12,22)	3,95 p=0,046	0,70
Эозинофилы, <2,10%	12 (57,14)	6 (24,00)	4,22 (1,19-14,89)	5,26 p=0,022	0,74
Базофилы, <0,40%	15 (71,43)	5 (23,81)	8,00 (2,01-31,80)	9,55 p=0,002	0,78
Тромбоциты, <228,0×10 ⁹ /л	12 (57,14)	5 (20,00)	5,33 (1,44-19,70)	6,76 p=0,010	0,77

Примечание: n – численность групп; ОШ - отношение шансов; 95% ДИ - 95% доверительный интервал; χ^2 – критерий значимости гипотезы «хи-квадрат»; COV (от англ. cut-off value) оптимальный порог отсеечения; AUC - (от англ. area under ROC curve) площадь под ROC кривой; p - значимость различий показателя между группами 1 и 2.

В результате была создана модель, имеющая «очень хорошее» качество прогноза микст-инфекции ЭФ ИКБ с КЭ (AUC=0,87±0,010) в первую неделю болезни до получения лабораторной верификации диагноза, которая включала три переменные: ИРО (в усл. ед.), относительное количество эозинофилов (%) и базофилов (%). Константа α была равна 5,36±1,83 (p=0,003), а вычисленные коэффициенты регрессии имели следующие значения: β_1 (ИРО, усл. ед.) был равен -0,015±0,007 (p=0,034); β_2 (эозинофилы, %) составил -0,91±0,38 (p=0,018); β_3 (базофилы, %) равнялся -3,06±1,25 (p=0,014).

Прогнозируемую вероятность P(X) микст-инфекции ЭФ ИКБ и КЭ можно рассчитать помощью формулы бинарной логистической регрессии:

$$P(X) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = 5,36 + (-0,015) \times X_1 + (-0,91) \times X_2 + (-3,06) \times X_3$, e – число Эйлера $\approx 2,71828$, а X_1 , X_2 и X_3 значения переменных ИРО (усл. ед.), эозинофилы (%) и базофилы (%) соответственно. Например, если ИРО равен 119,0 усл. ед., относительное число эозинофилов составит 2,1%, а уровень базофилов – 0,4%, то прогнозируемая вероятность $P(X)$ микст-инфекции ИКБ с КЭ будет равна 0,61. Если больной имеет значения ИРО, эозинофилов и базофилов равные 100,0 усл. ед., 1,5% и 0,20% соответственно, то прогнозируемая вероятность смешанной инфекции будет очень высокой ($P(X)=0,87$).

По данным литературы, известно, что через 2 недели после начала заболевания противоборрелиозные антитела выявляются только у 21% больных ЭФ моноинфекции ИКБ и у 8,8% пациентов с микст-инфекцией ИКБ и КЭ [2]. К 21 дню болезни специфические антитела были выявлены приблизительно у 50% больных ЭФ ИКБ и у 13-19% пациентов со смешанной инфекцией ИКБ и КЭ. Спустя 1,5 мес. диагноз ЭФ моноинфекции ИКБ и микст-инфекции ИКБ и КЭ был подтвержден серологически ещё у приблизительно 25% больных. В остальных случаях диагноз ЭФ ИКБ был поставлен только на основании обнаружения патогномичного симптома – мигрирующей эритемы [2].

Одним из подходов, с помощью которого могут быть преодолены эти диагностические трудности, является поиск информативных предикторов и разработка прогностических моделей. В.Н. Skogman с соавт. [21] на основе оценки таких клинических предикторов как слабость, лихорадка, остро развившийся парез лицевого нерва, мигрирующая эритема, лимфоцитоз и плейоцитоз в спинномозговой жидкости, была разработана анкета в баллах, позволяющая определить высокий риск развития нейроборрелиоза у детей.

В период реконвалесценции ЭФ моноинфекции ИКБ «очень хорошее» и «отличное» качество прогноза исхода в хроническое течение заболевания имели такие показатели как интерлейкин (ИЛ)-8, сиаловые кислоты, α_2 -глобулины и серомукоид [7]. Наиболее информативным показателем для прогноза хронизации ЭФ ИКБ оказался уровень ИЛ-8 в сыворотке крови [7].

Вместе с тем, хотелось бы подчеркнуть, что разработанная нами модель имеет ограничения в использовании и применима только для больных с легкой и средней степенью тяжести микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ без признаков поражения нервной системы, а также не может быть исполь-

зована у детей и подростков, поскольку модель не была протестирована в этих возрастных группах.

Заключение

В результате анализа прогностической значимости показателей лейкоцитарных индексов и общеклинического анализа крови установлено, что предикторами ранней диагностики микст-инфекции ЭФ ИКБ с КЭ, имеющими «очень хороший» прогноз, является ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу ($AUC=0,86$), а «хороший» прогноз – индекс резистентности организма ($AUC=0,76$), относительное число эозинофилов ($AUC=0,74$), базофилов ($AUC=0,78$), палочкоядерных и сегментоядерных ($AUC=0,71$ и $AUC=0,70$) нейтрофилов и абсолютный уровень тромбоцитов ($AUC=0,77$) в периферической крови. На основании полученных данных разработана модель логистической регрессии с включением трех переменных: ИРО (в усл. ед.), относительное количество эозинофилов (%) и базофилов (%), позволяющая с высокой вероятностью ($AUC=0,87$) дифференцировать микст-инфекцию ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ от ЭФ моноинфекции ИКБ в первую неделю болезни до лабораторной верификации диагноза.

Заключение комитета по этике. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протоколы № 7939 от 21.10.2019 г. и № 9119/1 от 30.05.2022 г.).

Conclusion of the ethics committee. The study was approved by the local ethics committee of the Siberian State Medical University (protocols No. 7939 dated October 21, 2019 and No. 9119/1 dated May 30, 2022).

Информированное согласие. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов, участвовавших в исследовании, в соответствии с принципами положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Informed consent. Written informed consent was obtained from all patients participating in the study, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest information. The authors declare that there is no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20010, <https://rscf.ru/project/22-15-20010/> и средств Администрации Томской области

Sponsorship information. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 22-15-20010, <https://rscf.ru/project/22-15-20010/> and the Tomsk Region Administration.

Список литературы

1. Анализ эпидемиологической ситуации по клещевому энцефалиту и иксодовому клещевому боррелиозу в Томской области / Полторацкая Н.В., Полторацкая Т.Н., Панкина Т.М., Шихин А.В., Сизова Н.Н., Дейнеко О.Ю. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2021. № 1. С. 9-15. <https://doi.org/10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15>
2. Андропова Н.В., Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Специфический иммунный ответ и некоторые отдаленные результаты при остром течении иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 100, № 1. С. 54-57.
3. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Анализ клинико-эпидемиологических, лабораторных показателей и цитокинового статуса у пациентов с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза // Инфекционные болезни. 2018. Т. 16, № 2. С. 34-42. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-2-34-42>.
4. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA® – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows®. М.: Информационно-издательский дом «Филинъ», 1998. 608 с.
5. Иксодовый клещевой боррелиоз: клинико-лабораторные особенности / Мурзабаева Р.Т., Шарифуллина Л.Д., Мавзютов А.Р., Гильманов А.Ж., Валишин Д.А., Мавзютова Г.А. // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63, № 11. С. 711-716. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716>
6. Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Замятина Е.В. Клинические прогностические критерии очаговой формы острого клещевого энцефалита // В мире научных открытий. 2018. Т. 10, № 4. С. 51-71. <https://doi.org/10.12731/wsd-2018-4-51-71>
7. Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов / Миноранская Н.С., Сарап П.В., Андропова Н.В., Миноранская Е.И. // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 3. С. 378-385. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1337>

8. Клиническая характеристика клещевого энцефалита при его сочетании с Лайм-боррелиозом / Амосов М.Л., Лесняк О.М., Образцова, Мельников В.Г., Бардина Т.Г., Андреева Е.А. // Вопросы вирусологии. 2000. Т. 45, № 3. С. 25-28.
9. Лакин Г.Ф. Биометрия: учебное пособие. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
10. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов / Бондаренко А.Л., Зыкова И.В., Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г., Нехорошкина Е.Л. // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9, № 4. С. 54-63.
11. Миноранская Н.С. Клиническое течение и адаптационные реакции при остром течении иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае // Инфекционные болезни. 2014. Т. 12, № 1. С. 39-44.
12. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94, № 2. С. 211-215. <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/1591/1208> (дата обращения: 25.06.2022)
13. Мордык А.В., Батищева Т.Л., Пузырева Л.В. Диагностические индексы крови как критерий оценки эффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных социально сохранных больных // Поликлиника. 2015. № 2-1. С. 36-39.
14. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010-2020 гг. и прогноз на 2021 г. / Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. // Проблемы особо опасных инфекций. 2021. № 2. С. 52-61. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>
15. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 6. С. 50-53.
16. Субботин А.В., Семенов В.А., Этенко Д.А. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами // Архив внутренней медицины. 2012. № 2 (4). С. 35-39.
17. Тимонин А.В., Широкоступ С.В. Ретроспективный анализ заболеваемости клещевым энцефалитом в Сибирском федеральном округе // Universum: медицина и фармакология. 2021. № 11(82). С. 19-20. <https://doi.org/10.32743/UniMed.2021.82.11.12408>
18. Hoo Z.H., Candlish J., Teare D. What is an ROC curve? // Emerg Med J., 2017, vol. 34, no. 6. Pp. 357-359. <https://doi.org/10.1136/emered-2017-206735>

19. Proposed scoring system for evaluating clinico-radiological severity of COVID-19 using plain chest X-ray (CXR) changes (CO X-RADS): Preliminary results / De Sanctis V., Bedair E.M.A., Soliman A.T., Nair A.P., Al Masalamani M.A., Yassin M. // *Acta Biomed.*, 2020, vol. 91, no. 4, pp. e2020172. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10664>
20. Sensitivity and specificity of a novel classifier for the early diagnosis of dengue / Tuan N.M., Nhan H.T., Chau N.V., Hung N.T., Tuan H.M., Tram T.V., Ha Nle D., Loi P., Quang H.K., Kien D.T., Hubbard S., Chau T.N., Wills B., Wolbers M., Simmons C.P. // *PLoS Negl Trop Dis.*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. e0003638. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003638>
21. Skogman B.H., Sjöwall J., Lindgren P.E. The NeBoP score – a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme neuroborreliosis in Europe // *BMC Pediatr.*, 2015, no.15, pp. 214. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0537-y>
22. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis / Leeflang M.M., Ang C.W., Berkhout J., Bijlmer H.A., Van Bortel W., Brandenburg A.H., Van Burgel N.D., Van Dam A.P., Dessau R.B., Fingerle V., Hovius J.W., Jaulhac B., Meijer B., Van Pelt W., Schellekens J.F., Spijker R., Stelma F.F., Stanek G., Verduyn-Lunel F., Zeller H., Sprong H. // *BMC Infect Dis.*, 2016, vol. 16, pp. 140. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1468-4>
23. Tolles J., Meurer W.J. Logistic Regression: relating patient characteristics to outcomes // *JAMA*, 2016, vol. 316, no. 5. pp. 533-534. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7653>

References

1. Poltoratskaya N.V., Poltoratskaya T.N., Pankina T.M., Shikhin A.V., Sizova N.N., Deyneko O.Yu. Analiz epidemiologicheskoy situatsii po kleshchevomu entsefalitu i iksodovomu kleshchevomu borreliozu v Tomskoy oblasti [Analysis of the epidemiological situation on tick-borne encephalitis and ixodid tick-borne borreliosis in the Tomsk region]. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*, 2021, no. 1, pp. 9-15. <https://doi.org/10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15>
2. Andronova N.V., Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Spetsificheskiy immunnyy otvet i nekotorye otdalennyye rezul'taty pri ostrom techenii iksodovogo kleshchevogo borrelioza i mikst-infektsii kleshchevogo entsefalita i iksodovogo kleshchevogo borrelioza [The specific immune response and some remote results in the acute course of tick-borne borreliosis and mixed-infection of tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*

- (*Irkutsk*), 2011, vol. 100, no. 1. pp. 54-57. <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/53/2011-1> (accessed June 25, 2022)
3. Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V. Analiz kliniko-epidemiologicheskikh, laboratornykh pokazateley i tsitokinovogo statusa u patsientov s eritemnoy i bezeritemnoy formami iksodovogo kleshchevogo borrelioz [Analysis of clinical-epidemiological, laboratory parameters and cytokine status in patients with erythematous and non-erythematous forms of ixodes tick borreliosis]. *Infektsionnye bolezni*, 2018, vol. 16, no. 2, pp. 34-42. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-2-34-42>
 4. Borovikov V.P., Borovikov I.P. *STATISTICA® – Statisticheskii analiz i obrabotka dannykh v srede Windows®* [STATISTICA® – Statistical analysis and data processing in the Windows® environment]. Moscow: Filin Publ., 1998, 608 p.
 5. Murzabaeva R.T., Sharifullina L.D., Mavzyutov A.R., Gil'manov A.Zh., Valishin D.A., Mavzyutova G.A. Iksodovyy kleshchevoy borrelioz: kliniko-laboratornye osobennosti [Ixodic tick-borne borreliosis: clinical and laboratory features]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2018, vol. 63, no. 11, pp. 711-716. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716>
 6. Ilyinskikh E.N., Ilyinskikh N.N., Zamyatina E.V. Klinicheskie prognosticheskie kriterii ochagovoy formy ostrogo kleshchevogo entsefalita [Clinical predictional criteria for encephalitic form of acute tick-borne encephalitis]. *In the World of Scientific Discoveries, Series A*. 2018. vol. 10. no. 4. pp. 51-71. <https://doi.org/10.12731/wsd-2018-4-51-71>
 7. Minoranskaya N.S., Sarap P.V., Andronova N.V., Minoranskaya E.I. Kliniko-laboratornye prediktory prognoza iskhodov iksodovykh kleshchevykh borreliozov [Clinical and laboratory predictors for forecasting the outcomes of ixodes tick-borne borreliosis]. *Vestnik RAMN*, 2015, vol. 70, no. 3, pp. 378–385. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1337>
 8. Amosov M.L., Lesnyak O.M., Obratsova, Mel'nikov V.G., Bardina T.G., Andreeva E.A. Klinicheskaya kharakteristika kleshchevogo entsefalita pri ego sochetanii s Laym-borreliozom [Clinical characteristics of tick-borne encephalitis in combination with Lyme borreliosis]. *Problems of Virology*, 2000, vol. 45, no. 3, pp. 25-28.
 9. Lakin G.F. *Biometriya: uchebnoe posobie* [Biometrics: study guide]. Moscow: Vysshaya shkola Publ., 1990, 352 p.
 10. Bondarenko A.L., Zykova I.V., Abbasova S.V., Tikhomolova E.G., Nekhoroshkina E.L. Mikst-infektsiya kleshchevogo entsefalita i iksodovykh kleshchevykh borreliozov [Mixed infection of tick-borne encephalitis and ixodes tick-borne borrelioses]. *Infektsionnye bolezni*, 2011, vol. 9, no. 4. pp. 54-63.

11. Minoranskaya N.S. Klinicheskoe techenie i adaptatsionnye reaktsii pri ostrom techenii iksodovykh kleshchevykh borreliozov v Krasnoyarskom krae [The clinical course and adaptation reactions in acute ixodes tick-borne borrelioses in the Krasnoyarsk region]. *Infektsionnye bolezni*, 2014, vol. 12, no. 1, pp. 39-44.
12. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika mikst-infektsii kleshchevogo borreliozia i kleshchevogo entsefalita v Krasnoyarskom krae [Clinical and epidemiologic characteristics of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis mixed infection in Krasnoyarsk kray]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2013, vol. 94, no. 2. pp. 211-215. <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/1591/1208> (accessed June 25, 2022)
13. Mordyk A.V., Batishcheva T.L., Puzyreva L.V. Diagnosticheskie indeksy krovi kak kriteriy otsenki effektivnosti lecheniya infil'trativnogo tuberkuleza legkikh u vpervye vyyavlennykh sotsial'no sokhrannykh bol'nykh [Diagnostic blood indices as a criterion for evaluating the efficacy of treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis in newly diagnosed socially adapted patients]. *Poliklinika*, 2015, no. 2-1, pp. 36-39.
14. Rudakova S.A., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Trankvilevsky D.V., Savel'ev D.A., Teslova O.E., Kaneshova N.E. Obzor epidemiologicheskoy situatsii po iksodovym kleshchevym borreliozam v Rossiyskoy Federatsii v 2010-2020 gg. i prognoz na 2021 g [Review of the epidemiological situation on ixodic tick-borne borreliosis in the Russian Federation in 2010-2020 and prognosis for 2021]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*, 2021, no. 2, pp. 52-61. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>
15. Ostrovskiy V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. Pokazateli krovi i leykotsitarnogo indeksa intoksikatsii v otsenke tyazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitel'nykh, gnoynykh i gnoyno-destruktyvnykh zabolevaniyakh [The parameters of blood and leukocytic intoxication index in the evaluation of the severity of inflammatory, purulent, and pyodestructive diseases]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2006, no. 6, pp. 50-53.
16. Subbotin A.V., Semenov V.A., Etenko D.A. Problema sovremennykh smeshannykh neyroinfektsiy, peredayushchikhhsya iksodovymi kleshchami [The problem of modern mixed neuroinfections transmitted by ixodid ticks]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*, 2012, no. 2 (4), pp. 35-39.
17. Timonin A.V., Shirokostup S.V. Retrospektivnyy analiz zabolevaemosti kleshchevym entsefalitom v Sibirskom federal'nom okruge [Retrospective analysis of the incidence of tick-borne encephalitis in the Siberian federal district]. *Universum: meditsina i farmakologiya*, 2021, no. 11(82), pp. 19-20. <https://doi.org/10.32743/UniMed.2021.82.11.12408>

18. Hoo Z.H., Candlish J., Teare D. What is an ROC curve? *Emerg Med J.*, 2017, vol. 34, no. 6. pp. 357-359. <https://doi.org/10.1136/emermed-2017-206735>
19. De Sanctis V., Bedair E.M.A., Soliman A.T., Nair A.P., Al Masalamani M.A., Yassin M. Proposed scoring system for evaluating clinico-radiological severity of COVID-19 using plain chest X-ray (CXR) changes (CO X-RADS): Preliminary results. *Acta Biomed.*, 2020, vol. 91, no. 4, pp. e2020172. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10664>
20. Tuan N.M., Nhan H.T., Chau N.V., Hung N.T., Tuan H.M., Tram T.V., Ha Nle D., Loi P., Quang H.K., Kien D.T., Hubbard S., Chau T.N., Wills B., Wolbers M., Simmons C.P. Sensitivity and specificity of a novel classifier for the early diagnosis of dengue. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. e0003638. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003638>
21. Skogman B.H., Sjöwall J., Lindgren P.E. The NeBoP score – a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme neuroborreliosis in Europe. *BMC Pediatr.*, 2015, no.15, pp. 214. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0537-y>
22. Leeftang M.M., Ang C.W., Berkhout J., Bijlmer H.A., Van Bortel W., Brandenburg A.H., Van Burgel N.D., Van Dam A.P., Dessau R.B., Fingerle V., Hovius J.W., Jaulhac B., Meijer B., Van Pelt W., Schellekens J.F., Spijker R., Stelma F.F., Stanek G., Verduyn-Lunel F., Zeller H., Sprong H. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.*, 2016, vol. 16, pp. 140. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1468-4>.
23. Tolles J., Meurer W.J. Logistic Regression: relating patient characteristics to outcomes. *JAMA*, 2016, vol. 316, no. 5, pp. 533-534. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7653>

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи для публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The authors contributed equally to this article.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Ильинских Екатерина Николаевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный

*медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Московский тракт, 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация
infconf2009@mail.ru*

Филатова Евгения Николаевна, аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Московский тракт, 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация
synamber@mail.ru*

Решетова Алина Васильевна, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Московский тракт, 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация
wind_of_change95@mail.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina N. Ilyinskikh, Dr. Sc. (Medicine), Docent, Professor of the Division of Infectious Diseases and Epidemiology
*Siberian State Medical University
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation
infconf2009@mail.ru
SPIN-code: 5245-5958
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7646-6905>
ResearcherID: P-1653-2016
Scopus Author ID: 6602611268*

Evgenia N. Filatova, Postgraduate student of the Division of Infectious Diseases and Epidemiology
*Siberian State Medical University
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

synamber@mail.ru

SPIN-code: 8094-3417

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9951-8632>

ResearcherID: AEQ-2635-2022

Alina V. Reshetova, Assistant of the Division of Infectious Diseases and Epidemiology

Siberian State Medical University

Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

wind_of_change95@mail.ru

SPIN-code: 2690-1166

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5195-3897>

ResearcherID: ACK-7745-2022

Поступила 02.07.2022

После рецензирования 09.08.2022

Принята 15.08.2022

Received 02.07.2022

Revised 09.08.2022

Accepted 15.08.2022