

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ БЕЗЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА И КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Е.Н. Ильинских^{1,2}, Е.Н. Филатова¹, Ю.И. Буланьков³, В.Н. Некрасов³, А.В. Решетова¹,
Е.В. Портнягина¹, С.В. Аксенов¹, О.В. Воронкова¹, Е.А. Мотлохова¹, И.Н. Ильянова¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Predictive value of complete blood count for early diagnosis of mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis

E.N. Ilyinskikh^{1,2}, E.N. Filatova¹, Yu.I. Bulankov³, V.N. Nekrasov³, A.V. Reshetova¹, E.V. Portnyagina¹,
S.V. Aksyonov¹, O.V. Voronkova¹, E.A. Motlokhova¹, I.N. Ilyanova¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: разработка модели ранней диагностики микст-инфекции безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита на основе изучения информативности предикторов общеклинического анализа крови и лейкоцитарных индексов у больных в первую неделю заболевания.

Материалы и методы. В ретроспективное клиническое исследование было включено 27 пациентов с микст-инфекцией безэритемной формы ранней локализованной стадии иксодового клещевого боррелиоза и лихорадочной формы клещевого энцефалита (группа 1) и 29 больных моноинфекцией безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза (группа 2), госпитализированных не позднее 7-го дня заболевания. Средний возраст больных в группах 1 и 2 был $50,6 \pm 3,4$ и $49,9 \pm 2,3$ лет. Проанализированы 14 показателей общеклинического анализа крови и рассчитаны лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу и индекс резистентности организма. Для статистического анализа применяли критерий «хи-квадрат» и ROC-анализ. Разработка моделей логистической регрессии проводилась с помощью модулей STATISTICA 12.0.

Результаты. Больные в группе 1 по сравнению с группой 2 имели существенно более высокие уровни таких показателей, как палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы ($p < 0,001$ и $p = 0,002$) и лейкоцитарный индекс интоксикации ($p < 0,001$) при одновременном значительном снижении уровней индекса резистентности организма ($p < 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$) и тромбоцитов ($p = 0,004$). Предикторами микст-инфекции, имеющими «хороший» прогноз, были индекс резистентности организма ($AUC = 0,77$), лейкоцитарный индекс интоксикации ($AUC = 0,75$), палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы ($AUC = 0,74$), лимфоциты ($AUC = 0,77$) и тромбоциты ($AUC = 0,70$). Для ранней диагностики

Abstract

Objective: is to develop a model for early diagnosis of mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis using the assessment of the complete blood count and the blood leukocyte indices of patients in the first week of the disease.

Materials and methods. The retrospective clinical study involved Group 1 of 27 patients with the mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis and the febrile form of tick-borne encephalitis and Group 2 of 29 patients with the mono-infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis, who were hospitalized no later than in the 7th day of the disease. The average age of patients in Groups 1 and 2 was 50.6 ± 3.4 and 49.9 ± 2.3 . We analyzed 14 parameters of the complete blood count as well as calculated the leukocyte intoxication index and the body resistance index. Statistical significance assessment was carried out using the chi-square test and ROC analysis. Logistic regression model was developed using STATISTICA 12.0 modules.

Results. The levels of the band and polymorphonuclear neutrophils ($p < 0,001$ and $p = 0,002$) and the leukocyte intoxication index ($p < 0,001$) were significantly higher and the levels of the body resistance index ($p < 0,001$), lymphocytes ($p < 0,001$) and platelets ($p = 0,004$) were lower in Group 1 than in Group 2. Informative predictors of mixed infection included the body resistance index ($AUC = 0,77$), leukocyte intoxication index ($AUC = 0,75$), the band and polymorphonuclear neutrophils ($AUC = 0,74$), lymphocytes ($AUC = 0,77$), and platelets ($AUC = 0,70$). Logistic regression model has a "very good" predictive value ($AUC = 0,85$) and include two parameters: body resistance index and platelets ($\times 10^9/L$).

Conclusion. The developed model has a "very good" predictive value for early diagnosis of the mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis before laboratory diagnosis confirmation.

микст-инфекции была построена модель логистической регрессии, имеющая «очень хорошую» прогностическую значимость ($AUC=0,85$), которая включала две переменные: индекс резистентности организма и тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$).

Заключение. Разработанная модель позволяет с высокой вероятностью прогнозировать микст-инфекцию безэритемной формы иксового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита до лабораторной верификации диагноза.

Ключевые слова: смешанная инфекция, безэритемная форма, иксовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, общеклинический анализ крови, лейкоцитарные индексы крови, модель логистической регрессии.

Введение

Среди инфекционных заболеваний, передающихся клещами, наиболее серьезная эпидемиологическая ситуация складывается в отношении клещевого энцефалита (КЭ) и иксового клещевого боррелиоза (ИКБ), которые часто клинически протекают в виде смешанной инфекции [1, 2].

Томская область является одним из наиболее активных природных очагов КЭ и ИКБ на территории Российской Федерации. В 2009–2020 гг. ежегодные региональные показатели заболеваемости ИКБ превышали общероссийские в 2,6–3,6 раза, а показатели заболеваемости КЭ – в 4,5–5,8 раза. В указанный период доля случаев микст-инфекции ИКБ и КЭ в Томской области составляла от 9,1% до 1,4% от общего числа заболевших [3].

Известно, что верификация диагноза в первые недели развития моноинфекции ИКБ или микст-инфекции ИКБ с КЭ, в особенности в случае развития безэритемной формы (БЭФ) ИКБ, сильно затруднена из-за недостаточной выраженности клинических проявлений, а также поздней сероконверсии при боррелиозной инфекции [4, 5].

Кроме того, в литературе имеется ряд данных о различиях показателей гемограммы и лейкоцитарных индексов у больных эритемной формой (ЭФ) и БЭФ моноинфекции ИКБ [6–8], но крайне мало информации об особенностях изменений показателей общеклинического анализа крови у больных микст-инфекцией ИКБ и КЭ [9, 10].

Благодаря развитию машинного обучения и аналитики клиничко-лабораторных данных, в настоящее время появились новые инструменты, позволяющие выявлять предикторы ранней диагностики или риска исхода в хроническое течение различных инфекционных заболеваний, в том числе Лайм-боррелиоза [11, 12].

Цель исследования — разработка модели ранней диагностики микст-инфекции БЭФ ИКБ с КЭ на основе изучения информативности предикторов общеклинического анализа крови и лейкоци-

Key words: mixed infection, non-erythema migrans form, Lyme borreliosis, tick-borne encephalitis, complete blood count, blood leukocyte indices, logistic regression model.

тарных индексов у больных в первую неделю заболевания.

Материалы и методы исследования

В общей сложности в ретроспективное клиническое исследование было включено 56 пациентов с моно- и микст-инфекцией БЭФ ранней локализованной стадии ИКБ и лихорадочной формы (ЛФ) КЭ, госпитализированных в инфекционную клинику Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) Минздрава России в период с 2009 по 2022 г. Исследование получило одобрение этического комитета СибГМУ Минздрава России (протоколы № 7939 от 21.10.2019 г. и № 9119/1 от 30.05.2022 г.). Информированное согласие было получено от всех пациентов, участвовавших в исследовании.

В исследование были включены больные, госпитализированные не позднее 7-го дня от начала заболевания. Клиническая картина смешанной инфекции соответствовала сочетанию ранней локализованной стадии ИКБ и ЛФ КЭ легкой или средней степени тяжести без развития менингеального синдрома или признаков поражения нервной системы [10, 13, 14], которое наиболее распространено, по данным литературы, составляя около 50–65% от всех манифестных случаев микст-инфекции ИКБ и КЭ [4, 15].

Среди 27 пациентов с микст-инфекцией БЭФ ИКБ и КЭ (группа 1) было 18 (66,7%) мужчин и 9 (33,3%) женщин. Средний возраст больных микст-инфекцией БЭФ ИКБ и КЭ составил $50,6 \pm 3,4$ лет ($52,0 \pm 3,7$ лет мужчины и $47,9 \pm 4,3$ лет женщины). Группа 2 состояла из 29 пациентов с моноинфекцией БЭФ ИКБ, включавшей 16 (55,2%) мужчин и 13 (44,8%) женщин. Средний возраст больных моноинфекцией БЭФ ИКБ был $49,9 \pm 2,3$ лет ($53,4 \pm 3,6$ лет — мужчины и $48,6 \pm 2,7$ лет — женщины).

Диагноз ИКБ у всех больных был подтвержден методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с определением IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* s. l. Кровь на исследование бралась в ди-

намике в день поступления пациента в стационар, спустя 21 день, а также через 3 и 6 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-го дня от начала заболевания, 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 беременность или лактация, отказ больного от участия в исследовании, «мигрирующая» эритема в месте присасывания клеща, сопутствующие инфекционные заболевания (острый описторхоз, хронические вирусные гепатиты В и С, туберкулез и т.д.), а также наличие онкологической, аутоиммунной или выраженной сердечно-сосудистой и эндокринной фоновой патологии (тяжелая гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 1 и 2 типов и т.д.).

Проанализированные данные историй болезней пациентов включали 14 показателей общеклинического анализа крови: скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), эритроциты ($\times 10^{12}/л$), гемоглобин (г/л), тромбоциты ($\times 10^9/л$), лейкоциты ($\times 10^9/л$), эозинофилы (%), миелоциты (%), юные (%), палочкоядерные нейтрофилы (%), сегментоядерные нейтрофилы (%), плазматические клетки (%), лимфоциты (%), моноциты (%) и базофилы (%). 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) [16–18]. Известно, что нормативная величина ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу варьирует от 0,62 до 1,6 усл. ед. [16–18]. 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 [16–18]. Показатель ИРО учитывает возраст пациента, число лейкоцитов в крови и включает результат расчета ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу:

$$\text{ИРО} = \frac{\text{лейкоциты (тысячи/мл)}}{\text{возраст (годы)} \times \text{ЛИИ}}$$

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 [18].

Выборка историй болезни формировалась с применением таблицы случайных чисел. Предварительно рассчитывался размер случайной выборки [19]. 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. Для оценки статистической значимости различий качественных переменных между группами 1 и 2 использовали непараметрический критерий значимости гипотезы «хи-квадрат» (χ^2) с поправкой Йейтса [19]. Данные были представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95 % ДИ), медиана (Me), первый и третий квартили в формате [Q0,25; Q0,75] 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 проводились с помощью модулей программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) [20, 21]. Значимость коэффициентов регрессии оценивалась с использованием статистики Вальда. Оценка прогностической значимости предикторов и модели логистической регрессии в целом проводилась 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 отсечения COV (от англ. cut-off value) [22].

Результаты исследования и обсуждение

В таблице 1 приведены основные результаты изучения показателей общеклинического анализа крови, ИРО и ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу в группе 1 больных микст-инфекцией БЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и в группе 2 больных моноинфекцией БЭФ ИКБ.

Показано, что уровни эритроцитов и гемоглобина, рассчитанные отдельно для мужчин и женщин, не имели статистически значимых различий между группами 1 и 2 ($p > 0,05$). Уровни эритроцитов у мужчин в группах 1 и 2 составили 4,94 [4,65; 5,00] $\times 10^{12}/л$ против 5,07 [5,00; 5,10] $\times 10^{12}/л$ при $p = 0,20$, а гемоглобина – 152,0 [150,0; 161,0] г/л против 157,50 [149,0; 170,0] г/л при $p = 0,50$ соответственно. Медиана и интерквартильные интер-

Таблица 1

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

Показатели	Группы больных		p
	Группа 1 Me [Q _{0,25} ; Q _{0,75}] n = 27	Группа 2 Me [Q _{0,25} ; Q _{0,75}] n = 29	
ЛИИ, усл. ед	1,90 [1,20; 2,30]	1,10 [0,80; 1,30]	<0,001
ИРО, усл. ед.	84,0 [46,0; 142,0]	161,0 [111,0; 291,0]	<0,001
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,50 [4,90; 6,92]	6,30 [5,10; 8,20]	0,11
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,00; 2,40]	<0,001
Нейтрофилы сегментоядерные, %	55,01 [49,00; 59,00]	45,00 [41,40; 51,20]	0,002
Эозинофилы, %	1,90 [1,30; 3,48]	2,50 [1,00; 3,95]	0,70
Базофилы, %	0,10 [0,01; 0,60]	0,10 [0,05; 0,80]	0,62
Лимфоциты, %	33,30 [28,30; 38,10]	43,30 [35,40; 47,60]	<0,001
Моноциты, %	6,59 [4,50; 8,00]	7,09 [6,60; 8,10]	0,88
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	209,0 [158,0; 244,0]	237,0 [215,0; 280,0]	0,004
СОЭ, мм/ч	6,00 [4,00; 10,00]	7,00 [2,00; 11,00]	0,27

ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу; ИРО — индекс резистентности организма; группа 1 — больные микст-инфекцией безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и лихорадочной формы клещевого энцефалита; группа 2 — больные моноинфекцией безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза; Me [Q_{0,25}; Q_{0,75}] — медиана и интерквартильный интервал; n — численность групп; p — значимость различий значений показателя между группами 1 и 2.

валы этих показателей в группах со смешанной и моноинфекцией у женщин были равны 4,49 [4,30; 4,50] ×10¹²/л против 4,60 [4,56; 4,80] ×10¹²/л при p = 0,07 и 130,0 [123,0; 133,0] г/л против 140,0 [138,0; 148,0] г/л, p = 0,13 соответственно.

Установлено, что больные смешанной инфекцией по сравнению с моноинфекцией ИКБ имели существенно более высокие уровни таких показателей, как палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы (p < 0,001 и p = 0,002) и ЛИИ (p < 0,001). В то же время уровни таких показателей, как ИРО (p < 0,001), лимфоцитов (p < 0,001) и тромбоцитов (p = 0,004), у больных микст-инфекцией были значительно ниже, чем в группе с моноинфекцией ИКБ.

По данным литературы известно, что большинство больных микст-инфекцией ИКБ и КЭ, а также пациентов с моноинфекцией ЛФ КЭ или ИКБ имеют умеренное увеличение относительного количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение уровней лимфоцитов и числа тромбоцитов с последующей нормализацией этих показателей в период реконвалесценции [6, 7, 13, 14]. По-видимому, такие изменения гемограммы являются отражением иммунного ответа и сдвигов системы гомеостаза при смешанной инфекции двух возбудителей ИКБ и КЭ [23].

Кроме того, по данным литературы, показано, что в первые недели болезни средние значения

ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу у большинства больных моноинфекцией БЭФ ИКБ не превышали нормативной величины, хотя уровень этого показателя был статистически значимо выше по сравнению со здоровым контролем [8]. Полученные нами данные, в целом, свидетельствовали о том, что показатели ЛИИ и ИРО только у 4 (13,8%) больных в группе 2 выходили за пределы нормальных значений, в то время как в группе 1 уровни этих лейкоцитарных индексов у 15 (55,6%) пациентов микст-инфекцией ИКБ и КЭ были повышены и соответствовали легкой или средней степени интоксикации.

В таблице 2 приведены результаты расчёта показателей ОШ для параметров общеклинического анализа крови и лейкоцитарных индексов, имевших статистически значимые различия между группами больных 1 и 2, для определенных значений оптимального порога отсечения COV с оценкой качества прогноза микст-инфекции БЭФ ИКБ и КЭ с помощью ROC-анализа.

COV являются критическими значениями каждого показателя, которые разграничивают ряд данных на две прогностически альтернативные части, одна из которых соответствует значениям этого показателя, преобладающим у больных микст-инфекцией БЭФ ИКБ с КЭ, а другая — у больных моноинфекцией БЭФ ИКБ.

Установлено, что в начальном периоде болезни диагностически ценными прогностическими

Таблица 2

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

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95 % ДИ)	χ^2	AUC
	Группа 1 n = 27	Группа 2 n = 29			
ЛИИ, >1,6 усл. ед.	16 (59,26)	4 (13,79)	9,09 (2,47 – 33,53)	10,69 p = 0,001	0,75
ИРО, <161,0 усл. ед.	23 (85,19)	15 (51,72)	5,37 (1,48 – 19,45)	7,18 p = 0,007	0,77
Нейтрофилы палочкоядерные, >2,5%	15 (55,56)	6 (24,14)	3,93 (1,26 – 12,28)	5,79 p = 0,016	0,74
Нейтрофилы сегментоядерные, >50,5%	17 (62,96)	8 (27,59)	4,46 (1,44 – 13,79)	7,08 p = 0,008	0,74
Лимфоциты, <37,5%	19 (70,37)	9 (31,03)	5,28 (1,69 – 16,51)	8,65 p = 0,003	0,77
Тромбоциты, <204,0×10 ⁹ /л	12 (44,44)	5 (17,24)	3,84 (1,13 – 13,09)	4,89 p = 0,026	0,70

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 отсечения; AUC (от англ. area under ROC curve) – площадь под ROC-кривой; p – значимость различий показателя между группами 1 и 2.

критериями, имеющими «хорошее» качество прогноза развития микст-инфекции БЭФ ИКБ с КЭ, были ИРО (AUC = 0,77 при COV < 161,0 усл. ед.), ЛИИ (AUC = 0,75 при COV > 1,6 усл. ед.), нейтрофилы палочкоядерные (AUC = 0,74 при COV > 2,5%) и сегментоядерные (AUC = 0,74 при COV > 50,5%), лимфоциты (AUC = 0,77 при COV < 37,5%) и тромбоциты (AUC = 0,70 при COV < 204,0×10⁹/л).

Все вышеперечисленные информативные признаки были добавлены в модуль программы STATISTICA 12.0 для поэтапного построения модели логистической регрессии. В результате была создана модель, имеющая «очень хорошее» качество прогноза микст-инфекции БЭФ ИКБ с КЭ (AUC = 0,85±0,011) в первую неделю болезни до получения лабораторной верификации диагноза, которая включала 2 переменные: ИРО (в усл. ед.) и абсолютное число тромбоцитов (×10⁹/л). Константа α была равна 9,37±2,91 (p = 0,001), а вычисленные коэффициенты регрессии β_1 (ИРО, усл. ед.) и β_2 (тромбоциты, ×10⁹/л) составили -0,022±0,007 (p = 0,027) и -0,028±0,010 (p = 0,004) соответственно.

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

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

где $z = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2$, e – число Эйлера ≈ 2,71828, α – константа, равная 9,37, а β_1 и β_2 – коэффициенты регрессии -0,022 и -0,028, рассчитанные в результате логистического регрессионного анализа для переменных X_1 и X_2 – ИРО (усл. ед.) и тром-

боциты (×10⁹/л) соответственно. Например, если ИРО равен 161,0 усл. ед., а уровень тромбоцитов составляет 204,0×10⁹/л, то прогнозируемая вероятность (P(X) = 0,52) развития смешанной инфекции и моноинфекции ИКБ будет приблизительно одинакова. Если больной имеет значения ИРО и тромбоцитов, равные 100,0 усл. ед. и 190,0×10⁹/л соответственно, то прогнозируемая вероятность смешанной инфекции будет очень высокой (P(X) = 0,86).

Показано, что чувствительность различных методов лабораторного подтверждения диагноза ИКБ в первые недели болезни редко превышает 50%, что обусловлено поздним выявлением специфических антител [15, 24]. Известно, что особые трудности в начальном периоде заболевания представляет диагностика моно- и микст-инфекции БЭФ ИКБ и КЭ, что значительно осложняет своевременную и адекватную этиотропную терапию [5]. По данным Н.В. Андроновой и др. [5] установлено, что только 8,8% больных микст-инфекцией ИКБ и КЭ имеют специфические антитела к боррелиям в первые 2 недели заболевания. У всех больных БЭФ моноинфекцией ИКБ результаты тестов ИФА в начале болезни были отрицательны. На 3 – 4-й неделе болезни диагноз БЭФ моноинфекции ИКБ был подтвержден у 11,8% пациентов. Только через полгода после начала заболевания диагноз был верифицирован у 100% обследованных пациентов.

Одним из подходов, с помощью которого могут быть преодолены эти диагностические трудности, является поиск информативных предикторов и разработка прогностических моделей. В работе

А.Н. Ускова и др. [15] в результате изучения клинической картины начального периода моноинфекции ИКБ впервые были выделены критерии, позволяющие прогнозировать развитие БЭФ или ЭФ этого заболевания: продолжительность инкубационного периода, первый манифестный клинический симптом, месяц нападения клеща, выраженность симптомов общей инфекционной интоксикации и синдрома первичного аффекта.

В одной из моделей с использованием данных о длительности лихорадки первой волны, параметров неврологического статуса (длительность менингеального синдрома и поражение черепных нервов), нескольких показателей общеклинического анализа крови (гемоглобин и относительное число моноцитов), общего анализа мочи (протеинурия) и исследования цереброспинальной жидкости была предпринята попытка дифференцировать микст-инфекцию ИКБ и КЭ и моноинфекцию КЭ [25]. Однако эта модель может быть применена только для диагностики редких случаев болезни с признаками менингеального синдрома и поражения нервной системы.

В другом исследовании было выявлено несколько предикторов иммунного статуса (уровни иммуноглобулинов М и G, а также интерлейкина-8 в сыворотке крови), имеющих «хорошее» и «очень хорошее» качество прогнозирования исхода БЭФ моно- и микст-инфекции ИКБ в хроническое течение [11], но перечисленные выше прогностические критерии малоприменимы в клинической практике.

Вместе с тем, хотелось бы подчеркнуть, что разработанная нами модель также имеет ограничения в использовании и применима только для больных с легкой и средней степенью тяжести микст-инфекции ИКБ с ЛФ КЭ без признаков поражения нервной системы, а также не может быть использована у детей и подростков, поскольку модель не была протестирована в этих возрастных группах.

Выводы

1. Проанализирована прогностическая значимость показателей лейкоцитарных индексов и общеклинического анализа крови для ранней дифференциальной диагностики микст-инфекции БЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и моноинфекции БЭФ ИКБ в первую неделю заболевания. Установлено, что предикторами микст-инфекции БЭФ ИКБ с КЭ, имеющими «хороший» прогноз, являются индекс резистентности организма ($AUC=0,77$), лейкоцитарный индекс интоксикации ($AUC=0,75$), абсолютный уровень тромбоцитов ($AUC=0,70$), относительное количество палочкоядерных и сегментоядерных ($AUC=0,74$) нейтрофилов и лимфоцитов ($AUC=0,77$) в периферической крови.

2. На основании полученных данных разработана модель логистической регрессии с включением двух переменных: индекс резистентности организма (в усл. ед.) и тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), позволяющая с высокой вероятностью ($AUC=0,85$) дифференцировать моноинфекцию БЭФ ранней локализованной стадии ИКБ и микст-инфекцию БЭФ ИКБ с ЛФ КЭ в первую неделю болезни до лабораторной верификации диагноза.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ и Администрации Томской области в рамках научного проекта № 22-15-20010.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Рудакова, С.А. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010-2020 гг. и прогноз на 2021 г. / С.А. Рудакова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2021. — № 2. — С. 52–61. — DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61
2. Тимонин, А.В. Ретроспективный анализ заболеваемости клещевым энцефалитом в Сибирском федеральном округе / А.В. Тимонин, С.В. Широкопуп // Universum: медицина и фармакология. — 2021. — № 11 (82). — С. 19–20. — DOI: 10.32743/UniMed.2021.82.11.12408
3. Полторацкая, Н.В. Анализ эпидемиологической ситуации по клещевому энцефалиту и иксодовому клещевому боррелиозу в Томской области / Н.В. Полторацкая [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2021. — №1. — С. 9–15. — DOI:10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15
4. Миноранская, Н.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Казанский медицинский журнал. — 2013. — Т. 94, № 2. — С. 211–215. — URL: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/1591/1208>
5. Андропова, Н.В. Специфический иммунный ответ и некоторые отдаленные результаты при остром течении иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза / Н.В. Андропова, Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 100, № 1. — С. 54–57. — URL: <https://smj.ismu.baiikal.ru/index.php/osn/issue/view/53/2011-1>
6. Бондаренко, А.А. Анализ клинико-эпидемиологических, лабораторных показателей и цитокинового статуса у пациентов с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза / А.А. Бондаренко, В.В. Сапожникова // Инфекционные болезни. — 2018. — Т. 16, № 2. — С. 34–42. — DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-34-42
7. Мурзабаева, Р.Т. Иксодовый клещевой боррелиоз: клинико-лабораторные особенности / Р.Т. Мурзабаева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2018. — Т. 63, № 11. — С. 711–716. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716
8. Миноранская, Н.С. Клиническое течение и адаптационные реакции при остром течении иксодовых кле-

щевых боррелиозов в Красноярском крае / Н.С. Миноранская // Инфекционные болезни. — 2014. — Т. 12, № 1. — С. 39–44. — URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21476192_78872964.pdf

9. Амосов, М.Л. Клиническая характеристика клещевого энцефалита при его сочетании с Лайм-боррелиозом / М.Л. Амосов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2000. — Т. 45, № 3. — С. 25–28.

10. Бондаренко, А.Л. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов / А.Л. Бондаренко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9, № 4. — С. 54–63. — URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_17311031_68512856.pdf

11. Миноранская, Н.С. Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов / Миноранская Н.С. [и др.] // Вестник РАМН. — 2015. — Т. 70, № 3. — С. 378–385. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1337

12. Shroff, G. A novel scoring system approach to assess patients with Lyme disease (Nutech Functional Score) / G. Shroff, P. Hopf-Seidel // J Glob Infect Dis. — 2018. Vol. 10, N 1. — P. 3-6. DOI: 10.4103/jgid.jgid_11_17

13. Лобзин, Ю.В. Лайм-боррелиоз: иксодовые клещевые боррелиозы / Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, С.С. Козлов — СПб.: Издательство «Фолиант», 2000. — 156 с.

14. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / А.П. Иерусалимский. — Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. — 360 с.

15. Усков, А.Н. Современные представления о диагностике клещевых инфекций / А.Н. Усков [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 82, № 7. — С. 148–152. — URL: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/71/2008-7>

16. Кальф-Калиф, Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. — 1941. — № 1. — С. 31–33.

17. Островский, В.К. Оценка тяжести течения и определения прогноза у больных острым панкреатитом / В.К. Островский, П.Н. Родионов, С.В. Макаров // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2011. — № 8. — С. 58–60. — URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/8/downloads/ru/030023-12072011810>

18. Мордык, А.В. Диагностические индексы крови как критерий оценки эффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных социально сохраненных больных / А.В. Мордык, Т.Л. Батищева, Л.В. Пузырева // Поликлиника. — 2015. — № 2–1. — С. 36–39. — URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23298929_33334634.pdf

19. Лакин, Г.Ф. Биометрия: учебное пособие / Г.Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1990. — 352 с.

20. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: учебное пособие для вузов / В.П. Боровиков. — М.: 2013. — 288 с.

21. Tolles, J. Logistic regression: relating patient characteristics to outcomes / J. Tolles, W.J. Meurer // JAMA. — 2016. — Vol. 316, N 5. — P. 533–534. DOI: 10.1001/jama.2016.7653

22. Zweig, M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // Clin Chem. — 1993. — Vol. 39, N 4. — P. 561–577.

23. Radolf, J.D. Lyme disease in humans / J.D. Radolf [et al.] // Curr Issues Mol Biol. — 2021. — Vol. 42. — 333–384. DOI: 10.21775/cimb.042.333

24. Waddell, L.A. The accuracy of diagnostic tests for Lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of

North American Research / L.A. Waddell [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, N 12. — P. e0168613. DOI: 10.1371/journal.pone.0168613

25. Громова, О.А. Диагностика смешанной инфекции клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза на ранних этапах заболевания / О.А. Громова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — № 4. — С. 9–12. — URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/4/downloads/ru/031997-7298201342>

References

1. Rudakova SA, Pen'evskaya NA, Blokh AI, et al. 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; 2: 52–61. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61

2. Timonin AV, Shirokostup SV. Retrospective analysis of the incidence of tick-borne encephalitis in the Siberian Federal District. Universum: meditsina i farmakologiya. 2021; 11(82): 19–20. (In Russ.) DOI: 10.32743/Unimed.2021.82.11.12408

3. Poltoratskaya NV, Poltoratskaya TN, Pankina TM, et al. Analysis of the epidemiological situation on tick-borne encephalitis and ixodid tick-borne borreliosis in Tomsk region. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni, 2021; (1): 9–15. (In Russ.) DOI:10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15

4. Minoranskaya NS, Minoranskaya EI. Clinical and epidemiologic characteristics of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis mixed infection in Krasnoyarsk kray. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 94(2): 211–215. (In Russ.) URL: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/1591/1208>

5. Andronova NV, Minoranskaya NS, Minoranskaya EI. 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; 100 (1): 54–57. (In Russ.) URL: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/53/2011-1>

6. Bondarenko AL, Sapozhnikova VV. Analysis of clinical-epidemiological, laboratory parameters and cytokine status in patients with erythematous and non-erythematous forms of ixodes tick borreliosis. Infektsionnye bolezni. 2018; 16(2): 34–42. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-34-42

7. Murzabayeva RT, Sharifullina LD, Mavzyutov AR, et al. Ixodic tick-borne borreliosis: clinical and laboratory features. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2018; 63(11): 711–716. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716>

8. Minoranskaya NS. The clinical course and adaptation reactions in acute ixodes tick-borne borreliosis in the Krasnoyarsk region. Infektsionnye bolezni. 2014; 12(1): 39–44. (In Russ.) URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21476192_78872964.pdf

9. Amosov ML, Lesnyak OM, Obraztsova RG, et al. Clinical characteristics of tick-borne encephalitis in combination with Lyme borreliosis. Voprosy virusologii. 2000; 45(3): 25–28. (In Russ.)

10. Bondarenko AL, Zykova IV, Abbasova SV, et al. Mixed infection of tick-borne encephalitis and Ixodes tick-borne borreliosis. Infektsionnye bolezni. 2011; 9 (4): 54–63. (In Russ.) URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_17311031_68512856.pdf

11. Minoranskaya NS, Sarap PV, Andronova NV, et al. Clinical and laboratory predictors for forecasting the outcomes of

ixodes tick-borne borreliosis. Vestnik RAMN. 2015; 70 (3): 378-385. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1337

12. Shroff G, Hopf-Seidel P. A novel scoring system approach to assess patients with Lyme disease (Nutech Functional Score). J Glob Infect Dis. 2018; 10(1): 3-6. DOI: 10.4103/jgid.jgid_11_17

13. Lobzin YuV, Uskov AN, Kozlov SS. Lyme borreliosis: ixodid tick-borne borreliosis. St. Petersburg: Foliant; 2000: 156 (In Russ.)

14. Ierusalimsky AP. Tick-borne encephalitis. Manual for physicians. Novosibirsk: State medical academy publishers; 2001: 360 (In Russ.)

15. Uskov AN, Baygelenov KD, Burgasova OA, et al. Recent view on diagnostics of tick-borne infections. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2008; 82 (7): 148-152. (In Russ.) URL: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/71/2008-7>

16. Kal'f-Kalif Ya. Ya. About the leukocyte index of intoxication and its practical significance. Vrachebnoe delo. 1941; 1: 31-33. (In Russ.)

17. Ostrovskiy VK, Rodionov PN, Makarov SV. The efficacy of the acute pancreatitis surgical treatment. Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova. 2011; 8: 58-60. (In Russ.) URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/8/downloads/ru/030023-12072011810>.

18. Mordyk AV, Batishcheva TL, Puzyreva LV. Diagnostic blood indices as a criterion for evaluating the efficacy of treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis in newly

diagnosed socially adapted patients. Poliklinika 2015; (2-1): 36-39. (In Russ.) URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23298929_33334634.pdf

19. Lakin GF. Biometrics: study guide. Moscow: Vysshaya shkola; 1990: 352 (In Russ.)

20. Borovikov VP. Popular introduction to contemporary data analysis in STATISTICA: guidelines for universities. Moscow; 2013: 288 (In Russ.)

21. Tolles J, Meurer WJ. Logistic Regression: Relating Patient Characteristics to Outcomes. JAMA. 2016; 316(5): 533-534. DOI: 10.1001/jama.2016.7653

22. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem. 1993; 39(4): 561-577.

23. Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. Lyme Disease in Humans. Curr Issues Mol Biol. 2021; 42: 333-384. DOI: 10.21775/cimb.042.333

24. Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, et al. The accuracy of diagnostic tests for Lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of North American Research. PLoS One. 2016; 11(12): e0168613. DOI: 10.1371/journal.pone.0168613.

25. Gromova OA, Etenko DA, Semenov VA, et al. Diagnosis of mixed tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis in the early stages of the disease. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2013; 113(4): 9-12. (In Russ.) URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/4/downloads/ru/031997-7298201342>

Авторский коллектив:

Ильинских Екатерина Николаевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, профессор кафедры экологии, природопользования и экологической инженерии Национального исследовательского Томского государственного университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infconf2009@mail.ru

Филатова Евгения Николаевна — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: synamber@mail.ru

Буланьков Юрий Иванович — заведующий лабораторией экспертной диагностики СПИД и инфекционных заболеваний центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: Dr.bulankov@mail.ru

Некрасов Владимир Николаевич — врач центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: nekrassov@list.ru

Решетова Алина Васильевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: wind_of_change95@mail.ru

Портнягина Елена Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России, к.м.н.; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: elena.cafedra@yandex.ru

Аксёнов Сергей Владимирович — доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России, к.т.н.; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1811, e-mail: axyonov@tpu.ru

Воронкова Ольга Владимировна — заведующая кафедрой биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Мотлохова Елизавета Андреевна — студентка 5 курса медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: emotlohova@gmail.com

Ильянова Ирина Николаевна — студентка 6 курса лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: irina_nt2013@mail.ru