

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

Е.Н. Ильинских<sup>1,2</sup>, Е.Н. Филатова<sup>1</sup>, Ю.И. Буланьков<sup>3</sup>, В.Н. Некрасов<sup>3</sup>, А.В. Решетова<sup>1</sup>,  
Е.В. Портнягина<sup>1</sup>, С.В. Аксенов<sup>1</sup>, О.В. Воронкова<sup>1</sup>, Е.А. Мотлохова<sup>1</sup>, И.Н. Ильянова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

<sup>3</sup>Военно-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<sup>1,2</sup>, E.N. Filatova<sup>1</sup>, Yu.I. Bulankov<sup>3</sup>, V.N. Nekrasov<sup>3</sup>, A.V. Reshetova<sup>1</sup>, E.V. Portnyagina<sup>1</sup>,  
S.V. Aksyonov<sup>1</sup>, O.V. Voronkova<sup>1</sup>, E.A. Motlokhova<sup>1</sup>, I.N. Ilyanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Military 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  $50.6 \pm 3.4$  and  $49.9 \pm 2.3$ . 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 ( $p < 0,001$  и  $p = 0,002$ ) 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 болезни 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» ( $\chi^2$ ) 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<br>Me [Q <sub>0,25</sub> ; Q <sub>0,75</sub> ]<br>n = 27 | Группа 2<br>Me [Q <sub>0,25</sub> ; Q <sub>0,75</sub> ]<br>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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /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<sub>0,25</sub>; Q<sub>0,75</sub>] – 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] ×10<sup>12</sup>/л против 4,60 [4,56; 4,80] ×10<sup>12</sup>/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)            | $\chi^2$           | AUC  |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|------|
|                                       | Группа 1<br>n = 27                  | Группа 2<br>n = 29 |                        |                    |      |
| ЛИИ, >1,6 усл. ед.                    | 16 (59,26)                          | 4 (13,79)          | 9,09<br>(2,47 – 33,53) | 10,69<br>p = 0,001 | 0,75 |
| ИРО, <161,0 усл. ед.                  | 23 (85,19)                          | 15 (51,72)         | 5,37<br>(1,48 – 19,45) | 7,18<br>p = 0,007  | 0,77 |
| Нейтрофилы палочкоядерные, >2,5%      | 15 (55,56)                          | 6 (24,14)          | 3,93<br>(1,26 – 12,28) | 5,79<br>p = 0,016  | 0,74 |
| Нейтрофилы сегментоядерные, >50,5%    | 17 (62,96)                          | 8 (27,59)          | 4,46<br>(1,44 – 13,79) | 7,08<br>P = 0,008  | 0,74 |
| Лимфоциты, <37,5%                     | 19 (70,37)                          | 9 (31,03)          | 5,28<br>(1,69 – 16,51) | 8,65<br>p = 0,003  | 0,77 |
| Тромбоциты, <204,0×10 <sup>9</sup> /л | 12 (44,44)                          | 5 (17,24)          | 3,84<br>(1,13 – 13,09) | 4,89<br>p = 0,026  | 0,70 |

n – численность групп; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал;  $\chi^2$  – 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 < 204,0×10<sup>9</sup>/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 (×10<sup>9</sup>/л). Константа  $\alpha$  была равна 9,37±2,91 (p = 0,001), а вычисленные коэффициенты регрессии  $\beta_1$  (ИРО, усл. ед.) и  $\beta_2$  (тромбоциты, ×10<sup>9</sup>/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,  $\alpha$  – константа, равная 9,37, а  $\beta_1$  и  $\beta_2$  – 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 (×10<sup>9</sup>/л) соответственно. Например, если ИРО равен 161,0 усл. ед., а уровень тромбоцитов составляет 204,0×10<sup>9</sup>/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 190,0×10<sup>9</sup>/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 РФ 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. Широкоступ // 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.baikal.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](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](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](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 ixodic 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 borrelioses in the Krasnoyarsk region. Infektsionnye bolezni. 2014; 12(1): 39–44. (In Russ.) URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_21476192\\_78872964.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21476192_78872964.pdf)
9. Amosov ML, Lesnyak OM, Obratsova 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 borrelioses. Infektsionnye bolezni. 2011; 9 (4): 54–63. (In Russ.) URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_17311031\\_68512856.pdf](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. Peterburg: 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](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 Psikhatrii imeni S.S. Korsakova. 2013; 113(4): 9-12. (In Russ.) URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhatrii-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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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@trp.ru](mailto:axyonov@trp.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](mailto:Voronkova-ov@yandex.ru)

*Мотлохова Елизавета Ангреевна* — студентка 5 курса медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: [emotlohova@gmail.com](mailto: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](mailto:irina_nt2013@mail.ru)