

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА И КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Ильинских Е.Н.^{1,2},
Филатова Е.Н.¹,
Семенова А.В.¹,
Самойлов К.В.¹,
Портнягина Е.В.¹,
Минакова Ю.В.¹,
Колганова Г.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (634050, г. Томск, просп. Ленина, 36, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ильинских Екатерина Николаевна,
e-mail: infconf2009@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Ранняя диагностика микст-инфекции иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита может быть затруднена без результатов лабораторной верификации диагноза.

Цель исследования. Оценить клинические и лабораторные предикторы у пациентов для построения моделей ранней дифференциальной диагностики между микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с лихорадочной формой клещевого энцефалита и моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза.

Материалы и методы. Клиническое исследование включало 26 больных с микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом (средний возраст – 46,7 года) и 30 пациентов с моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза (средний возраст – 48,5 года), у которых в первую неделю заболевания были изучены 59 клинических, эпидемиологических и лабораторных параметров, включая 6 лейкоцитарных индексов крови, стандартный и расширенный профили гемограммы. Для статистического анализа применяли критерии согласия Пирсона, Манна – Уитни, ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC, area under curve) и логистическую регрессию.

Результаты. У больных микст-инфекцией по сравнению с больными моноинфекцией были повышены шансы иметь фебрильную лихорадку, слабость, головную боль и орбитальные боли, а симптомы менингизма встречались только при микст-инфекции. Ранними предикторами предварительного диагноза микст-инфекции были повышенные значения высоты лихорадки (AUC = 0,87), показателя оценки синдрома интоксикации (AUC = 0,71), числа лейкоцитов (AUC = 0,64) и нейтрофилов (AUC = 0,71) в гемограмме, уровни лейкоцитарного индекса интоксикации по В.К. Островскому (AUC = 0,67) и нейтрофильно-лейкоцитарного индекса (AUC = 0,65), а также снижение числа тромбоцитов (AUC = 0,77), эозинофилов (AUC = 0,72) и базофилов (AUC = 0,79) в периферической крови. Две прогностические модели, включавшие клинические и лабораторные параметры, продемонстрировали отличное качество прогноза микст-инфекции (AUC = 0,90 и AUC = 0,91).

Заключение. Установлены ранние клинические и лабораторные предикторы и разработаны модели, позволяющие с отличным качеством прогноза рассчитать у больных вероятность предварительного диагноза микст-инфекции эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом по сравнению с боррелиозной моноинфекцией.

Ключевые слова: микст-инфекция, эритемная форма, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, синдром лихорадки, лейкоцитарные индексы крови, гемограмма, модель логистической регрессии

Для цитирования: Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н., Семенова А.В., Самойлов К.В., Портнягина Е.В., Минакова Ю.В., Колганова Г.Н. Клинические и лабораторные прогностические факторы у пациентов с микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 87-97. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.9

Статья поступила: 17.05.2023

Статья принята: 19.03.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

CLINICAL AND LABORATORY PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH MIXED INFECTION OF ERYTHEMA FORM OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS AND TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Ilyinskikh E.N.^{1,2},
Filatova E.N.¹,
Semenova A.V.¹,
Samoylov K.V.¹,
Portnyagina E.V.¹,
Minakova Iu.V.¹,
Kolganova G.N.¹

¹ Siberian State Medical University
(Moskovsky trakt 2, Tomsk 634050,
Russian Federation)

² National Research Tomsk State University
(Lenina Ave. 36, Tomsk 634050,
Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina N. Ilyinskikh,
e-mail: infconf2009@mail.ru

ABSTRACT

Background. Early diagnosis of the mixed infection of ixodic tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis can be difficult without laboratory confirmation of the diagnosis.

The aim. To assess clinical and laboratory predictors in patients for building the models of early differential diagnosis between mixed infection of erythema form of ixodic tick-borne borreliosis and febrile form of tick-borne encephalitis and monoinfection of erythema form of ixodic tick-borne borreliosis.

Materials and methods. The clinical study included 26 patients with mixed infection of the erythema form of ixodic tick-borne borreliosis with tick-borne encephalitis (mean age – 46.7 years) and 30 patients with monoinfection of the erythema form of ixodic tick-borne borreliosis (mean age – 48.5 years). 59 clinical, epidemiological and laboratory parameters, including 6 leukocyte blood indices, standard and extended hemogram profiles were studied in these patients the first week of the disease. For statistical analysis, we used Pearson and Mann – Whitney goodness-of-fit tests, ROC analysis with calculation of the area under curve (AUC) and logistic regression.

Results. Patients with mixed infection, compared to the patients with monoinfection, had increased odds of having febrile fever, weakness, headache and orbital pain; meningism symptoms occurred only in patients with mixed infection. Early predictors of a preliminary diagnosis of mixed infection were elevated values of fever (AUC = 0.87), intoxication syndrome score (AUC = 0.71), leukocyte count (AUC = 0.64) and neutrophils (AUC = 0.71) in the hemogram, levels of leukocyte intoxication index according to V.K. Ostrovsky (AUC = 0.67) and neutrophil-leukocyte index (AUC = 0.65), as well as a decrease in the number of platelets (AUC = 0.77), eosinophils (AUC = 0.72) and basophils (AUC = 0.79) in peripheral blood. Two prognostic models which included clinical and laboratory parameters demonstrated excellent prediction of mixed infection (AUC = 0.90 and AUC = 0.91).

Conclusion. Early clinical and laboratory predictors have been established and models have been developed that make it possible, with excellent prognosis quality, to calculate in patients the probability of a preliminary diagnosis of mixed infection of the erythema form of ixodic tick-borne borreliosis with tick-borne encephalitis in comparison with borreliosis monoinfection.

Key words: mixed infection, erythema form, ixodic tick-borne borreliosis, tick-borne encephalitis, fever syndrome, leukocyte blood indices, hemogram, logistic regression model

For citation: Ilyinskikh E.N., Filatova E.N., Semenova A.V., Samoylov K.V., Portnyagina E.V., Minakova Iu.V., Kolganova G.N. Clinical and laboratory prognostic factors in patients with mixed infection of erythema form of ixodic tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 87-97. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.9

Received: 17.05.2023

Accepted: 19.03.2024

Published: 31.05.2024

Известно, что иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и клещевой энцефалит (КЭ), которые имеют общие природные очаги на территории Российской Федерации, часто протекают в виде коморбидной патологии, что обусловлено сочетанным инфицированием клещей возбудителями этих заболеваний [1]. Предполагают, что при микст-инфекции возможно обнаружение как симптомов, характерных только для одного из заболеваний (ИКБ или КЭ), так и сочетания клинических проявлений обеих инфекций [1–3]. В литературе имеются некоторые различия данных об особенностях клинических проявлений смешанной инфекции ИКБ с КЭ, что, по-видимому, обусловлено неоднородностью групп больных, зачастую объединявших пациентов в разные периоды развития патологического процесса и/или с разными клиническими формами этих клещевых инфекций, отсутствием унифицированной классификации микст-инфекции, а также может быть связано с территориальными различиями генотипов боррелий и/или вируса КЭ в регионах России [3–5].

По мнению большинства исследователей, клиническая картина микст-инфекции ИКБ с КЭ малоспецифична и чаще проявляется лихорадочно-интоксикационным синдромом без вовлечения в процесс нервной системы [1, 2, 6]. В случае острого течения моноинфекции и микст-инфекции эритемной формы (ЭФ) ИКБ кольцевидная мигрирующая эритема является патогномоничным признаком заболевания, который, как правило, не требует серологической верификации. Вместе с тем поскольку, по данным литературы, к концу второй недели болезни иммуноглобулины (Ig) класса М к вирусу КЭ выявлялись у 63 %, а IgG к вирусу КЭ – только у 56 % пациентов микст-инфекцией ИКБ с КЭ, в начале развития сочетанного заболевания возможна гиподиагностика КЭ, приводящая к отсутствию своевременной противовирусной терапии [7, 8].

Поэтому в связи с вышеперечисленными трудностями серологической диагностики клещевых инфекций требуется разработка новых подходов, позволяющих с достаточно высокой точностью прогнозировать и дифференцировать вероятность развития микст-инфекции ЭФ ИКБ с КЭ или моноинфекции ЭФ ИКБ у больных в первую неделю болезни на основе изучения особенностей совокупности эпидемиологических, клинических и клинико-лабораторных параметров, свойственных смешанной или изолированной форме заболевания. К настоящему времени в литературе описаны несколько моделей и/или критериев, которые предложено использовать для ранней дифференциальной диагностики или прогнозирования исходов ИКБ, микст-инфекции ИКБ с КЭ [9–11], лихорадки денге, коронавирусной инфекции COVID-19 и других заболеваний [12, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинические и лабораторные прогностические факторы у больных для построения моделей ранней дифференциальной диагностики между микст-

инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с лихорадочной формой (ЛФ) клещевого энцефалита и моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование включало 56 больных с моно- или микст-инфекцией ЭФ ИКБ и КЭ, поступивших в период с 2010 по 2022 г. в инфекционную клинику ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (СибГМУ Минздрава России). Информированное согласие в письменном виде было получено от всех пациентов, принимавших участие в исследовании, проведение которого было одобрено этическим комитетом СибГМУ Минздрава России (протоколы № 7939 от 21.10.2019, № 9119/1 от 30.05.2022).

Для клинической диагностики моноинфекции острой ЭФ ИКБ использовалась классификация Ю.В. Лобзина и соавт. [14]. Для диагностики смешанной инфекции применялась классификация, учитывавшая формы и течение как ИКБ, так и КЭ [2]. Для исключения менингеального синдрома при наличии показаний у больных проводилось исследование спинномозговой жидкости (СМЖ). В результате для участия в исследовании были отобраны однородные группы пациентов, госпитализированных в первую неделю заболевания, которые имели только острое течение моноинфекции ЭФ ИКБ или сочетание ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ без менингеального синдрома и признаков поражения нервной системы.

Группа 1 включала 26 больных с микст-инфекцией острой ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ, в том числе 16 (61,5 %) мужчин и 10 (38,5 %) женщин, со средним возрастом $46,7 \pm 4,0$ года (мужчины – $46,1 \pm 4,7$ года, женщины – $48,2 \pm 4,2$ года). В группе 2 было 30 пациентов с моноинфекцией острой ЭФ ИКБ, в том числе 15 (50,0 %) мужчин и 15 (50,0 %) женщин; средний возраст составил $48,5 \pm 2,3$ года (мужчины – $45,4 \pm 2,4$ года, женщины – $51,5 \pm 1,8$ года).

Все больные для участия в исследовании отбирались с учётом сроков поступления в стационар – не позднее 7-го дня от начала заболевания, возраста – от 20 до 75 лет, клинического и лабораторного подтверждения окончательных диагнозов моноинфекции острой ЭФ ИКБ или микст-инфекции острой ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ, наличия информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, беременность, менингеальный синдром, декомпенсированная фоновая соматическая или онкологическая патология и сопутствующие инфекционные болезни (хронические вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, туберкулёз и др.).

У всех участников исследования диагноз ЭФ ИКБ был подтверждён обнаружением патогномоничного симптома – мигрирующей эритемы на месте присасывания клеща. Лабораторное подтверждение диагнозов ИКБ или КЭ, проводившееся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем

АО «Вектор-Бест» (Россия), базировалось на определении коэффициентов позитивности (КП) специфических Ig классов М и G к *Borrelia burgdorferi* s.l., а также антигена вируса КЭ, IgM и IgG к вирусу КЭ в парных пробах сыворотки в день госпитализации пациента, а также в динамике через 14 и 21 день, 3 и 6 месяцев. Кроме того, в обследованных группах больных с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов серии «РеалБест» (АО «Вектор-Бест», Россия) были исключены гранулоцитарный анаплазмоз человека и возвратная клещевая лихорадка, вызываемая *Borrelia miyamotoi*.

Клиническое обследование включало анализ 40 эпидемиологических и клинических признаков, в том числе данных о проявлениях синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма, а также 19 лабораторных показателей и лейкоцитарных индексов, изученных при поступлении пациента в стационар.

С целью более адекватной сравнительной оценки в начале болезни интенсивности синдрома интоксикации в группах больных с моноинфекцией или микст-инфекцией использовался количественный подход, основанный на разработанной нами анкете, ранее применённой для определения степени тяжести у больных с ЛФ КЭ, включавшей 12 проявлений синдромов интоксикации и менингизма, за каждое из которых пациенту присваивалось определённое количество баллов [15]. Пациент получал 1 балл в случае наличия любого из следующих девяти проявлений синдрома интоксикации: озноб; нарушение сна; головокружение; болезненность при движении глаз (орбитальные боли); тошнота; фотофобия; артралгия; миалгия; умеренно выраженная головная боль. Признаки менингизма учитывались следующим образом: больному присваивалось 2 балла при выраженной диффузной головной боли и по 3 балла в случае появления у пациента рвоты и/или симптома ригидности мышц затылка. В результате для каждого больного была получена сумма баллов, которая соответствовала показателю количественной оценки синдрома интоксикации (ОСИ).

Изучены 13 показателей стандартного и расширенного профилей гемограммы, полученных с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония), которые включали: абсолютное количество тромбоцитов (PLT (platelets), $\times 10^9/\text{л}$); скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч); абсолютное количество лейкоцитов (WBC (white blood cells), $\times 10^9/\text{л}$); относительное количество лимфоцитов (LYMPH (lymphocytes), %), моноцитов (MONO (monocytes), %), эозинофилов (EO (eosinophils), %), базофилов (BASO (basophils), %) и нейтрофилов (NEUT (neutrophils), %), включающих палочкоядерные и сегментоядерные клетки; абсолютное и относительное количество незрелых гранулоцитов (IG (immature granulocytes), $\times 10^9/\text{л}$ или %), включающих метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты; показатель цитоплазматической гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI, neutrophil granularity intensity); показатель реактивности нейтрофилов (NEUT-RI, neutrophil reactivity intensity); абсолютное количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMPH (reactive lymphocytes), $\times 10^9/\text{л}$);

абсолютное количество активированных В-лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMPH (antibody-secreting reactive lymphocytes), $\times 10^9/\text{л}$) [16].

Кроме того, были рассчитаны 6 лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ), которые рассматривают как интегративные показатели, отражающие степень выраженной эндогенной интоксикации и/или состояние иммунного гомеостаза организма: ЛИИ по В.К. Островскому (ЛИИО); индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИСЛСОЭ); лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ); нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ); индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ); индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) [17–19]. По данным литературы, у здоровых лиц средние нормативные значения ЛИИО составляют $1,90 \pm 0,02$ усл. ед., ИСЛСОЭ – $1,87 \pm 0,76$ усл. ед., ИЛГ – $4,56 \pm 0,37$ усл. ед., НЛИ – $2,47 \pm 0,65$ усл. ед., ИСНМ – $11,83 \pm 0,31$ усл. ед., ИСЛМ – $5,24 \pm 0,39$ усл. ед. [17–19].

Статистический анализ проводился с помощью программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и Epi Info, версия 7.2.1.0 (CDC, США). Предварительно рассчитывался размер случайной выборки [20]. Для проверки нормальности распределения количественных данных в сравниваемых группах применяли критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводился с применением критерия согласия Пирсона хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера [20]. Для оценки силы взаимосвязи между номинальными переменными применяли критерий ф [21]. Для оценки влияния признака использовалось определение отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Данные были представлены как медиана (Me), первый и третий квартили в формате $[Q_{0,25}; Q_{0,75}]$. При проверке нулевых гипотез статистически значимыми считались двусторонние значения $p < 0,05$.

Для построения прогностической модели, позволяющей проводить дифференциальный диагноз между микст-инфекцией ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и моноинфекцией ЭФ ИКБ, применялся модуль множественной логистической регрессии программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) с пошаговым включением предикторов [20, 22]. Уравнение логистической регрессии, которое позволяет вычислить прогнозируемую вероятность $P(X)$ исхода, включает константу α и коэффициенты регрессии β для каждой переменной-предиктора [20, 22]. Статистическая значимость константы α и коэффициентов β уравнения логистической регрессии оценивалась с использованием статистики Вальда хи-квадрат.

Для оценки прогностической ценности изученных параметров и модели логистической регрессии в целом были получены кривые операционных характеристик (ROC, receiver operating characteristic) с вычислением соответствующей площади под ROC-кривой (AUC, area under curve) при оптимальном пороге отсечения (COV, cut-off value), а также определялись чувствительность (Ч),

специфичность (С), прогностическая ценность положительного (ПЦ⁺) и отрицательного (ПЦ⁻) результатов [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистический анализ лабораторных параметров показал, что в группе 1 больных с микст-инфекцией ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с моноинфекцией ЭФ ИКБ статистически значимо повышались уровни двух лейкоцитарных индексов эндогенной интоксикации – ЛИИО и НЛИ, хотя оба показателя оставались в пределах нормативных значений. В указанных группах медианные значения ЛИИО составили 1,38 [0,98; 2,52] против 1,19 [0,85; 1,73] усл. ед. ($p = 0,031$), НЛИ – 1,69 [1,28; 4,68] против 1,54 [1,22; 2,37] усл. ед. ($p = 0,048$). Остальные изученные нами ЛИИ, включая ИСЛСОЭ, ИЛГ, ИСЛМ и ИСНМ, не имели статистически значимых различий между группами 1 и 2 ($p > 0,05$ во всех случаях), а также находились в границах референсных диапазонов значений, поэтому они не были включены в дальнейший анализ.

Из показателей гемограммы больные с микст-инфекцией ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с моноинфекцией ЭФ ИКБ имели статистически значимое увеличение абсолютного количества WBC – 6,20 [5,41; 9,00] против 5,85 [4,97; 7,00] $\times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,038$). Аналогичные раз-

личия между группами 1 и 2 были выявлены для показателя относительного числа NEUT – 57,90 [48,90; 70,00] против 52,80 [46,20; 61,60] % ($p = 0,035$). Кроме того, установлено, что у больных смешанной инфекцией из группы 1 по сравнению с пациентами с моноинфекцией ЭФ ИКБ статистически значимо снижалось относительное количество EO – 1,70 [1,00; 3,00] против 3,00 [2,70; 3,50] % ($p = 0,001$), а также BASO – 0,20 [0,10; 0,60] против 0,50 [0,40; 0,90] % ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с микст-инфекцией по сравнению с группой больных с боррелиозной моноинфекцией было зарегистрировано снижение абсолютного числа PLT – 209,0 [184,0; 249,0] против 267,0 [245,0; 287,0] $\times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). В то же время абсолютное и относительное количество IG, показатель СОЭ, а также параметры расширенного профиля гемограммы, характеризующие функциональную активность нейтрофилов и лимфоцитов, включая NEUT-GI, NEUT-RI, RE-LYMP и AS-LYMPH, оставались в пределах референсного диапазона значений и не имели статистически значимых различий между группами 1 и 2 ($p > 0,05$ во всех случаях), поэтому они были исключены из дальнейшего исследования.

В результате ROC-анализа и определения AUC было показано, что 7 лабораторных параметров, приведённых в таблице 1, являются информативными предикторами диагноза микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ.

ТАБЛИЦА 1

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА С КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ И МОНОИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

TABLE 1

ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC EFFICACY OF LABORATORY PROGNOSTIC FACTORS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN MIXED INFECTION OF THE ERYTHEMA FORM OF ICHODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS AND MONOINFECTION OF THE ERYTHEMA FORM OF ICHODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS

Предикторы (COV)	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	Ч, %	С, %	ПЦ ⁺ , %	ПЦ ⁻ , %
	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 30)					
ЛИИО, > 2,0 усл. ед.	11 (42,31)	3 (10,00)	6,60 (1,58–27,42) $p = 0,012$	42,0	90,0	78,0	64,0
НЛИ, > 3,0 усл. ед.	10 (38,46)	3 (10,00)	5,62 (1,35–23,52) $p = 0,024$	38,0	90,0	77,0	63,0
PLT, < 229,0 $\times 10^9/\text{л}$	15 (57,69)	6 (20,00)	5,45 (1,66–17,85) $p = 0,009$	58,0	80,0	71,0	69,0
WBC, > 8,0 $\times 10^9/\text{л}$	11 (42,31)	4 (13,33)	4,77 (1,28–17,65) $p = 0,018$	42,0	87,0	73,0	63,0
NEUT, > 59,8 %	17 (65,38)	10 (33,33)	3,78 (1,25–11,45) $p = 0,034$	65,0	67,0	63,0	69,0
BASO, < 0,40 %	18 (69,23)	7 (21,88)	7,39 (2,26–24,23) $p = 0,002$	69,0	67,0	72,0	74,0
EO, < 2,20 %	15 (57,69)	7 (23,33)	4,48 (1,42–14,14) $p = 0,018$	58,0	77,0	68,0	68,0

Примечание. Группа 1 – больные с микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и лихорадочной формы клещевого энцефалита; группа 2 – больные с моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза; n – численность группы; p – статистическая значимость различий показателя между группой 1 и группой 2 (критерий согласия Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера).

Установлено, что в группе больных смешанной инфекцией шансы иметь значения COV, превышающие 2,0 усл. ед. для ЛИИО, 3,0 усл. ед. для НЛИ, $8,0 \times 10^9/\text{л}$ для WBC и 59,8 % для NEUT, в несколько раз выше, чем в группе пациентов с моноинфекцией ЭФ ИКБ ($p = 0,012$, $p = 0,024$, $p = 0,018$ и $p = 0,034$ соответственно). Кроме того, в группе 1 по сравнению с группой 2 были существенно повышены шансы иметь значения COV ниже $229,0 \times 10^9/\text{л}$ для PLT ($p = 0,009$), менее 2,20 % для EO ($p = 0,018$) и менее 0,40 % для BASO ($p = 0,002$). Сила связи для параметров ЛИИО (критерий $\phi = 0,37$), НЛИ ($\phi = 0,34$), WBC ($\phi = 0,33$), NEUT ($\phi = 0,32$), PLT ($\phi = 0,39$) и EO ($\phi = 0,35$) была средней, а для показателя BASO – относительно сильной (критерий $\phi = 0,46$). Показатели ЛИИО, НЛИ и WBC при соответствующих порогах отсечения имели «среднее» качество прогноза микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ (AUC = 0,67, AUC = 0,65 и AUC = 0,64 соответственно). Остальные лабораторные параметры, в том числе PLT, NEUT, EO и BASO, продемонстрировали «хорошее» прогностическое значение для диагноза смешанной инфекции (AUC = 0,77, AUC = 0,71, AUC = 0,72 и AUC = 0,79 соответственно). Чувствительность при соответствующих вышеуказанных оптимальных порогах отсечения таких параметров, как ЛИИО, НЛИ и WBC, не превышала 42 %, однако их специфичность, напротив, была высокой и составила 90 % для первых двух и 87 % для последнего показателя. Чувствительность показателей PLT (58 %), NEUT (65 %), EO (58 %) и BASO (69 %) была хорошей, а специфичность этих параметров варьировала от 67 % до 80 %. Все изученные лабораторные параметры имели хорошую или относительно высокую прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

Статистический анализ клинических параметров показал, что больные смешанной инфекцией ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с моноинфекцией ЭФ ИКБ имели существенно более высокие уровни показателя ОСИ (4,0 [2,0; 7,0] против 3,0 [1,0; 4,0] усл. баллов; $p = 0,004$), который отражал интенсивность симптомов интоксикации и менингизма, а также максимальной высоты лихорадки (38,40 [37,50; 39,00] против 36,95 [36,60; 37,50] °C; $p < 0,001$), что свидетельствует о преобладании средней степени тяжести течения заболевания у пациентов с микст-инфекцией в первые дни болезни.

Кроме того, с целью поиска информативных прогностических факторов риска развития смешанной инфекции ЭФ ИКБ с КЭ в начале заболевания нами было проанализировано 40 эпидемиологических и клинических параметров (табл. 2).

Показано, что шансы иметь значения COV для показателей ОСИ и максимальной высоты лихорадки, превышающие 4,0 балла и 37,5 °C соответственно, у больных с микст-инфекцией ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ значительно выше, чем у пациентов с моноинфекцией ЭФ ИКБ ($p = 0,036$ и $p < 0,001$ соответственно). Сила связи для параметров ОСИ и максимальной высоты лихорадки была средней (критерий $\phi = 0,32$) и относительно сильной (критерий $\phi = 0,53$) соответственно. Показатели ОСИ и максималь-

ной высоты лихорадки при вышеуказанных значениях COV имели «хорошее» (AUC = 0,71) и «очень хорошее» (AUC = 0,87) качество прогноза смешанной инфекции соответственно. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов этих предикторов также была хорошей.

Более того, у больных микст-инфекцией ЭФ ИКБ с КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ были повышены шансы иметь фебрильную лихорадку ($p < 0,001$), а также такие проявления синдрома интоксикации, как слабость ($p = 0,025$), умеренно выраженную головную боль ($p = 0,0023$) и болезненность движения глаз ($p = 0,049$). Сила связи для таких симптомов, как фебрильная лихорадка и умеренно выраженная головная боль, была относительно сильной (критерий $\phi = 0,54$ и $\phi = 0,43$ соответственно), а для таких признаков, как слабость и болезненность движения глаз, – средней ($\phi = 0,31$ и $\phi = 0,33$ соответственно). Такие признаки синдрома менингизма, как фотофобия, диффузная головная боль, тошнота, рвота и симптом ригидности мышц затылка, встречались исключительно в группе 1 больных микст-инфекцией ЭФ ИКБ с КЭ. Чувствительность таких клинических симптомов, как слабость и умеренно выраженная головная боль, была очень высокой – 92 % в обоих случаях, а специфичность – низкой (33 % и 47 % соответственно). Чувствительность признака «болезненность движения глаз» не превышала 24 %, но специфичность была отличной – 97 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов этих параметров была хорошей или высокой.

Для пошагового построения моделей множественной логистической регрессии все информативные параметры были добавлены в модуль программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). В результате на первом этапе были получены уравнения логит-регрессии для каждого из проанализированных прогностических факторов развития микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ. Затем с помощью алгоритма пошагового включения, который ранжирует признаки в зависимости от их прогностической ценности, были построены две модели логистической регрессии, которые позволяют проводить дифференциальную диагностику смешанной инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и моноинфекции ЭФ ИКБ у больных в первую неделю заболевания, каждая из которых содержала три наиболее информативных взаимосвязанных предиктора (табл. 3).

В результате ROC-анализа обе модели продемонстрировали «отличное» качество прогноза смешанной инфекции, так как показатель AUC был равен $0,90 \pm 0,011$ для модели 1 и $0,91 \pm 0,010$ для модели 2. Кроме того, для обеих моделей чувствительность метода составила 85 %, а специфичность – 83 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов была равна 82 % и 86 % для модели 1 и 81 % и 86 % для модели 2 соответственно.

Прогнозируемую вероятность $P(X)$ диагноза микст-инфекции ЭФ ИКБ и КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ в первую неделю болезни можно рассчитать с помощью формулы бинарной логистической регрес-

ТАБЛИЦА 2
ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
МЕЖДУ МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ
ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА С КЛЕЩЕВЫМ
ЭНЦЕФАЛИТОМ И МОНОИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ
ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

TABLE 2
ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC EFFICACY OF CLINICAL
PROGNOSTIC FACTORS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
BETWEEN MIXED INFECTION OF THE ERYTHEMA FORM
OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS WITH TICK-BORNE
ENCEPHALITIS AND MONOINFECTION OF THE ERYTHEMA
FORM OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS

Предикторы	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	Ч, %	С, %	ПЦ+, %	ПЦ-, %
	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 30)					
ОСИ, COV > 4,0 баллов	16 (61,54)	9 (30,00)	3,70 (1,23–11,34) $p = 0,036$	62,0	70,0	64,0	70,0
Высота лихорадки, COV > 37,5 °C	18 (69,23)	5 (16,67)	11,25 (3,16–40,10) $p < 0,001$	69,0	83,0	78,0	76,0
Фебрильная лихорадка	16 (61,54)	3 (10,00)	14,40 (3,44–60,22) $p < 0,001$	62,0	90,0	84,0	73,0
Слабость	24 (92,31)	20 (66,67)	6,00 (1,18–30,63) $p = 0,025$	92,0	33,0	55,0	83,0
Умеренно выраженная головная боль	24 (92,31)	16 (53,33)	10,50 (2,09–52,58) $p = 0,0023$	92,0	47,0	60,0	88,0
Болезненность движения глаз	6 (23,08)	1 (3,33)	8,70 (0,97–77,91) $p = 0,049$	24,0	97,0	86,0	59,0
Фотофобия (гиперестезия)	6 (23,08)	0	–	–	–	–	–
Тошнота	2 (7,69)	0	–	–	–	–	–
Диффузная головная боль	2 (7,69)	0	–	–	–	–	–
Рвота	2 (7,69)	0	–	–	–	–	–
Симптом ригидности мышц затылка	2 (7,69)	0	–	–	–	–	–

Примечание. Группа 1 – больные с микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и лихорадочной формы клещевого энцефалита; группа 2 – больные с моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза; n – численность группы; p – статистическая значимость различий показателя между группой 1 и группой 2 (критерий согласия Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера).

ТАБЛИЦА 3
МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ
ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
МЕЖДУ МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ
ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА С КЛЕЩЕВЫМ
ЭНЦЕФАЛИТОМ И МОНОИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ
ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

TABLE 3
LOGISTIC REGRESSION MODELS FOR DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS BETWEEN MIXED INFECTION
OF THE ERYTHEMA FORM OF IXODIC TICK-BORNE
BORRELIOSIS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS
AND MONOINFECTION OF THE ERYTHEMA FORM
OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS

Переменные	Оценка параметра	± SE	Статистика Вальда, χ^2	p
Модель 1				
Пересечение (α)	–88,84	27,61	10,35	0,0012
β_1 (ЛИИО)	0,93	0,43	4,71	0,029
β_2 (высота лихорадки)	2,26	0,71	10,16	0,0014
β_3 (ОСИ)	0,65	0,28	5,29	0,021
Модель 2				
Пересечение (α)	–89,65	26,02	11,86	< 0,001
β_1 (ЛИИО)	1,12	0,44	6,34	0,012
β_2 (высота лихорадки)	2,38	0,69	11,82	< 0,001
β_3 (BASO)	–3,59	1,35	7,07	0,008

Примечание. α – константа уравнения; β – коэффициент уравнения; SE – стандартная ошибка (standard error); p – достигнутый уровень статистической значимости.

сии [20]. Например, в модели 1, если показатель ЛИИО равен 1,90 усл. ед., значение высоты лихорадки – 37,4 °C, показатель ОСИ составляет 4,0 усл. балла, то прогнозируемая вероятность развития микст-инфекции ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ и моноинфекции ЭФ ИКБ будет приблизительно одинакова, поскольку $P(X) = 0,51$, то есть 51 %. Если у пациента значение ЛИИО достигает 3,0 усл. ед., максимальное значение лихорадки составляет 38,0 °C, а ОСИ равен 5,0 усл. баллов, то прогнозируемая вероятность микст-инфекции ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ будет очень высокой, так как $P(X) = 0,96$.

В модели 2, аналогичным образом, если у больного ЛИИО = 1,9 усл. ед., максимальное значение высоты лихорадки равно 37,4 °C, количество BASO = 0,40 %, то прогнозируемая вероятность смешанной инфекции составит 51 %. Если у пациента значение ЛИИО = 3,0 усл. ед., максимальная высота лихорадки составляет 38,0 °C, а показатель BASO = 0,20 %, то прогнозируемая вероятность микст-инфекции ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ будет 96 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы известно, что для микст-инфекции ИКБ с КЭ характерно острое начало заболевания в 70–80 % случаев, симптомы лихорадки и интоксикации были более выражены и продолжительны по сравнению с изолированным течением ИКБ, но менее – по сравнению с моноинфекцией КЭ [1, 6]. Сочетание ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ чаще имело среднюю степень тяжести течения заболевания и клинически протекало с симптомами лихорадки и интоксикации, а при моноинфекции ЭФ ИКБ преобладали лёгкие случаи, что совпадало с полученными нами данными [1, 3, 6]. По-видимому, более тяжёлое течение смешанной инфекции по сравнению с моноинфекцией ИКБ чаще всего обусловлено преобладанием в клинической картине проявлений КЭ, хотя около 38 % обследованных нами больных с микст-инфекцией имели лёгкое течение, которое клинически трудно отличить от моноинфекции ИКБ [8]. В периферической крови в начале заболевания у большинства больных КЭ и/или смешанной инфекцией ИКБ с КЭ выявляли снижение количества тромбоцитов, а также умеренное повышение СОЭ и числа нейтрофилов по сравнению с условно здоровым контролем [1, 23].

Установлено, что у большинства больных с ЭФ моноинфекции ИКБ заболевание имеет более лёгкое течение по сравнению с пациентами с ЭФ боррелиозной инфекции, сопровождаясь умеренно выраженными синдромами лихорадки и интоксикации [5, 24, 25]. В лейкоцитарной формуле больных с моноинфекцией ЭФ ИКБ по сравнению с группой здоровых лиц было выявлено статистически значимое снижение количества тромбоцитов и увеличение числа нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, что авторы связывали с активацией фагоцитоза в ответ на длительный воспалительный процесс в области эритемы, однако, в отличие от настоящего исследования, сравнение уровней этих показателей с группой больных с микст-инфекцией не проводилось [24, 25].

Известно, что нейтрофилы играют важную роль во врождённом иммунном ответе как при остром течении ИКБ, где они наряду с макрофагами участвуют в фагоцитозе и воспалительной реакции против *B. burgdorferi* s. l., так и в случае КЭ и ряда других флавивирусных инфекций, таких как лихорадка денге и лихорадка Западного Нила [23, 26]. Показано, что существует зависимость между тяжестью течения КЭ и увеличением количества нейтрофилов, которое происходит не только в периферической крови, но и в спинномозговой жидкости больных менингеальными формами КЭ и лихорадки Западного Нила [23].

Известно, что ЛИИ, в том числе ЛИИО и НЛИ, повышение которых было выявлено нами у больных смешанной инфекцией по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ, являются надёжными маркерами тяжести течения и неблагоприятных исходов многих островоспалительных и инфекционных заболеваний, включая такие вирусные инфекции, как COVID-19 и лихорадка денге [12, 13, 17].

Применение прогностических критериев позволяет повысить достоверность клинической диагностики в начале заболевания. В одном из исследований предлагается использовать раннее выявление в остром периоде ИКБ или микст-инфекции КЭ с ИКБ иммунологических критериев хронизации инфекционного процесса. В случае моноинфекции ЭФ ИКБ и микст-инфекции ИКБ с КЭ такими предикторами, имеющими среднее или хорошее качество прогноза, были повышенные уровни интерлейкина 8 и общего IgM в сыворотке крови, снижение общего IgG и ряда других показателей [10, 11]. Других математических моделей, позволяющих проводить ранний предварительный дифференциальный диагноз между смешанной инфекцией ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и моноинфекцией ЭФ ИКБ, в доступной литературе нет. Вместе с тем разработанная нами модель применима только для взрослых пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ без признаков поражения нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что из всех проанализированных клинических и лабораторных параметров у больных ранними предикторами предварительного диагноза острой смешанной инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ в первую неделю заболевания были повышенные уровни средних значений максимальной высоты лихорадки ($COV > 37,5$ °C; $AUC = 0,87$), показателя интенсивности синдрома интоксикации ОСИ ($COV > 4,0$ балла; $AUC = 0,71$), абсолютного числа лейкоцитов ($COV > 8,0 \times 10^9/л$; $AUC = 0,64$) и относительного числа NEUT ($COV > 59,8$ %; $AUC = 0,71$) в гемограмме, повышенные уровни средних значений гематологических индексов – ЛИИО ($COV > 2,0$ усл. ед.; $AUC = 0,67$) и НЛИ ($COV > 3,0$ усл. ед.; $AUC = 0,65$), а также снижение уровней абсолютного количества PLT ($COV < 229,0 \times 10^9/л$; $AUC = 0,77$), относительного количества EO ($COV < 2,20$ %; $AUC = 0,72$) и BASO ($COV < 0,40$ %; $AUC = 0,79$) в периферической крови.

Кроме того, из числа качественных клинических параметров у больных смешанной инфекцией ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ по сравнению с больными моноинфекцией ЭФ ИКБ в первую неделю заболевания были повышены шансы иметь фебрильную лихорадку, слабость, головную боль и болезненность движения глаз, а симптомы менингизма встречались только у пациентов с микст-инфекцией, что в целом свидетельствует о том, что смешанная инфекция ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ чаще протекает клинически более тяжело по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ.

На основании полученных данных были разработаны две модели логистической регрессии, базирующихся на доступных в клинической практике методах, позволяющих рассчитать вероятность предварительного диагноза микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ с отличным качеством прогноза ($AUC = 0,90$ и $AUC = 0,91$ соответственно) и с очень хорошими чувствительностью (85 %) и специфичностью (83 %).

Финансирование

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-15-20010 (<https://rscf.ru/project/22-15-20010>) и средств администрации Томской области.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Субботин А.В., Семенов В.А., Етенко Д.А. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Архивъ внутренней медицины*. 2012; 2(4): 35-39. [Subbotin AV, Semenov VA, Etenko DA. The problem of modern mixed neuroinfections transmitted by ixodid ticks. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2012; (2): 35-39. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-2-35-39
2. Бондаренко А.Л., Зыкова И.В., Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г., Нехорошкина Е.Л. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(4): 54-63. [Bondarenko AL, Zyкова IV, Abbasova SV, Tikhomolova EG, Nekhoroshkina EL. Mixed infection of tick-borne encephalitis and ixodes tick-borne borrelioses. *Infectious Diseases*. 2011; 9(4): 54-63. (In Russ.)].
3. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Клинический полиморфизм иксодовых клещевых боррелиозов (микст-инфекция с клещевым энцефалитом) на территории Южно-Уральского региона России. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2011; (1): 17-20. [Konkova-Reidman AB, Zlobin VI. Clinical polymorphism of ixodes tick-borne borrelioses (mixed infection with tick-borne encephalitis) on the territory of South-Ural region of Russia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011; (1): 17-20. (In Russ.)].
4. Krylova NV, Smolina TP, Leonova GN. Molecular mechanisms of interaction between human immune cells and Far Eastern tick-borne encephalitis virus strains. *Viral Immunol*. 2015; 28(5): 272-281. doi: 10.1089/vim.2014.0083
5. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тарасов В.Н., Тарасов Д.В., Ратникова Л.И., Рольщиков О.Б., и др. Этиопатогенетические и клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Южного Урала. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 5(54): 24-34. [Konkova-Rejdman AB, Zlobin VI, Tarasov VN, Tarasov DV, Ratnikova LI, Rolshchikov OB, et al. Aetiopathogenetic and clinical features of ixodes tick-borne borreliosis in the South Ural natural focuses. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 5(54): 24-34. (In Russ.)].
6. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94(2): 211-215. [Minoranskaya NS, Minoranskaya EI. Clinical and epidemiologic characteristics of lyme borreliosis and tick-borne encephalitis mixed infections in Krasnoyarsk kray. *Kazan Medical Journal*. 2013; 94(2): 211-215. (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ1591
7. 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; 100(1): 54-57. [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. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011; 100(1): 54-57. (In Russ.)].
8. Леонова Г.Н., Шутикова А.Л., Попов А.Ф., Щелканов М.Ю. Верификация случая микст-инфекции болезни Лайма, клещевого энцефалита и COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 67-73. [Leonova GN, Shutikova AL, Popov AF, Shchelkanov MYu. Verification of a case of mixed infection with Lyme disease, tick-borne encephalitis and COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 67-73. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.7
9. Помогаева А.П., Обидина О.В., Караваева М.О. Гематологические критерии прогнозирования течения иксодового клещевого боррелиоза у детей. *Детские инфекции*. 2014; 13(4): 23-27. [Pomogaeva AP, Obidina OV, Karavaeva MO. Hematological parameters in predicting of the course of Lyme borreliosis in children. *Children Infections*. 2014; 13(4): 23-27. (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-23-27
10. Миноранская Н.С., Усков А.Н., Сарап П.В. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(1): 35-40. [Minoranskaya NS, Uskov AN, Sarap PV. Importance of immune status for prognosis chronic borreliosis infections. *Journal Infectology*. 2014; 6(1): 35-40. (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2014-6-1-35-40
11. Миноранская Н.С., Сарап П.В., Андропова Н.В., Миноранская Е.И. Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(3): 378-385. [Minoranskaya NS, Sarap PV, Andronova NV, Minoranskaya EI. Clinical and laboratory predictors for forecasting the outcomes of ixodes tick-borne borreliosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70(3): 378-385. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337
12. Kilercik M, Demirelce Ö, Serdar MA, Mikailova P, Serteser M. A new haematocytometric index: Predicting severity and mortality

risk value in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021; 16(8): e0254073. doi: 10.1371/journal.pone.0254073

13. Chaloeuwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Hantrakool S, Chai-Adisaksoha C, Rattarittamrong E, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: A retrospective study. *BMC Hematol*. 2018; 18: 20. doi: 10.1186/s12878-018-0116-1

14. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. *Лайм-боррелиоз: иксодовые клещевые боррелиозы*. СПб.: Фолиант; 2000. [Lobzin YuV, Uskov AN, Kozlov SS. *Lyme borreliosis: Ixodid tick-borne borreliosis*. Saint Peterburg: Foliant; 2000. (In Russ.)].

15. Филатова Е.Н., Ильинских Е.Н., Решетова А.В., Пучкова Н.Н., Портнягина Е.В., Петрова Е.И., и др. Разработка моделей количественной оценки риска тяжёлого течения лихорадочной формы клещевого энцефалита. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 129-138. [Filatova EN, Ilyinskikh EN, Reshetova AV, Puchkova NN, Portnyagina EV, Petrova EI, et al. Development of score models for severe course risk assessment of febrile form of tick-borne encephalitis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 129-138. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.14

16. Kowalska-Kępczyńska A, Mleczo M, Domerecka W, Krasowska D, Donica H. Assessment of immune cell activation in pemphigus. *Cells*. 2022; 11(12): 1912. doi: 10.3390/cells11121912

17. Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Макеева А.В., Болотских В.И., Бердников А.А., Савченко А.П., и др. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2022; (87): 9-15. [Grebennikova IV, Lidokhova OV, Makeeva AV, Bolotских VI, Berdnikov AA, Savchenko AP, et al. Age-depended changes of leukocyte indices in COVID-19. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye*. 2022; (87): 9-15. (In Russ.)]. doi: 10.18499/1990-472X-2022-0-87-9-15

18. Мирошниченко А.П., Степанов Е.Н. Значение показателей периферической крови и лейкоцитарных индексов для оценки острого воспалительного процесса в околоносовых пазухах. *Российская оториноларингология*. 2014; 4(71): 75-77. [Miroshnichenko AP, Stepanov EN. Diagnostic value of hematologic indicators and leucocytes indexes for estimating an acute inflammation at sinus nasals. *Russian Otorhinolaryngology*. 2014; 4(71): 75-77. (In Russ.)].

19. Островский В.К., Родионов П.Н., Макаров С.В. Некоторые критерии в оценке тяжести течения и прогноза при разных формах острого панкреатита. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; (3): 56-59. [Ostrovskiy VK, Rodionov PN, Makarov SV. Some of criteria in the evaluation of severity and prognosis with different forms of acute pancreatitis. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2012; (3): 56-59. (In Russ.)].

20. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика*; 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Petrie A, Sabin K. *Medical statistics at a glance*; 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)].

21. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). *Экология человека*. 2008; (6): 58-68. [Grjibovski AM. Analysis of nominal data (independent observations). *Human Ecology*. 2008; (6): 58-68. (In Russ.)].

22. Боровиков В.П. *Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA*. М.; 2013. [Borovikov VP. *Popular introduction to contemporary data analysis in STATISTICA*. Moscow; 2013. (In Russ.)].

23. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5): 430-441. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.430

24. 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; 16(2): 34-42. [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. *Infectious Diseases*. 2018; 16(2): 34-42. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-34-42

25. Суздальцев А.А., Каравашкин Н.В., Кулагина А.П. Клинико-эпидемиологические аспекты иксодового клещевого боррелиоза в Самарской области. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021; 16(3): 27-32. [Suzdaltcev AA, Karavashkin NV, Kulagina AP. Clinical and epidemiological aspects of ixodid tick-borne borreliosis in the Samara region. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021; 16 (3): 27-32. (In Russ.)].

26. Petnicki-Ocwieja T, Kern A. Mechanisms of *Borrelia burgdorferi* internalization and intracellular innate immune signaling. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 4: 175. doi: 10.3389/fcimb.2014.00175

Сведения об авторах

Ильинских Екатерина Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры экологии, природопользования и экологической инженерии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: infconf2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7646-6905>

Филатова Евгения Николаевна – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: synamber@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9951-8632>

Семенова Алина Васильевна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: wind_of_change95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5195-3897>

Самойлов Кирилл Владимирович – ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: samoilov.krl@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8477-8551>

Портнягина Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: elena.cafedra@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4063-5329>

Минакова Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: infsbgm@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-8377>

Колганова Галина Николаевна – студентка, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gala.kolganova_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5545-4566>

Information about the authors

Ekaterina N. Ilyinskikh – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University; Professor at the Department of Ecology, Nature Management and Environmental Engineering, National Research Tomsk State University, e-mail: infconf2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7646-6905>

Evgenia N. Filatova – Postgraduate at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: synamber@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9951-8632>

Alina V. Semenova – Teaching Assistant at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: wind_of_change95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5195-3897>

Kirill V. Samoylov – Clinical Resident at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: samoilov.krl@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8477-8551>

Elena V. Portnyagina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: elena.cafedra@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4063-5329>

Iuliia V. Minakova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: infsibgmu@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-8377>

Galina N. Kolganova – Student, Siberian State Medical University, e-mail: gala.kolganova_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5545-4566>