

## РАЗРАБОТКА МОДЕЛЕЙ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Филатова Е.Н.<sup>1</sup>,  
Ильинских Е.Н.<sup>1, 2</sup>,  
Решетова А.В.<sup>1</sup>,  
Пучкова Н.Н.<sup>1</sup>,  
Портнягина Е.В.<sup>1</sup>,  
Петрова Е.И.<sup>1</sup>,  
Минакова Ю.В.<sup>1</sup>,  
Воронкова О.В.<sup>1</sup>,  
Мотлохова Е.А.<sup>1</sup>,  
Найденова Н.Е.<sup>1</sup>,  
Ильинских Н.Н.<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (634050, г. Томск, пр. Ленина, 36, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Филатова Евгения Николаевна**,  
e-mail: infconf2009@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** В настоящее время отсутствуют общепринятая классификация и клинические подходы к оценке степени тяжести клещевого энцефалита.

**Цель исследования.** Разработка моделей количественной оценки тяжести лихорадочной формы клещевого энцефалита на основе наиболее информативных предикторов тяжёлого течения.

**Материалы и методы.** В соответствии с клиническими критериями, основанными на оценке высоты и продолжительности лихорадки, были сформированы две группы из 9 и 30 пациентов соответственно с тяжёлым и нетяжёлым течением лихорадочной формы клещевого энцефалита (средний возраст –  $52,2 \pm 4,3$  и  $49,5 \pm 3,9$  года соответственно). Дизайн исследования соответствовал ретроспективному исследованию типа «случай – контроль». Статистическая значимость различий переменных оценивалась с помощью критерия хи-квадрат. Вычислялись показатели отношения шансов. Разработка моделей логистической регрессии проводилась с помощью модулей Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** Разработана анкета количественной оценки в баллах тяжести течения лихорадочной формы клещевого энцефалита на основе высоты лихорадки и 11 наиболее информативных предикторов тяжёлого течения болезни, включавших артралгию, озноб, нарушение сна, головокружение, орбитальные боли, тошноту, фотофобию, миалгию, сильную головную боль, рвоту и менингизм. Для прогнозирования тяжёлого течения заболевания построены две модели логистической регрессии – с учётом или без учёта синдрома лихорадки в сумме баллов количественной оценки (коэффициенты  $\alpha$  и  $\beta$  составили  $-12,13$  и  $0,94$ , а также  $-5,78$  и  $0,75$  для моделей 1 и 2 соответственно). Модели 1 и 2 продемонстрировали высокую прогнозируемую вероятность тяжёлого течения заболевания при порогах отсечения значений 14 и 9 баллов и «отличное» качество прогноза (AUC равна 0,99 и 0,98 соответственно).

**Заключение.** Разработанные модели позволяют с высокой вероятностью определить риск тяжёлого течения лихорадочной формы клещевого энцефалита, что может быть использовано в клинической практике и в научных целях.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, лихорадочная форма, тяжесть течения, анкета, модель логистической регрессии, ретроспективные исследования, чувствительность, специфичность

**Для цитирования:** Филатова Е.Н., Ильинских Е.Н., Решетова А.В., Пучкова Н.Н., Портнягина Е.В., Петрова Е.И., Минакова Ю.В., Воронкова О.В., Мотлохова Е.А., Найденова Н.Е., Ильинских Н.Н. Разработка моделей количественной оценки риска тяжёлого течения лихорадочной формы клещевого энцефалита. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 129-138. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.14

Статья поступила: 01.06.2022

Статья принята: 19.10.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

## DEVELOPMENT OF SCORE MODELS FOR SEVERE COURSE RISK ASSESSMENT OF FEBRILE FORM OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Filatova E.N.<sup>1</sup>,  
 Ilyinskikh E.N.<sup>1,2</sup>,  
 Reshetova A.V.<sup>1</sup>,  
 Puchkova N.N.<sup>1</sup>,  
 Portnyagina E.V.<sup>1</sup>,  
 Petrova E.I.<sup>1</sup>,  
 Minakova Yu.V.<sup>1</sup>,  
 Voronkova O.V.<sup>1</sup>,  
 Motlokhova E.A.<sup>1</sup>,  
 Naydenova N.E.<sup>1</sup>,  
 Ilyinskikh N.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University  
 (Moskovsky trakt 2, Tomsk 634050,  
 Russian Federation)

<sup>2</sup> National Research Tomsk State University  
 (Lenina ave. 36, Tomsk 634050,  
 Russian Federation)

Corresponding author:  
**Evgenia N. Filatova,**  
 e-mail: infconf2009@gmail.com

### ABSTRACT

**Background.** There is no current generally accepted classification and clinical approaches to assess the clinical course severity of tick-borne encephalitis.

**The aim** is to develop models for the quantitative severity scores of the febrile form of tick-borne encephalitis using the most informative predictors.

**Materials and methods.** In accordance with clinical criteria of the height and duration of fever, two groups of 9 and 30 patients ( $52.2 \pm 4.3$  and  $49.5 \pm 3.9$  years old) with severe and non-severe febrile form of tick-borne encephalitis were formed. The study design was a retrospective case-control study. Statistical significance assessment of variables was carried out using the chi-square test. The odds ratios were also calculated. The development of logistic regression models was carried out using Statistica 12.0 modules.

**Results.** A questionnaire of febrile form of tick-borne encephalitis severity score was developed using the height of fever and 11 most informative clinical predictors including arthralgia, chills, sleep disturbance, dizziness, orbital pain, nausea, photophobia, myalgia, severe headache, vomiting and meningism. To predict the severe clinical course of febrile form of tick-borne encephalitis, two logistic regression models were developed with or without severity score assessment of fever syndrome (coefficients  $\alpha$  and  $\beta$  were  $-12.13$  and  $0.94$  and  $-5.78$  and  $0.75$  for models 1 and 2, respectively). Models 1 and 2 demonstrated a high predicted probability for cut-off values equal to 14 and 9 points and excellent quality of prediction test (AUC are equal to 0.99 and 0.98, respectively).

**Conclusions.** The models of severity score demonstrated high predicted probabilities to predict severe clinical course of febrile form of tick-borne encephalitis, which can be used in clinical practice and for scientific purposes.

**Key words:** tick-borne encephalitis, febrile form, severity, questionnaires, logistic regression model, retrospective studies, sensitivity, specificity

**For citation:** Filatova E.N., Ilyinskikh E.N., Reshetova A.V., Puchkova N.N., Portnyagina E.V., Petrova E.I., Minakova Yu.V., Voronkova O.V., Motlokhova E.A., Naydenova N.E., Ilyinskikh N.N. 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. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.14

Received: 01.06.2022

Accepted: 19.10.2022

Published: 08.12.2022

Клещевой энцефалит (КЭ) относится к числу наиболее распространённых инфекций, передающихся иксодовыми клещами, как на территории Сибирского федерального округа (СФО), так и Томской области [1, 2]. В период с 2009 по 2020 г. в Томской области показатели заболеваемости КЭ ежегодно превышали общероссийские значения от 4,5 до 5,8 раза [3].

Известно, что клиническая картина КЭ может существенно варьировать от бессимптомных и лёгких форм до крайне тяжёлых вариантов, исходом которых может быть инвалидизация или смерть пациента [4, 5]. Более того, соотношение больных, имеющих различные клинические формы и тяжесть течения заболевания, может значительно различаться между группами пациентов, проживающих в различных географических регионах [6], что может зависеть не только от возраста, пола, наличия фоновой патологии, особенностей иммунореактивности организма у конкретного больного, но и от генотипа возбудителя, доминирующего в той или иной местности [7, 8].

В настоящее время отсутствует общепринятая классификация и клинические подходы к оценке степени тяжести КЭ, что часто делает характеристику клинического течения заболевания неточной [9, 10]. Клиницисты в разных стационарах и регионах зачастую применяют различные клинические параметры оценки тяжести течения КЭ. Имеющиеся в настоящее время клинические критерии степени тяжести лихорадочной формы (ЛФ) КЭ основаны только на оценке высоты и продолжительности лихорадки без учёта синдромов интоксикации и менингизма, которые характерны для тяжёлого течения этого варианта КЭ [10, 11]. В результате используемая в настоящее время методика оценки тяжести течения заболевания не позволяет проводить какое-либо сравнение внутри и между обследованными группами больных, что важно как для клинической практики, так и для научных исследований.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка моделей количественной оценки тяжести заболевания на основе наиболее информативных предикторов тяжёлого течения ЛФ КЭ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В общей сложности в ретроспективное клиническое исследование было включено 39 историй болезней пациентов с диагнозом моноинфекции ЛФ КЭ, госпитализированных в инфекционную клинику ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск) в период с 2009 по 2022 г. Выборка историй болезни формировалась с применением таблицы случайных чисел. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протоколы № 7939 от 21.10.2019 и № 9119/1 от 30.05.2022). Информированное согласие было получено от всех пациентов, участвовавших в исследовании.

В данном исследовании в качестве клинического подхода для дифференцировки тяжёлой степени тяжести и нетяжёлого течения ЛФ КЭ, соответствующего лёгкому и среднетяжёлему течению болезни, были использованы критерии, предложенные Н.Г. Жуковой и соавт. [9]. Данный клинический способ оценки степени тяжести основан только на оценке высоты и продолжительности лихорадочной реакции: лёгкой степень тяжести соответствует температура тела до 38,0 °С длительностью до 3 дней, для средней степени тяжести лихорадка варьирует от 38,1 до 39,6 °С продолжительностью от 4 до 7 дней, а критериями тяжёлой степени тяжести были повышение температура тела свыше 39,6 °С в течение более чем 7 дней [9].

В соответствии с этими клиническими критериями больные ЛФ КЭ были разделены на две группы: группу 1, включавшую 9 пациентов с тяжёлым течением болезни, и группу 2, состоящую из 30 больных с лёгкой и среднетяжёлой степенью тяжести. Дизайн исследования соответствовал ретроспективному исследованию типа «случай – контроль». Численность групп 1 и 2 имела соотношение 1:3 с сохранением баланса по возрасту и полу. Группа 1 включала 4 (44,4%) больных мужского пола и 5 (55,6%) пациентов женского пола. Средний возраст пациентов в группе 1 с тяжёлым течением был  $52,2 \pm 4,3$  года. В группу 2 больных с нетяжёлым течением ЛФ КЭ было включено 13 (43,3%) мужчин и 17 (56,7%) женщин. Средний возраст больных в группе 2 составил  $49,5 \pm 3,9$  года.

Во всех случаях у пациентов диагноз КЭ был верифицирован с помощью определения в сыворотке крови IgM и IgG к вирусу КЭ, а также антигена этого вируса методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при поступлении больного в стационар и в динамике через 10–14 дней с применением тест-систем АО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) был исключён на основании отсутствия «мигрирующей» эритемы в месте присасывания клеща и отрицательных результатов ИФА с определением IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* s.l. в день обращения пациента и спустя 21 день от момента заболевания с применением тест-систем АО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Критериями включения в исследование для групп пациентов были возраст от 20 до 60 лет, поступление в стационар в срок не позднее 5 дней от начала заболевания, обнаружение иммуноглобулинов IgM к вирусу КЭ и АГ вируса КЭ в крови больного, нормальные показатели спинномозговой жидкости в случае наличия положительных менингеальных симптомов для исключения менингеальной формы КЭ.

Все включённые в исследование пациенты находились в стационаре под наблюдением опытных клиницистов. У всех больных был собран подробный эпидемиологический анамнез, изучены жалобы, проведён физикальный осмотр и получены результаты всех необходимых клинико-лабораторных исследований. С целью соблюдения корректности определения степени тяжести, выявленной у больных ЛФ КЭ с помощью клинических критериев и новой количественной системы в баллах, проводилась независимая оценка тяжести течения заболевания с помощью этих методов с участием двух

опытных клиницистов, которые не были осведомлены о полученных друг другом результатах.

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение Epi Info, версия 3.3.2 (США) и Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) [12]. Количественные данные проверяли на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Размер случайной выборки предварительно не рассчитывался. Для определения статистической значимости различий независимых выборок количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных.

Для оценки статистической значимости различий качественных переменных между группами с тяжёлым и нетяжёлым течением заболеваний использовали непараметрический критерий статистической значимости гипотезы «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса [13]. Для оценки силы взаимосвязи между номинальными переменными применяли критерий V Крамера [14]. Данные были представлены как медиана (Me), первый и третий квартили в формате  $[Q_{0,25}; Q_{0,75}]$ , отношение шан-

сов (ОШ) и 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ) или как  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее, а  $m$  – стандартная ошибка. Двусторонние значения  $p < 0,05$  были интерпретированы как статистически значимые. Разработка и оценка качества моделей бинарной логистической регрессии проводилось с помощью специализированных модулей программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) [12, 15]. Статистическая значимость коэффициентов регрессии оценивалась с использованием статистики Вальда. Оценка чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результатов, а также точности модели логистической регрессии прогноза тяжёлого течения ЛФ КЭ проводилась при различных значениях количественной оценки в баллах с использованием оптимального порога отсека COV (cut-off value). Качество модели логистической регрессии было также проверено с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника) с вычислением AUC (area under ROC curve) – интегральной площади под характеристической ROC-кривой [16].

**ТАБЛИЦА 1**  
**ИНФОРМАТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ**  
**ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МОДЕЛЕЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ**  
**РЕГРЕССИИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЁЛОГО**  
**ТЕЧЕНИЯ ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО**  
**ЭНЦЕФАЛИТА**

**TABLE 1**  
**CLINICAL PREDICTORS FOR THE DEVELOPMENT**  
**OF LOGISTIC REGRESSION MODEL FOR SEVERE COURSE**  
**RISK SCORE ASSESSMENT OF THE FEBRILE FORM**  
**OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS**

| Предикторы                 | Частота в группах больных, абс. (%) |                   | ОШ (95% ДИ)        | $\chi^2$            | V    |
|----------------------------|-------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|------|
|                            | группа 1 (n = 9)                    | группа 2 (n = 30) |                    |                     |      |
| Озноб                      | 6 (67,7)                            | 7 (23,3)          | 6,6 (1,3–33,3)     | 5,8<br>$p = 0,016$  | 0,36 |
| Миалгия                    | 8 (88,9)                            | 7 (23,3)          | 26,3 (2,8–248,0)   | 12,6<br>$p < 0,001$ | 0,49 |
| Артралгия (оссалгия)       | 7 (70,0)                            | 10 (33,3)         | 4,7 (1,0–22,0)     | 4,1<br>$p = 0,042$  | 0,34 |
| Головная боль (сильная)    | 8 (88,9)                            | 1 (2,5)           | 304,0 (17,2–638,8) | 35,7<br>$p < 0,001$ | 0,65 |
| Нарушение сна              | 6 (67,7)                            | 7 (23,3)          | 6,6 (1,3–33,3)     | 5,8<br>$p = 0,016$  | 0,36 |
| Головокружение             | 6 (67,7)                            | 7 (23,3)          | 6,6 (1,3–33,3)     | 5,8<br>$p = 0,016$  | 0,36 |
| Блезненность движения глаз | 5 (55,6)                            | 4 (13,3)          | 8,1 (1,5–43,8)     | 6,9<br>$p = 0,009$  | 0,46 |
| Фотофобия (гиперестезия)   | 6 (67,7)                            | 4 (13,3)          | 13,0 (2,3–74,1)    | 10,3<br>$p = 0,001$ | 0,46 |
| Тошнота                    | 5 (55,6)                            | 3 (10,0)          | 11,3 (1,9–66,4)    | 8,8<br>$p = 0,003$  | 0,43 |
| Рвота                      | 5 (55,6)                            | 0                 | –                  | –                   | –    |
| Менингизм                  | 8 (88,9)                            | 0                 | –                  | –                   | –    |

**Примечание.** Группа 1 – больные с тяжёлым течением; группа 2 – больные с нетяжёлым течением; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал;  $\chi^2$  – критерий статистической значимости гипотезы хи-квадрат; V – критерий V Крамера; n – численность группы; p – статистическая значимость различий показателя между группами 1 и 2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы больных 1 и 2 были сопоставимы по полу и возрасту. Средняя температура тела при поступлении в группу 1 с тяжёлой степенью тяжести составила  $39,9 \pm 0,14$  °C, что было существенно выше, чем в группе 2 с нетяжёлым течением ( $38,3 \pm 0,10$  °C;  $p < 0,001$ ). Продолжительность лихорадочного периода также значительно отличалась между этими группами ( $8,9 \pm 0,5$  дня против  $4,4 \pm 0,27$  дня;  $p < 0,001$ ). Двухволнового течения болезни среди обследованных больных выявлено не было. В результате поиска в группах 1 и 2 наиболее информативных клинических предикторов тяжёлого течения ЛФ КЭ в первые дни болезни из 15 проанализированных симптомов нами были отобраны 11 признаков синдромов интоксикации и менингизма, которые наряду с синдромом лихорадки имеют прогностическое значение для тяжёлой степени тяжести ЛФ КЭ (табл. 1).

Для каждого параметра вычислялись частота встречаемости в группах 1 и 2 и показатель ОШ, который показывает во сколько раз шанс иметь изучаемый признак в группе 1 с тяжёлой степенью тяжести выше, чем в группе 2 с нетяжёлым течением ЛФ КЭ. Кроме того, для оценки силы взаимосвязи между признаками применяли критерий V Крамера [14]. Установлено, что синдром менингизма и рвота встречались только в группе 1 больных с тяжёлым течением. Остальные изученные параметры по величине эффекта на риск развития тяжёлого течения ЛФ КЭ можно расположить в порядке возрастания следующим образом: артралгия (оссалгия), озноб, нарушение сна (сонливость и бессонница), головокружение, орбитальные боли (болезненность при движении глаз), тошнота, фотофобия, миалгия и сильная головная боль. На основе полученных данных об информативности клинических предикторов нами была разработана анкета, включавшая вышеперечисленные проявления синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма для оценки риска тяжёлого течения ЛФ КЭ. Каждому параметру, включённому в анкету (табл. 2), соответствует определённое количество баллов. При наличии параметра пациенту присваивалось определённое количество баллов, которые затем суммировались. Отсутствие признака оценивалось как ноль баллов. Таким образом, общая сумма баллов у каждого больного зависела от наличия и интенсивности симптомов.

**ТАБЛИЦА 3**  
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЕЛОСТИ ТЕЧЕНИЯ В БАЛЛАХ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ И НЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМОЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

| Варианты  | Оценка тяжести течения, в баллах, Me [ $Q_{0,25}$ ; $Q_{0,75}$ ] |                   | p       |
|-----------|--|-------------------|---------|
|           | группа 1 (n = 9)   | группа 2 (n = 30) |         |
| Вариант 1 | 16,0 [15,0; 18,0]  | 5,0 [4,5; 6,0]    | < 0,001 |
| Вариант 2 | 10,0 [9,0; 12,0]   | 2,0 [1,0; 2,0]    | < 0,001 |

**Примечание.** Вариант 1 – количественная оценка с учётом синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма; вариант 2 – количественная оценка без учёта синдрома лихорадки; Me – медиана; [ $Q_{0,25}$ ;  $Q_{0,75}$ ] – первый и третий квартили; n – численность группы; p – статистическая значимость различий значений показателя между группами 1 и 2.

**ТАБЛИЦА 2**  
АНКЕТА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЕЛОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМОЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

**TABLE 2**  
SEVERITY SCORE QUESTIONNAIRE FOR PATIENTS WITH FEBRILE FORM OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

| Симптомы                                | Баллы* |
|---|--------|
| Максимальные значения температуры тела: |        |
| субфебрилитет от 37,1 до 38,0 °C        | +2     |
| от 38,1 до 39,6 °C                      | +4     |
| более 39,6 °C                           | +6     |
| Озноб                                   | +1     |
| Миалгии                                 | +1     |
| Артралгия (оссалгия)                    | +1     |
| Головная боль                           |        |
| слабая                                  | +1     |
| сильная                                 | +2     |
| Нарушение сна (сонливость/бессонница)   | +1     |
| Головокружение                          | +1     |
| Болезненность при движении глаз         | +1     |
| Фотофобия (гиперестезия)                | +1     |
| Тошнота                                 | +1     |
| Рвота                                   | +3     |
| Менингизм                               | +3     |

**Примечание.** \* – в случае отсутствия признака присваивается ноль баллов; все полученные за каждый признак баллы суммируются.

В таблице 3 представлены данные распределения значений количественной оценки тяжести течения в баллах в группах больных, которые были установлены для двух вариантов: в варианте 1 определялась общая сумма баллов с включением всех трёх синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма, а для вариан-

**TABLE 3**  
DISTRIBUTION OF THE RESULTS OF QUANTITATIVE SEVERITY SCORES IN GROUPS OF PATIENTS WITH SEVERE AND NON-SEVERE FEBRILE FORM OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

та 2 подсчитывалась сумма баллов без учёта синдрома лихорадки.

Для прогнозирования тяжёлого течения ЛФ КЭ и анализа оптимальных порогов отсека COV в баллах, которые соответствуют границам диапазонов показателя и позволяют достоверно разделить больных с тяжёлым и нетяжёлым течением ЛФ КЭ, для приведённых выше вариантов 1 и 2 были построены две модели бинарной логистической регрессии. В модели 1 количественной оценки с учётом синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма коэффициенты регрессии  $\alpha$  и  $\beta$  составили  $-12,13 \pm 6,13$  и  $0,94 \pm 0,47$  ( $p = 0,042$  и  $p = 0,048$ ) соответственно. В модели 2 количественной оценки без учёта синдрома лихорадки коэффициенты регрессии  $\alpha$  и  $\beta$  были равны  $-5,78 \pm 1,94$  и  $0,75 \pm 0,24$  ( $p = 0,003$  и  $p = 0,002$ ) соответственно. Таким образом, для расчёта прогнозируемой вероятности  $P(X)$  тяжёлого течения у больного ЛФ КЭ с помощью показателя количественной оценки в условных баллах можно использовать два уравнения логистической регрессии:

$$P_1(X) = \frac{\exp(-12,13 + 0,94 \times x_1)}{1 + \exp(-12,13 + 0,94 \times x_1)}$$

и

$$P_2(X) = \frac{\exp(-5,78 + 0,75 \times x_2)}{1 + \exp(-5,78 + 0,75 \times x_2)},$$

где  $P_1(X)$  и  $P_2(X)$  – прогнозируемая вероятность;  $x_1$  и  $x_2$  – значение суммы баллов количественной оценки у больного для моделей 1 и 2 соответственно.

В таблице 4 приведены результаты анализа прогнозируемой вероятности тяжёлого течения болезни при различных значениях количественной оценки в баллах с использованием оптимальных порогов отсека

переменной COV и учётом значений чувствительности и специфичности для моделей 1 и 2.

На основании расчётов прогнозируемой вероятности тяжёлого течения болезни при различных значениях количественной оценки в баллах было установлено, что больные ЛФ КЭ, показавшие в модели 1 и 2 сумму баллов равную 13 и 8 соответственно, могли быть отнесены с прогнозируемой вероятностью менее 0,5 в группу 2 с нетяжёлым течением и с вероятностью 0,5 – к группе 1 с тяжёлой формой заболевания. При COV равном 13 и 8 соответственно чувствительность моделей 1 и 2 логистической регрессии составила 89 %, специфичность – 93 %, прогностическая ценность положительного результата – 0,80, а точность – 0,92. Больные, получившие менее 13 и 8 баллов в моделях 1 и 2 количественной оценки, имели очень низкую вероятность развития тяжёлого течения болезни. Вместе с тем, у пациентов, получивших в моделях 1 и 2 сумму баллов 14 и 9 соответственно, была высокая прогнозируемая вероятность ( $P(X) = 0,73$ ) тяжёлого течения ЛФ КЭ, что сочеталось с не менее высокими показателями чувствительности, специфичности, точности прогностической ценности положительного и отрицательного результатов.

В целом разработанные нами модели 1 и 2 имели «отличное» качество прогноза развития тяжёлого течения ЛФ КЭ ( $AUC = 0,99 \pm 0,01$  и  $AUC = 0,98 \pm 0,01$  соответственно).

Для дополнительного определения качества моделей 1 и 2 логистической регрессии результаты классификации больных, имеющих или не имеющих тяжёлое течение, установленные с помощью количественной оценки в баллах, сравнивались с данными, полученными с применением клинических критериев степени тяжести ЛФ КЭ (табл. 5).

**ТАБЛИЦА 4**  
**ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ МОДЕЛЕЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ПРОГНОЗА ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ ОПТИМАЛЬНОГО ПОРОГА ОТСЕЧЕНИЯ**

**TABLE 4**  
**EVALUATION OF THE SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF LOGISTIC REGRESSION MODELS FOR THE PREDICTION OF SEVERE COURSE OF THE FEBRILE FORM OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS FOR DIFFERENT CUT-OFF VALUES**

| Показатель       | COV, в баллах $x_i$ |           |           |           |          |          |           |           |
|------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|
|                  | Модель 1            |           |           | Модель 2  |          |          |           |           |
|                  | $\geq 13$           | $\geq 14$ | $\geq 15$ | $\geq 16$ | $\geq 8$ | $\geq 9$ | $\geq 10$ | $\geq 12$ |
| P(X)             | 0,51                | 0,73      | 0,87      | 0,95      | 0,56     | 0,73     | 0,85      | 0,96      |
| Чувствительность | 0,89                | 0,89      | 0,78      | 0,67      | 0,89     | 0,78     | 0,67      | 0,33      |
| Специфичность    | 0,93                | 0,97      | 1,0       | 1,0       | 0,93     | 0,93     | 0,97      | 1,0       |
| ACC              | 0,92                | 0,95      | 0,95      | 0,92      | 0,92     | 0,90     | 0,90      | 0,90      |
| PPV              | 0,80                | 0,89      | 1,0       | 1,0       | 0,80     | 0,78     | 0,86      | 1,0       |
| NPV              | 0,97                | 0,97      | 0,94      | 0,91      | 0,97     | 0,93     | 0,91      | 0,83      |

**Примечание.** COV (cut-off value) – значения оптимального порога отсека переменной; модель 1 – количественная оценка с учётом синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма; модель 2 – количественная оценка без учёта синдрома лихорадки; P(X) – прогнозируемая вероятность; ACC (accuracy) – точность; PPV (positive predictive value) – прогностическая ценность положительного результата; NPV (negative predictive value) – прогностическая ценность отрицательного результата.

ТАБЛИЦА 5

**СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ В БАЛЛАХ У БОЛЬНЫХ ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМОЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

TABLE 5

**COMPARISON OF THE RESULTS OF SEVERITY ASSESSMENT USING CLINICAL CRITERIA AND QUANTITATIVE SCORES IN PATIENTS WITH FEBRILE FORM OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS**

| Методы классификации случаев           | Число случаев (n = 39), абс. (%) |                           |                          |                          |
|--|----------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  | Модель 1                         |                           | Модель 2                 |                          |
|  | группа 1<br>(≥ 14 баллов)        | группа 2<br>(< 14 баллов) | группа 1<br>(≥ 9 баллов) | группа 2<br>(< 9 баллов) |
| Критерии                               | 9 (23,1)                         | 30 (76,9)                 | 9 (23,1)                 | 30 (76,9)                |
| Баллы:                                 |                                  |                           |                          |                          |
| правильно классифицированные (a + d)   | 8 (20,6)                         | 29 (74,4)                 | 7 (17,9)                 | 28 (71,9)                |
| неправильно классифицированные (b + c) | 1 (2,5)                          | 1 (2,5)                   | 2 (5,1)                  | 2 (5,1)                  |

**Примечание.** a – число истинноположительных результатов; b – число ложноположительных результатов; c – число ложноотрицательных результатов; d – число истинноотрицательных результатов.

В модели 1 при использовании оптимального порога отсечения COV равного 14 баллам было установлено, что 95 % всех больных были правильно отнесены в свои группы, и только в двух случаях (5 %) результаты оценки тяжести течения с применением клинических критериев и количественной оценки в баллах не совпадали. Один из этих пациентов, классифицированный как имеющий нетяжёлое течение в соответствии с клиническими критериями, был неправильно отнесён в группу 1 с тяжёлым течением в соответствии с количественной оценкой. Кроме того, использование количественной оценки в баллах привело к тому, что ещё один больной, имеющий тяжёлое течение заболевания согласно клиническим критериям, был неправильно классифицирован в группу 2 с нетяжёлым течением. Все пациенты с синдромом менингизма имели сумму не менее 15 баллов и были отнесены в группу 1 с тяжёлым течением. В модели 2 при использовании COV равного 9 баллам было показано, что 89,8 % всех больных были правильно классифицированы в свои группы. Вместе с тем, у 4 (10,2 %) пациентов результаты оценки тяжести течения с применением клинических критериев и количественной оценки в баллах не совпадали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, разработаны две модели количественной оценки, позволяющие с высокой вероятностью определить риск тяжёлого течения ЛФ КЭ в первые дни болезни. Используемый нами метод количественной оценки тяжести течения в целом очень хорошо коррелировал с общепринятым клиническим подходом. Во всех случаях неправильное определение тяжести течения с помощью количественной оценки, по сравнению с клиническими критериями было связано с тем, что полученные суммы баллов у этих пациентов были очень близки к минимальному лимиту диапазона баллов тяжёлого течения.

В отечественных публикациях, посвящённых клинической картине КЭ, даётся лишь описание частоты встречаемости отдельных клинических симптомов в группах больных без указания тяжести течения заболевания [17, 18]. Кроме того, отсутствуют общепринятые клинические критерии тяжести течения этого заболевания. Вместе с тем, известно, что количественный подход был использован различными авторами для ранней диагностики, оценки тяжести течения или прогнозирования исходов при таких инфекционных заболеваниях как клещевой энцефалит [19], болезнь Лайма [20], лихорадка денге [21] и новая коронавирусная инфекция COVID-19 [22]. В частности, P. Vogovic и соавт. [19] была предложена и протестирована в сравнении с традиционным клиническим подходом система количественной оценки, позволяющая дифференцировать лихорадочную, менингеальную и очаговую формы болезни.

Метод количественной оценки степени тяжести имеет несколько преимуществ, по сравнению традиционными клиническими критериями. Во-первых, в отличие от клинических критериев [9, 10], которые учитывают только высоту и продолжительность лихорадки у больных, предложенная нами анкета принимала во внимание основные симптомы интоксикации и проявления синдрома менингизма. Во-вторых, предложенная количественная система представляет собой критерии, позволяющие достоверно прогнозировать тяжёлое течение болезни уже в первые дни заболевания и чётко дифференцировать больных, имеющих тяжёлое или нетяжёлое течение, что может быть использовано как в клинической практике, так и в научных исследованиях для сравнения тяжести течения болезни у пациентов из разных групп и популяций. Поскольку количественный подход позволяет более чётко дифференцировать больных в зависимости от тяжести клинического течения болезни, то это позволяет более обоснованно выбирать схемы и продолжительность этиотропной терапии. В-третьих, количественный подход позволяет адекватно оценить выра-

женность лихорадочно-интоксикационного синдрома и дифференцировать по этому параметру больных внутри из групп с тяжёлым и нетяжёлым течением. Поэтому потенциально подобная система оценки степени тяжести может быть применена для создания алгоритмов постановки диагноза у больных клещевыми инфекциями.

Вместе с тем, хотелось бы подчеркнуть, что разработанный вариант анкеты количественной оценки тяжести течения имеет ограничения в использовании и применим только для больных ЛФ КЭ, а также не может быть использован у больных моложе 20 лет или старше 60 лет, поскольку анкета не была протестирована в других возрастных группах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время отсутствует общепринятая классификация и клинические критерии степени тяжести КЭ. Вместе с тем, на примере других инфекций было показано, что модели бинарной логистической регрессии позволяют прогнозировать тяжесть течения и исходы заболевания. Поэтому применение количественного подхода может существенно расширить возможности классификации КЭ и других клещевых инфекций. Разработанные нами две модели количественной оценки позволяют с высокой вероятностью определить риск тяжёлого течения ЛФ КЭ на основе наиболее информативных клинических предикторов синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма, что может быть использовано как в клинической практике, так и в научных целях для сравнения тяжести течения болезни у пациентов из разных групп и популяций. Сопоставимость и корректность результатов оценки тяжести течения у больных ЛФ КЭ с помощью клинических критериев и новой количественной системы в баллах была подтверждена путём сравнения этих двух методов. Дальнейшие исследования позволят разработать классификацию для других клинических форм КЭ.

### Финансирование

Исследование выполнено за счет 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

1. Полторацкая Н.В., Полторацкая Т.Н., Панкина Т.М., Шихин А.В., Сизова Н.Н., Дейнеко О.Ю. Анализ эпидемиологической ситуации по клещевому энцефалиту и иксодовому клещевому боррелиозу в Томской области. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2021; (1): 9-15. doi: 10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15
2. Тимонин А.В., Широкоступ С.В. Ретроспективный анализ заболеваемости клещевым энцефалитом в Сибирском федеральном округе. *Universum: медицина и фармакология*. 2021; 11(82): 19-20. doi: 10.32743/UniMed.2021.82.11.12408
3. Жукова Н.Г., Полторацкая Т.Н., Сизова Н.Н., Полторацкая Н.В., Панкина Т.М., Шихин А.В., и др. Клещевой энцефалит в Томской области. *Терапия*. 2021; 7(5(47)): 14-21. doi: 10.18565/therapy.2021.5.14-21
4. 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
5. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res*. 2019; 164: 23-51. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014
6. Вотьяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. *Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции)*. Новосибирск: Наука; 2002.
7. Злобин В.И., Джиоев Ю.П., Козлова И.В., Демина Т.В., Верховина М.М., Аитов К.А., и др. Клещевой энцефалит в России: вопросы этиологии, эпидемиологии и профилактики. *Журнал инфекционной патологии*. 2018; 23(1-4): 19-20.
8. Савинова Ю.С. Европейский субтип вируса клещевого энцефалита. Обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 100-113. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.9
9. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. *Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение)*. Томск: СТТ; 2002.
10. Кузнецова В.Г., Краснова Е.И., Патурин Н.Г. Клещевой энцефалит в клинической практике врача. *Лечащий врач*. 2015; (1): 20-26.
11. Гордеев А.В., Аникина О.Л., Ерохина Л.Г., Мильникова Е.Ю. Лихорадочная форма клещевого энцефалита у детей Приморья. *Детские инфекции*. 2005; 4(1): 47-48.
12. Боровиков В.П. *Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: учебное пособие для вузов*. М.; 2013.
13. Лакин Г.Ф. *Биометрия: учебное пособие*. М.: Высшая школа; 1990.
14. Bergsma W. A bias-correction for Cramér's V and Tschuprow's T. *J Korean Stat Soc*. 2013; 42(3): 323-328. doi: 10.1016/j.jkss.2012.10.002
15. Tolles J, Meurer WJ. Logistic regression: Relating patient characteristics to outcomes. *JAMA*. 2016; 316(5): 533-534. doi: 10.1001/jama.2016.7653
16. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993; 39(4): 561-577.
17. Надеждина М.В., Топоркова М.Г., Гурарий Н.М., Махнева Н.А. Клиника и оптимизация лечения острых форм клещевого энцефалита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 7(5-1): 263-269. doi: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-263-269
18. Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Меркурьева Е.В., Николенко А.В., Суслина О.А., Окишев М.А., и др. Клинико-эпидемиологические особенности течения клещевого энцефалита в Пермском крае. *Пермский медицинский журнал*. 2020; 37(3): 18-25. doi: 10.17816/pmj37318-25
19. Bogovic P, Logar M, Avsic-Zupanc T, Strle F, Lotric-Furlan S. Quantitative evaluation of the severity of acute illness in adult

patients with tick-borne encephalitis. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 841027. doi: 10.1155/2014/841027

20. Skogman BH, Sjöwall J, Lindgren PE. The NeBoP score – a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe. *BMC Pediatr.* 2015; 15: 214. doi: 10.1186/s12887-015-0537-y

21. Tuan NM, Nhan HT, Chau NV, Hung NT, Tuan HM, Tram TV, et al. Sensitivity and specificity of a novel classifier for the early diagnosis of dengue. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(4): e0003638. doi: 10.1371/journal.pntd.0003638

22. De Sanctis V, Bedair EMA, Soliman AT, Nair AP, Al Masalmani MA, Yassin M. Proposed scoring system for evaluating clinico-radiological severity of COVID-19 using plain chest X-ray (CXR) changes (CO X-RADS): Preliminary results. *Acta Biomed.* 2020; 91(4): e2020172. doi: 10.23750/abm.v91i4.10664

## REFERENCES

1. Poltoratskaya NV, Poltoratskaya TN, Pankina TM, Shikhin AV, Sizova NN, Deyneko OYu. Analysis of the epidemiological situation on tick-borne encephalitis and ixodid tick-borne borreliosis in Tomsk region. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases.* 2021; (1): 9-15. (In Russ.). doi: 10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15

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. Zhukova NG, Poltoratskaya TN, Sizova NN, Poltoratskaya NV, Pankina TM, Shikhin AV, et al. Tick-borne encephalitis in the Tomsk region. *Therapy.* 2021; 5(47): 14-21. (In Russ.). doi: 10.18565/therapy.2021.5.14-21

4. 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

5. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res.* 2019; 164: 23-51. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014

6. Votyakov VI, Zlobin VI, Mishaeva NP. *Tick-borne encephalitis of Eurasia (environmental issues, molecular epidemiology, nosology, evolution).* Novosibirsk: Nauka; 2002. (In Russ.).

7. Zlobin VI, Dzhioev YuP, Kozlova IV, Demina TV, Verkhovina MM, Aitov KA, et al. Tick-borne encephalitis in Russia: Issues of etiology, epidemiology and prevention. *Zhurnal infektsionnoy patologii.* 2018; 23(1-4): 19-20. (In Russ.).

8. Savinova YuS. European subtype of tick-borne encephalitis virus. Literature review. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(4): 100-113. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.9

9. Zhukova NG, Komandenko NI, Podoplekina LE. *Tick-borne encephalitis in the Tomsk region (etiology, epidemiology, clinic picture, diagnosis, prevention, treatment).* Tomsk: STT; 2002. (In Russ.).

10. Kuznetsova VG, Krasnova EI, Paturina NG. Tick-borne encephalitis in the clinical practice of a physician. *Lechaschi vrach.* 2015; (1): 20-26. (In Russ.).

11. Gordeets AV, Anikina OL, Erokhina LG, Myl'nikova EYu. Febrile form of tick-borne encephalitis in children of Primorye. *Children Infections.* 2005; 4(1): 47-48. (In Russ.).

12. Borovikov VP. *Popular introduction to contemporary data analysis in STATISTICA: Guidelines for universities.* Moscow; 2013. (In Russ.).

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

14. Bergsma W. A bias-correction for Cramér's V and Tschuprow's T. *J Korean Stat Soc.* 2013; 42(3): 323-328. doi: 10.1016/j.jkss.2012.10.002

15. Tolles J, Meurer WJ. Logistic regression: Relating patient characteristics to outcomes. *JAMA.* 2016; 316(5): 533-534. doi: 10.1001/jama.2016.7653

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

17. Nadezhdina MV, Toporkova MG, Gurariy NM, Makhneva NA. Clinic and optimization of treatment of acute forms of tick-borne encephalitis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2008; 7(5-1): 263-269. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-263-269

18. Nikolenko VV, Vorob'eva NN, Merkur'eva EV, Nikolenko AV, Suslina OA, Okishev MA, et al. Clinicoepidemiological features of tick-borne encephalitis course in Perm krai. *Perm Medical Journal.* 2020; 37(3): 18-25. (In Russ.). doi: 10.17816/pmj37318-25

19. Bogovic P, Logar M, Avsic-Zupanc T, Strle F, Lotric-Furlan S. Quantitative evaluation of the severity of acute illness in adult patients with tick-borne encephalitis. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 841027. doi: 10.1155/2014/841027

20. Skogman BH, Sjöwall J, Lindgren PE. The NeBoP score – a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe. *BMC Pediatr.* 2015; 15: 214. doi: 10.1186/s12887-015-0537-y

21. Tuan NM, Nhan HT, Chau NV, Hung NT, Tuan HM, Tram TV, et al. Sensitivity and specificity of a novel classifier for the early diagnosis of dengue. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(4): e0003638. doi: 10.1371/journal.pntd.0003638

22. De Sanctis V, Bedair EMA, Soliman AT, Nair AP, Al Masalmani MA, Yassin M. Proposed scoring system for evaluating clinico-radiological severity of COVID-19 using plain chest X-ray (CXR) changes (CO X-RADS): Preliminary results. *Acta Biomed.* 2020; 91(4): e2020172. doi: 10.23750/abm.v91i4.10664

## Сведения об авторах

**Филатова Евгения Николаевна** – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: infconf2009@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9951-8632>

**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, ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: infconf2009@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7646-6905>

**Решетова 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>

**Пучкова Надежда Николаевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: puchkovann@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5307-2460>

**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>

**Петрова Екатерина Игоревна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: katyainf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9796-652X>

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

**Воронкова Ольга Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

**Мотлохова Елизавета Андреевна** – студентка, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: emotlohova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7409-3770>

**Найденова Надежда Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nadiet@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4085-388X>

**Ильинских Николай Николаевич** – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биологии и генетики, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1014-1096>

#### Information about the authors

**Evgenia N. Filatova** – Postgraduate at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: infconf2009@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9951-8632>

**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@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7646-6905>

**Alina V. Reshetova** – 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>

**Nadezhda N. Puchkova** – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: puchkovann@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5307-2460>

**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>

**Ekaterina I. Petrova** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: katyainf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9796-652X>

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

**Olga V. Voronkova** – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

**Elizaveta A. Motlokhova** – Student, Siberian State Medical University, e-mail: emotlohova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7409-3770>

**Nadezhda E. Naydenova** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Health Organization and Public Health, Siberian State Medical University, e-mail: nadiet@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4085-388X>

**Nicolay N. Ilyinskikh** – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Professor at the Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University; Professor at the Department of Ecology, Nature Management and Environmental Engineering, National Research Tomsk State University, e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1014-1096>

Статья опубликована в рамках V Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии».