

Математическое моделирование дифференциального диагноза клещевых инфекций у детей

ПЕРМЯКОВА А. В., ПОСПЕЛОВА Н. С., КОРОТАЕВА К. С., БЕРБЕР И. Э., СЕДОВА Е. С.

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера

Цель: изучение анамнестических и клинико-лабораторных особенностей течения клещевых инфекций у госпитализированных пациентов в возрасте от 2 до 14 лет с оценкой их прогностической способности. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 66 детей, в возрасте от 2 до 14 лет, госпитализированных по поводу клещевого энцефалита или иксодового клещевого боррелиоза. Изучали анамнез, проводили комплекс серологических и молекулярно-биологических методов для оценки специфического иммунного ответа и инфицированности клещей. **Результаты.** Менингеальная форма клещевого энцефалита установлена у 74,3% (26/35) детей, лихорадочная у 17,1% (6/35), инapparантная у 5,7% (2/35) и субклиническая у 2,9% (1/35) детей. При клещевом боррелиозе эритемная форма заболевания отмечена у 58% (18/31) больных, у остальных 42% (13/31) — безэритемная форма. Установлено, что период времени от укуса клеща до появления клинических проявлений не имел достоверных различий в группах: у больных клещевым энцефалитом составил 14 дней (IQR 4,5; 17), а у больных ИКБ — 12 дней (IQR 6,5; 16), $p = 0,670$. Факт присасывания клеща в анамнезе отмечен в 59/66 случаях (89,3%), но исследование клеща методом ПЦР проведено только у 25/66 (37,8%) человек: в 14/25 (56%) случаев выявлена РНК вируса клещевого энцефалита, в остальных случаях — ДНК боррелий как отдельно, так и в сочетании возбудителей. Математическое моделирование определило прогностические критерии, определяющие с высокой вероятностью течение клещевого энцефалита у пациента: количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, значения ферментов АЛТ и АСТ. **Выводы.** Получена формула, представляющая собой удобный инструмент для экспресс-оценки риска клещевого энцефалита, основанная исключительно на лабораторных данных. Это особенно актуально в эндемичных регионах, где необходима быстрая дифференциация КЭ от других клещевых инфекций, таких как иксодовый клещевой боррелиоз.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, дети, скрининг, математическое моделирование

Mathematical modeling of differential diagnosis of tick-borne infections in children

Permyakova A. V., Pospelova N. S., Korotaeva K. S., Berber I. E., Sedova E. S.

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Objective: to study the anamnestic and clinical-laboratory features of the course of tick-borne infections in hospitalized patients aged 2 to 14 years with an assessment of their prognostic ability. **Materials and methods.** The study involved 66 children aged 2 to 14 years, hospitalized for tick-borne encephalitis (TBE) or ixodid tick-borne borreliosis. We studied the anamnesis, carried out a set of serological and molecular biological methods to assess the specific immune response of patients and tick infestation. **Results.** In the group of children with tick-borne encephalitis, the meningeal form of the disease was established in 74.3% (26/35) of children, febrile in 17.1% (6/35), inapparent in 5.7% (2/35) and subclinical in 2.9% (1/35) of children. In children with tick-borne borreliosis, the erythema form of the disease was noted in 58% (18/31) of patients, while the remaining 42% (13/31) had a non-erythema form. It was found that the time period from the tick bite to the onset of clinical manifestations did not have reliable differences in the groups: in patients with tick-borne encephalitis it was 14 days (IQR 4.5; 17), and in patients with tick-borne borreliosis — 12 days (IQR 6.5; 16), $p = 0.670$. A history of tick bite in the anamnesis was noted in 59/66 cases (89.3%), but a tick study using PCR was performed only in 25/66 (37.8%) people: in 14/25 (56%) cases, RNA of the tick-borne encephalitis virus was detected, in the remaining cases — exclusively Borrelia DNA or a combination of pathogens. Mathematical modeling has determined prognostic criteria that determine with high probability the course of tick-borne encephalitis in a patient: leucocyte, neutrophils, lymphocytes blood count, the values of the enzymes ALT and AST. **Conclusions.** A formula has been obtained that is a convenient tool for rapid assessment of the risk of tick-borne encephalitis, based exclusively on laboratory data. This is especially relevant in endemic regions where rapid differentiation of TBE from other tick-borne infections, such as ixodid tick-borne borreliosis.

Keywords: tick-borne encephalitis, ixodid tick-borne borreliosis, children, screening, mathematical modeling

Для цитирования: Пермякова А.В., Поспелова Н.С., Коротаева К.С., Бербер И.Э., Седова Е.С. Математическое моделирование дифференциального диагноза клещевых инфекций у детей. Детские инфекции. 2025; 24(3):11-14. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-3-11-14

For citation: Permyakova A.V., Pospelova N.S., Korotaeva K.S., Berber I.E., Sedova E.S. Mathematical modeling of differential diagnosis of tick-borne infections in children. *Detskie Infektsii = Children Infections*. 2025; 24(3):11-14. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-3-11-14

Информация об авторах:

Пермякова Анна Владимировна (Permyakova A.), д.м.н., заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ; derucheva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5189-0347>

Поспелова Наталья Сергеевна (Pospelova N.), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ; kulikalova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0075-0226>

Коротаева Ксения Сергеевна (Korotaeva K.), ассистент кафедры детских инфекционных болезней ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ; trandinaks@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-1815-9586>

Бербер Ирина Эдуардовна (Berber I.), ассистент кафедры детских инфекционных болезней ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ; irinaberber@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-9727-7710>

Седова Елизавета Сергеевна (Sedova E.), студент педиатрического факультета ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ; sedova.elizaveta2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5118-6878>

Клещевые инфекции, такие как клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), представляют собой серьезное заболевание, эндемичное для Пермского края. В последнее время отмечаются тревожные тенденции роста заболеваемости природно-очаговыми инфекциями, в их структуре в 2024 году на долю ИКБ приходится 61,9%, на КЭ — 26,5%. Всего в 2024 году на территории Пермского края зарегистрировано 134 случая заболевания КЭ (показатель 5,3 на

100 тысяч населения), что выше среднесноголетних показателей в 2,3 раза, зарегистрировано 5 летальных случаев и 313 случаев ИКБ (показатель 12,5 на 100 тысяч населения), что выше в 6,9 раз среднесноголетних показателей [1].

Цель: изучить анамнестические и клинико-лабораторные особенности течения клещевых инфекций у госпитализированных пациентов в возрасте от 2 до 14 лет, оценить их прогностическую способность.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе детского инфекционного отделения Краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2023–24 г. Дизайн исследования определен как ретроспективный, описательный, исследование заключалось в сборе данных анамнеза, осмотра и общеклинического обследования, которое включало в себя клинический и биохимический анализ крови, а также оценку результатов серологического и молекулярно-биологического методов. В исследовании участвовали 66 детей в возрасте от 2 до 14 лет, госпитализированных по поводу клещевого энцефалита или иксодового клещевого боррелиоза. Критерии включения в исследование — возраст от 2 до 14 лет, наличие лабораторных маркеров изучаемых нозологических форм (КЭ, ИКБ), информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании. При анализе медицинской документации обращали внимание на эпидемиологические особенности и анамнез заболевания, особо отмечали факт вакцинации против клещевого энцефалита. Лабораторное обследование, проводимое до начала терапии, включало комплекс серологических и молекулярно-биологических методов. Специфический иммунный ответ оценивали, определяя уровень специфических антител (IgG, IgM) к *Borrelia burgdorferi* и вирусу клещевого энцефалита. Присутствие в сыворотках крови специфических антител классов М и G против возбудителей КЭ, ИКБ выявляли с помощью наборов для ИФА — «ВектоВКЭ-IgM», «ВектоВКЭ-IgG», «ЛаймБест-IgM», «ЛаймБест-IgG» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), согласно инструкциям производителя тест-систем. Для оценки концентрации антител класса IgG к вирусу клещевого энцефалита в сыворотке крови больных использовалось отношение ЕД/мл ДНК *Borrelia burgdorferi* и РНК вируса клещевого энцефалита определяли в образцах клещей, с использованием набора «АмплиСенс TBEV, *B. burgdorferi* sl., *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*/E. *muris*-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), согласно инструкции производителя.

Данные в исследовании были упорядочены, определяли тип распределения, исходя из которого выбирали метод статистического анализа. В случае нормального распределения данные описывали при помощи среднего значения (М), ошибки среднего (m), с указанием доверительного интервала (ДИ), в случае распределения, отличного от нормального применяли медиану (Me) с указанием межквартильного размаха (IQR, Q1–Q3), соответствовавшего 25%–75% интервалу. В случае категориальных данных для описания использовали абсолютное значение и процентную долю. При проведении сравнительного анализа, расчеты проводили с использованием критерия t-Стьюдента, критерия χ^2 на основании таблиц сопряженности. Для сокращения числа анализируемых переменных использовали факторный анализ, для построения математической модели использовали логистическую регрессию, качество созданной математической модели оценивали при помощи построения ROC-кривой и определения площади под ней (AUC). Рассчитывали чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели. Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Jamovi.

Результаты и их обсуждение

В данном исследовании пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили дети с установ-

ленным диагнозом клещевого энцефалита — 35 человек, группу сравнения составили дети с иксодовым клещевым боррелиозом — 31 человек. По возрасту группы были сопоставимы между собой: медиана возраста в группе КЭ составила 7 лет (4;10,5), в группе боррелиоза — 6 лет (4;8), $p = 0,12$. Имелись различия по половому составу, так в группе КЭ преобладали мальчики — 65% (23/35), а в группе ИКБ — девочки, 61,3% (19/31). В группе КЭ менингеальная форма заболевания установлена у 74,3% (26/35) детей, лихорадочная у 17,1% (6/35), инанарантная у 5,7% (2/35) и субклиническая у 2,9% (1/35) детей. При менингеальной форме клещевого энцефалита у 46% (12/26) детей отмечено двухволновое течение заболевания. При клещевом боррелиозе эритемная форма заболевания отмечена у 58% (18/31) больных, у остальных 42% (13/31) — безэритемная форма заболевания. Все дети, участвовавшие в исследовании, были госпитализированы в инфекционное отделение, срок госпитализации при КЭ был достоверно больше: медиана госпитализации при иксодовом клещевом боррелиозе составила 11 дней (IQR 5,5; 13) и 13 дней (IQR 10,5; 16) при клещевом энцефалите, $p = 0,019$. Из анализа анамнестических данных было установлено, что период времени от укуса клеща до появления клинических проявлений не имел достоверных различий в группах: у больных клещевым энцефалитом составил 14 дней (IQR 4,5; 17) а у больных ИКБ — 12 дней (IQR 6,5; 16), $p = 0,670$. При изучении анамнеза мы прицельно выясняли факт вакцинопрофилактики против КЭ, которая оказалась крайне низкой в обеих группах: 6,5% (2/31) в группе ИКБ и 17,1% (6/35) в группе КЭ, без достоверных различий, $p = 0,184$. Течение клещевой инфекции у детей зависело от возбудителя и отличалось вариативностью, так, лихорадка отмечена в 94,3% (33/35) больных КЭ, против 64,5% (20/31) в группе ИКБ ($p = 0,002$), головная боль отмечена в 65,7% (23/35) случаев КЭ против 16,1% (5/31) в группе ИКБ ($p = 0,001$), рвота отмечена в 60% (21/35) случаев КЭ против 6,5% (2/31) в группе ИКБ ($p = 0,001$). Парезы регистрировались исключительно в группе КЭ, составив 25,7% (9/35). Мигрирующая эритема развилась у 58% (18/31) пациентов с ИКБ, и характеризовалась наличием типичного бледного центра, соответствующего месту первоначального контакта с возбудителем (укус), где боррелии подвергаются действию факторов воспаления, и быстро разрушаются. Считается что новые кольца гиперемии появляются в результате генерации новых микробов, и таким образом формируется типичная мигрирующая эритема [2]. Факт присасывания клеща в анамнезе отмечен в 59/66 случаях (89,3%), но исследование клеща методом ПЦР проведено только у 25/66 (37,8%) пациентов: в группе КЭ — 14/35 (40%) и в группе ИКБ — 11/31 (35,5%) (табл. 1).

В нашем исследовании не проводилась ПЦР диагностика для выделения ДНК боррелий в крови пациентов, так как данный метод признан малоэффективным и неинформативным [3]. Серологическое исследование проводилось всем детям дважды: до начала терапии и на 15-й день заболевания. В группе КЭ иммуноглобулины класса М определялись у 31/35 (88,5%) ребенка в первой порции и у 33/35 (94,2%) во второй порции крови, антитела класса G определялись у 30/35 (85,7) в первой порции (из них 6 — у привитых), и у всех детей во второй порции антител. В группе ИКБ антитела М определялись у 18/31 (58%) детей в первой порции, и у 25/31 (80,6%) — во второй. Антитела клас-

Таблица 1. Результаты выявления нуклеиновых кислот возбудителей инфекций, переносимых клещами (методика ПЦР), у детей Пермского Края

Table 1. Results of detection of nucleic acids of pathogens of tick-borne infections (PCR method) in children of Perm Region

Сочетание возбудителей заболевания (выявление нуклеиновых кислот) Combination of pathogens (detection of nucleic acids)	Количество случаев, абс Number of cases, abs	Доля, % Share, %
Клещевой энцефалит Tick-borne encephalitis	3/25	12,0
Иксодовый клещевой боррелиоз Ixodid tick-borne borreliosis	9/25	36,0
Клещевой энцефалит + иксодовый клещевой боррелиоз Tick-borne encephalitis + Ixodid tick-borne borreliosis	13/25	52,0

са G к ИКБ в первой порции антител определялись у 10/31 (32,2%) больных, во второй порции — у 30/31 (96,7%) детей. При изучении результатов общеклинических исследований было установлено, что в группе больных клещевым энцефалитом отмечался достоверно более высокий уровень лейкоцитов ($12,2 \pm 5,43$), против ($8,2 \pm 2,78$) в группе пациентов с ИКБ, $p = 0,001$.

Далее в своем исследовании мы выдвинули гипотезу о том, что существует некоторое сочетание клинических характеристик, маркирующих (отличающих) КЭ и ИКБ, которые могут иметь прогностическое значение для дифференцировки этих двух инфекций. Так, например, исследованиями отечественных авторов, показано, что цитокиновый статус в остром периоде микст-инфекции КЭ и ИКБ имеет прогностическое значение и может быть использован для оценки эффективности проводимой терапии [4]. В качестве моделируемого исхода мы выбрали клещевой энцефалит, поскольку данное заболевание является более тяжелым, и скорее нуждается в прогнозировании. Мы предположили, что такая прогнозная модель могла бы иметь клиническое значение в качестве досерологического скрининга и/или в условиях ограниченных ресурсов. Таким образом, для анализа мы выбрали следующие клинические характеристики, которые доступны еще на амбулаторном этапе, а именно, возраст пациента, время, прошедшее после появления симптомов (дни), лихорадка, как типичный симптом, и результаты общего и биохимического анализа крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, гемоглобина, АЛТ и АСТ). В результате проведенного факторного анализа, который позволил отбросить несущественные признаки в окончательную классифицирующую модель вошли показатели общего анализа крови такие как количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, и биохимического анализа крови, таких как показатели ферментов АЛТ и АСТ. Факторный анализ позволил выделить ключевые комбинации переменных, отражающие основные паттерны в данных, что позволило модели лучше обобщить важные характеристики, исключив избыточную информацию и «шум». В результате логистической регрессии, нами была получена следующая формула для расчета вероятности заболевания клещевым энцефалитом:

$$P = \max(0, 1; \min(1; 1 / (1 + \exp(-(0,112 + 1,303 \times (\text{ле} \times 0,856 + \text{сегм} \times 0,896 + \text{лимф} \times -0,866) - 0,811 \times (\text{АЛТ} \times 0,746 + \text{АСТ} \times 0,886))))), \text{ где}$$

P — прогнозируемая вероятность наличия клещевого энцефалита у пациента;
функция $\max(0, 1, \dots)$ ограничивает вероятность снизу на уровне 10%, чтобы исключить вероятность, равную нулю;

функция $\min(1, \dots)$ ограничивает вероятность сверху на уровне 100%, чтобы вероятность не выходила за пределы допустимого диапазона [0; 1];
 $\exp(\dots)$ — экспоненциальная функция, используемая в логистической регрессии для преобразования линейной комбинации предикторов в вероятность;

0,112 — свободный коэффициент модели, который задает базовый уровень вероятности;

ле — количество лейкоцитов в крови, сегм — доля сегментоядерных нейтрофилов, лимф — доля лимфоцитов, АЛТ — уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), АСТ — уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Качество математического моделирования оценили при помощи ROC-кривых, площадь под кривой классификации составила $AUC = 0,84$, что является признаком хорошего качества модели, рис 1.

Полученная нами математическая модель показала высокую чувствительность — 91,4%, что указывает на её способность правильно выявлять случаи КЭ. Из 35 пациентов с КЭ 32 были правильно классифицированы, в то время как 3 случая оказались ложноотрицательными. Однако специфичность модели составила 35,5%, что отражает её ограниченную способность исключать случаи без КЭ. Из 31 пациента без КЭ только 11 были правильно классифицированы, а 20 случаев оказались ложноположительными. Практическое применение формулы: при обращении пациента с возможным укусом клеща и наличием симптомов (лихорадка, неврологические нарушения и др.), проведение общего анализа крови (ОАК) и определение уровня ферментов крови (АЛТ, АСТ) позволяет рассчитать вероятность КЭ. Высокая вероятность ($p > 0,5$) может служить дополнительным аргументом в пользу диагноза КЭ и необходимости экстренной госпитализации и лечения. Таким образом, полученная модель демонстрирует высокую эффективность в выявлении КЭ, что делает её ценным инструментом для скрининга, но

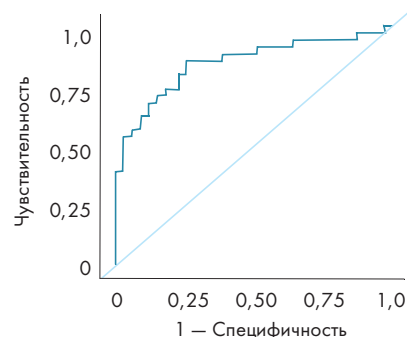


Рисунок 1. График ROC-кривой для модели логистической регрессии
Figure 1. ROC curve graph for the logistic regression model

требует доработки для снижения количества ложноположительных результатов и повышения специфичности. Стоит учесть тот факт, что дифференциальная диагностика инфекций, передающихся клещами сложна, заболевания локализованы на одних и тех же территориях, имеют сезонный характер и общих переносчиков, а также сходные клинические симптомы в начальный период [5]. Поэтому имеется необходимость в дополнительных простых и доступных диагностических инструментах, позволяющих повысить точность диагностики. Таким образом, нам удалось подтвердить выдвинутую в исследовании гипотезу о том, что сочетание простых лабораторных маркеров может прогнозировать заболевание клещевым энцефалитом на ранней стадии. Предложенная нами формула может быть реализована в виде простого он-лайн калькулятора в таблице Excel.

Заключение

Заболеемость клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом на территории Перм-

ского Края в 2024 году превышает среднемноголетние показатели в несколько раз. Клещевой энцефалит у детей в большинстве случаев имеет менингеальную форму заболевания (74,3%) с двухволновым течением (46%), иксодовый клещевой боррелиоз, в основном протекает по типу мигрирующей эритемы. При помощи математического моделирования создана классифицирующая модель, основанная на простых лабораторных данных, доступных с первого дня заболевания, а именно, показателях общего и биохимического анализов крови: количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, ферментов АЛТ и АСТ. Полученная нами формула представляет собой удобный инструмент для экспресс-оценки риска клещевого энцефалита, основанный исключительно на лабораторных данных. Это особенно актуально в эндемичных регионах, где необходима быстрая дифференциация КЭ от других клещевых инфекций, таких как иксодовый клещевой боррелиоз.

Список литературы:

1. Протокол межведомственной санитарно-противоэпидемической комиссии при правительстве Пермского Края от 25.12.2024, № 166 <https://permokrug.ru/epidemiologicheskaya-situatsiya-po-prirodno-ochagovym-infektsiyam-v-permskom-krae/>
2. Сорокина Е.В. Мигрирующая эритема: кожная манифестация болезни Лайма. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 14(6):8–14. doi.org/10.17116/klinderma20151468-14.
3. Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А., Мукомолова А.Л. Проблемы серологической диагностики иксодового клещевого боррелиоза у детей. Поликлиника. 2018; 4—1:38–40.
4. Бедарева Т.Ю., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Вахрамеева Т.Н., Пиневич О.С. Клинико-патогенетические особенности острого периода микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового боррелиоза у детей. Бюллетень сибирской медицины. 2010; 9(3):36–41.
5. Яковчиц Н.В., Андаев Е.И., Бондаренко Е.И., Трушина Ю.Н., и др. Оценка диагностической значимости комплексного выявления маркеров инфекций, переносимых клещами, у пациентов, пострадавших от их присасывания. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2016; 4(17):58–65.

References:

1. Protocol of the interdepartmental sanitary and anti-epidemic commission under the government of Perm Krai dated 12/25/2024, No. 166 <https://permokrug.ru/epidemiologicheskaya-situatsiya-po-prirodno-ochagovym-infektsiyam-v-permskom-krae/> (In Russ.)
2. Sorokina E.V. Migrirujushhaja eritema: kozhnaja manifestacija bolezni Lajma. Klinicheskaja dermatologija i venerologija=Clinical Dermatology and Venereology. 2015; 14(6):8–14. (In Russ.) doi.org/10.17116/klinderma20151468-14.
3. Murina E.A., Goleva O.V., Osipova Z.A., Mukomolova A.L. Problemy serologicheskoi diagnostiki iksodovogo kleshhevogo borreliozu u detej. Poliklinika= Polyclinic. 2018; 4—1:38-40. (In Russ.).
4. Bedareva T.Ju., Poponnikova T.V., Galieva G.Ju., Vahrameeva T.N., Pinevich O.S. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti ostrogo perioda mikst-infekcii kleshhevogo jencefalita i iksodovogo borreliozu u detej. Bjulleten' sibirskoj mediciny= Bulletin of Siberian Medicine. 2010; 9(3):36–41. (In Russ.).
5. Jakovchic N.V., Andaev E.I., Bondarenko E.I., Trushina Ju.N., et al. Ocenka diagnosticheskoi znachimosti kompleksnogo vyjavlenija markerov infekcij, perenosimyh kleshhami, u pacientov, postradavshih ot ih prisasyvaniya. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie=Infectious Diseases: News. Opinions. Education. 2016; 4(17):58–65. (In Russ.).

Статья поступила 20.02.2025

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported