

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID87621>

Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19

И.А. Лизинфельд¹, Н.Ю. Пшеничная¹, О.В. Буняева², И.М. Шилкина², О.А. Шмайленко³,
Г.В. Гопаца¹, Д.М. Сизякин^{3, 4}, Е.В. Чигаева^{3, 4}

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

² Домодедовская центральная городская больница, Домодедово, Российская Федерация

³ Городская больница № 1 имени Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁴ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Накоплены сведения о многочисленных предикторах тяжёлого течения и неблагоприятного прогноза COVID-19, однако для быстрого принятия решения врачу необходимо иметь определённый набор данных, который он сможет использовать в практике для прогнозирования исхода у пациентов с этим заболеванием.

Цель исследования — разработать и описать прогностическую модель для определения неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, основываясь на возрасте, объективных, лабораторно-инструментальных данных и коморбидной патологии.

Материалы и методы. В исследование было включено 447 пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19, проходивших стационарное лечение в период с марта 2020 г. по январь 2021 г. Для построения прогностической модели использовались дискриминантный анализ и перекрёстная проверка.

Результаты. На основе дискриминантного анализа разработана прогностическая модель для прогнозирования исхода у пациентов с COVID-19. Оценка клинических данных, таких как частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, уровень насыщения крови кислородом (SpO_2), лабораторных показателей и результатов компьютерной томограммы при поступлении в стационар показала их значимость в качестве предикторов неблагоприятного исхода. Константа дискриминации составила 0,4435. Чувствительность модели — 96,4%, специфичность — 90,4%.

Заключение. Разработанная модель поможет медицинским учреждениям прогнозировать исход заболевания при поступлении пациента в стационар и на этой основе оптимизировать и приоритезировать оказание необходимой медицинской помощи.

Ключевые слова: COVID-19; прогностическая модель; предикторы неблагоприятного исхода; лабораторные данные.

Как цитировать

Лизинфельд И.А., Пшеничная Н.Ю., Буняева О.В., Шилкина И.М., Шмайленко О.А., Гопаца Г.В., Сизякин Д.М., Чигаева Е.В. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. Т. 27, № 1. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID87621>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID87621>

Clinical and laboratory predictors of poor outcome in COVID-19 patients

Irina A. Lizinfeld¹, Natalia Yu. Pshenichnaya¹, Olga V. Bunyaeva², Irina M. Shilkina², Olga A. Shmailenko³, Galina V. Gopatsa¹, Dmitrii M. Siziakin^{3, 4}, Evgeniia V. Chigaeva^{3, 4}

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

² Domodedovo Central City Hospital, Domodedovo, Russian Federation

³ City Hospital № 1 N.A. Semashko, City Hospital No. 1 named after N.A. Semashko of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Many researchers have reported numerous predictors of severe COVID-19 and poor prognosis. However, to make a quick decision, the doctor needs to have a certain set of data that he can use in routine practice to predict the outcome in patients with this disease.

AIMS: This study aimed to develop and describe a predictive model for determining an unfavorable outcome in COVID-19 patients based on age, objective, laboratory and instrumental data, and comorbid pathology.

MATERIALS AND METHODS: The study included 447 patients with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 who underwent inpatient treatment in the period from March 2020 to January 2021. Discriminant analysis was used with cross-validation to build a predictive model.

RESULTS: Based on discriminant analysis, a predictive model was developed to predict the outcome in patients with COVID-19. Evaluation of clinical findings, such as respiratory rate, heart rate, SpO₂, laboratory data, and computed tomography results on admission to the hospital, showed their significance as predictors of poor outcome. The discrimination constant was 0.4435. The sensitivity of the model is 96.4%, and the specificity is 90.4%.

CONCLUSION: The developed model will help medical institutions predict the outcome of the disease when a patient is admitted to the hospital and, on this basis, optimize and prioritize the provision of necessary medical care.

Keywords: COVID-19; predictive model; predictors of poor outcome; laboratory data.

To cite this article

Lizinfeld IA, Pshenichnaya NYu, Bunyaeva OV, Shilkina IM, Shmailenko OA, Gopatsa GV, Siziakin DM, Chigaeva EV. Clinical and laboratory predictors of poor outcome in COVID-19 patients. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(1):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID87621>

Received: 16.11.2021

Accepted: 26.01.2022

Published: 21.02.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Распространение COVID-19 создало чрезмерную нагрузку на систему здравоохранения во всём мире, в том числе в России.

Большинство исследований по оценке рисков развития тяжёлого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 проведено в Китае [1–3], Италии [4], Испании [5], Бразилии [6], и значимость отдельных факторов риска для исходов COVID-19 в разных регионах мира различается [7]. В Российской Федерации продолжается анализ вопросов влияния сопутствующей патологии, анамнестических, клинических и лабораторных данных при новой коронавирусной инфекции [8, 9].

Несмотря на знания об особенностях патогенеза и клинической картины COVID-19, роль отклонений лабораторных параметров в прогнозе заболевания до конца неясна. Тем не менее метаанализ 78 статей показал, что пониженная концентрация лимфоцитов и повышенная — лейкоцитов, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, С-реактивного белка, D-димера являются предикторами неблагоприятного исхода [10].

Компьютерная томограмма (КТ) грудной клетки стала главным клиническим инструментом в диагностике и, соответственно, выборе лечения заболевания. Результаты КТ при COVID-19 были описаны как двусторонние поражения лёгочной ткани в виде матового стекла с преобладанием периферической локализации [11]. Помимо симптомов болезни, количественная оценка объёма поражения лёгких на КТ может дать информацию о клинической тяжести заболевания и прогнозе [12].

Прогностическая оценка клинических и лабораторных параметров у пациентов с COVID-19 при госпитализации в стационар поможет более точно оценить степень тяжести заболевания и оптимизировать ведение больных.

Цель исследования — разработать и описать прогностическую модель для определения неблагоприятного исхода у пациентов COVID-19, основываясь на возрасте, объективных, лабораторно-инструментальных данных и коморбидной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное многоцентровое ретроспективное выборочное исследование 447 пациентов с COVID-19.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с COVID-19, госпитализированные в стационар, имеющие сопутствующую патологию, данные о дате начала заболевания, с лабораторно подтверждённым методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагнозом.

Критерии исключения: отрицательный результат исследования на РНК SARS-CoV-2, отсутствие какого-либо

параметра из вышеперечисленных лабораторных данных и результатов КТ.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ГБУЗ МО «Домодевовская центральная городская больница», инфекционное отделение; МБУЗ «ГБ № 1 имени Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону»; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Продолжительность исследования

Отобраны карты больных, находившихся на стационарном лечении с марта 2020 по январь 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам выполнены лабораторные и инструментальные исследования: развёрнутый анализ крови, биохимический анализ, ПЦР (набор реагентов «Ампли-Сенс Cov-Bat-FL»; ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) на определение РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо-/ротоглотки, а также КТ органов грудной клетки. Исследования проводили во время поступления в стационар и в динамике через 7–10 дней.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Для разработки прогностической модели неблагоприятного исхода применяли метод дискриминантного анализа для определения риска летального исхода в зависимости от анамнестических данных и лабораторно-инструментальных исследований.

Дополнительные исходы исследования. Как при поступлении, так и при выписке проводили исследования клинического анализа крови (концентрации эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов), определение показателей аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, ферритина, D-димера, фибриногена; КТ-исследование грудной клетки, основанное на визуальной шкале оценки объёма поражения (КТ0 — нет поражения, КТ1 — <25%, КТ2 — 25–50%, КТ3 — 50–75%, КТ4 — 75% вовлечённости).

Анализ в подгруппах

Пациентов распределили в соответствии с исходом заболевания. Сравнительный анализ проведён между пациентами с благоприятным исходом заболевания ($n=282$) и умершими от заболевания пациентами ($n=165$).

Методы регистрации исходов

Регистрацию исхода заболевания COVID-19 осуществляли на основании записи в истории болезни об исходе заболевания: выздоровление или констатация смерти. Регистровали также клинические, лабораторные и инструментальные данные в день поступления больного и на момент наступления исхода.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, протокол № 117 от 28 сентября 2020 г.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки. Размер выборки рассчитывали с помощью программы G*Power Version 3.1.9.6 (Franz Faul, Universitat Kieln, Германия): при мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05 размер выборки составил 398. Мы увеличили нашу выборку до 447 пациентов.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.3.0 (ООО «Статтех», Россия), пакета программы IBM SPSS Statistics 26 (США).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и описывали с использованием медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни; сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости — с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

На основании факторов, представленных в числовом формате для определения риска неблагоприятного исхода COVID-19, использовали дискриминантный анализ путём пошагового исключения факторов. Для оценки прогностической модели рассчитывали показатели её чувствительности и специфичности. Выполнена перекрёстная проверка.

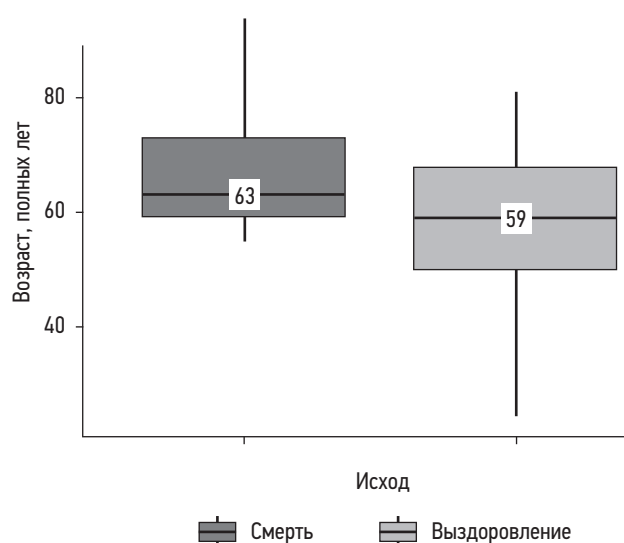


Рис. Медиана возраста больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания.

Fig. Age analysis in COVID-19 patients based on outcome.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 447 больных COVID-19, имеющих сопутствующие заболевания. При анализе возраста (рисунок) в группе с благоприятным исходом медиана составила 59 лет (Q_1 – Q_3 : 50–68), а в группе неблагоприятного прогноза — 63 года (Q_1 – Q_3 : 59–73). Мужчины преобладали, и их доля составила 56,4. В отделении реанимации находились 40,3% пациентов.

Наиболее частыми симптомами были повышение температуры тела (100%), слабость (95,3%), кашель (99,3%), утомляемость (63,1%), заложенность носа (60,4%), одышка (55,7%), потеря обоняния (51%), боль в грудной клетке (36,9%), потеря вкуса (33,6%).

Описательные статистические данные исследуемой группы приведены в табл. 1.

Пенсионеры и неработающие имели более высокий риск летального исхода; на прогноз заболевания также существенно влияла тяжесть заболевания при поступлении в стационар. Пациентов с неблагоприятным прогнозом чаще доставляли в стационар по линии скорой помощи, что напрямую было связано с тяжестью их состояния (см. табл. 1).

Медиана частоты дыхательных движений (ЧДД) при поступлении у пациентов с благоприятным исходом составила 18 дыхательных движений в минуту (Q_1 – Q_3 : 18–20), при неблагоприятном исходе — 22 (Q_1 – Q_3 : 20–25) ($p < 0,001$); частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении — 76 (Q_1 – Q_3 : 70–84) уд./мин и 84 (Q_1 – Q_3 : 78–90) ($p < 0,001$), сатурация крови кислородом (SpO_2) при поступлении — 96% (Q_1 – Q_3 : 96–98) и 94% (Q_1 – Q_3 : 90–95) соответственно ($p < 0,001$).

Медиана со дня начала болезни и до момента госпитализации у пациентов с благоприятным исходом составила 5 дней (Q_1 – Q_3 : 4–6), в группе с неблагоприятным исходом — 5 дней (Q_1 – Q_3 : 4–7).

Как видно из табл. 2, более обширное поражение лёгких на КТ при поступлении (КТ-3–4) повышало риски летального исхода в последующем. Лабораторные обследования у пациентов при поступлении также напрямую зависели от исхода.

Основные результаты исследования

Методом дискриминантного анализа для определения риска летального исхода в зависимости от анамнестических данных и лабораторно-инструментальных исследований нами разработана прогностическая модель неблагоприятного исхода. Отбор предикторов для прогностической модели осуществлялся пошаговым методом. В результате получено следующее уравнение:

$$Y_{\text{смерть}} = 0,023 \times X_{\text{возраст}} - 0,351 \times X_{\text{ЧДД}} + 0,066 \times X_{\text{ЧСС}} - 0,198 \times X_{\text{SpO}_2\%} - 0,469 \times X_{\text{эритр}} + 0,163 \times X_{\text{лейк}} - 0,003 \times X_{\text{тромб}} + 0,028 \times X_{\text{лимф}} + 0,002 \times X_{\text{ферритин}} + 0,005 \times X_{\text{Ср}} + 0,513 \times X_{\text{D-димер}} - 0,223 \times X_{\text{фибрин}} + 1,124 \times X_{\text{КТ}} - 0,155 \times X_{\text{день госпит}} + 17,857, (1)$$

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование**Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Параметр	Благоприятный прогноз n=282 (%)	Неблагоприятный прогноз n=165 (%)	p
<i>Кем доставлен</i>			
скорая медицинская помощь	147 (52,1)	114 (69,1)	0,002*
самостоятельно	52 (18,4)	18 (10,9)	
направление	83 (29,4)	33 (20,0)	
<i>Социальный статус</i>			
учащийся	48 (17,0)	0 (0,0)	<0,001*
работающий	132 (46,8)	42 (25,5)	
пенсионер	102 (36,2)	72 (43,6)	
безработный	0 (0,0)	51 (30,9)	
<i>Тяжесть при поступлении</i>			
средняя	261 (92,6)	54 (32,7)	<0,001*
тяжёлое	21 (7,4)	111 (67,3)	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Все p -значения рассчитаны с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Note: Here and in Tables 2, 3: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$). All p -values calculated using the Mann–Whitney U-test.

Таблица 2. Характеристика данных компьютерно-томографического обследования больных, включённых в исследование**Table 2.** Characteristics of computed tomogram examination data in patients included in the study

Данные КТ	При поступлении		p	При наступлении исхода		p
	Выздоровление n=282 (%)	Неблагоприятный прогноз n=165 (%)		Выздоровление n=282 (%)	Неблагоприятный прогноз n=165 (%)	
КТ1	96 (34,0)	6 (3,6)	<0,001*	117 (41,5)	0 (0,0)	<0,001*
КТ2	135 (47,9)	3 (1,8)		165 (58)	3 (1,8)	
КТ3	51 (18,1)	120 (72,7)		0 (0,0)	51 (30,9)	
КТ4	0 (0,0)	36 (21,8)		0 (0,0)	111 (67,3)	

Примечание. КТ1–КТ4 — стандарт классификации вирусных пневмоний по степени тяжести с помощью компьютерной томографии.

Note: КТ1–КТ4 — is a standard for the classification of viral pneumonia by severity using computed tomography.

где $Y_{\text{смерть}}$ — дискриминантная функция, характеризующая вероятность фатального исхода; $X_{\text{возраст}}$ — возраст (полных лет); $X_{\text{SpO}_2\%}$ — показатели сатурации при поступлении (%); $X_{\text{эритро}}$ — количество эритроцитов; $X_{\text{день госп}}$ — сокращение срока развития симптомов заболевания до достижения показаний к госпитализации; $X_{\text{ЧДД}}$ — частота дыхательных движений при поступлении; $X_{\text{ЧСС}}$ — ЧСС при поступлении; $X_{\text{лейк}}$ — количество лейкоцитов; $X_{\text{тромб}}$ — количество тромбоцитов; $X_{\text{лимф}}$ — количество лимфоцитов; $X_{\text{ферритин}}$ — ферритин;

$X_{\text{Ср}}$ — С-реактивный белок; $X_{\text{D-димер}}$ — D-димер; $X_{\text{фибрин}}$ — фибриноген; $X_{\text{КТ}}$ — компьютерная томография (0–КТ0, 1–КТ1, 2–КТ2, 3–КТ3, 4–КТ4).

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Исходя из значений коэффициентов предикторов, включённых в модель, выходит, что увеличение возраста, повышение ЧСС, концентрации лейкоцитов, лимфоцитов, ферритина, С-реактивного белка, D-димера, ухудшение показателей КТ, а также снижение показателей $\text{SpO}_2\%$

ниже 94, отклонение ЧДД от нормы, снижение количества эритроцитов, тромбоцитов, уровня фибриногена и сокращение срока развития симптомов заболевания до достижения показаний к госпитализации являются факторами риска развития летального исхода.

Константа дискриминации для модели (1) составила 0,4435. Следовательно, при значениях дискриминантной функции $Y_{\text{смерть}}$ выше 0,4435 делался вывод о высоком риске летального исхода, а при значении функции менее 0,4435 — о низком риске.

Чувствительность полученной модели составляла 96,4% (159 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность — 90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). После перекрёстной проверки прогностической значимости модели чувствительность снизилась до 94,5% (156 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность осталась в тех же границах — 90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). Незначительное снижение показателей прогностической значимости свидетельствует об устойчивости модели и позволяет рекомендовать её для дальнейшего использования.

Среди пациентов с благоприятным исходом и умерших были значительные различия в лабораторных исследованиях при поступлении, включая гемоглобин ($p=0,004$), концентрации эритроцитов ($p < 0,001$), лейкоцитов ($p=0,007$), тромбоцитов ($p=0,004$), нейтрофилов ($p < 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$), мочевины ($p < 0,001$), креатинина ($p=0,001$), аланинаминотрансферазы ($p=0,002$), аспаратаминотрансферазы ($p < 0,001$), С-реактивного белка ($p < 0,001$), ферритина ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,001$). По параметрам D-димера различий не было ($p=0,232$): критическое повышение показателя отмечалось только на более поздней стадии заболевания.

В течение суток до наступления летального исхода лабораторные значения этих пациентов демонстрировали значительный лейкоцитоз ($p < 0,001$), нейтрофилиэ ($p < 0,001$), лимфопению ($p < 0,001$), повышенные уровни мочевины и креатинина ($p < 0,001$), С-реактивного белка ($p=0,001$), ферритина ($p < 0,001$), D-димера ($p < 0,001$) и фибриногена ($p=0,002$) (табл. 3).

У пациентов с ишемической болезнью сердца различия шансов благоприятного и неблагоприятного исхода не были статистически значимыми (ОШ 0,870; 95% доверительный интервал 0,592–1,278). По сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом шансы неблагоприятного исхода были выше у пациентов с сопутствующей патологией: с артериальной гипертензией (АГ) — в 3,739 раза (95% ДИ 2,415–5,789), хроническим бронхитом — в 11,500 (95% ДИ 4,703–28,123), сахарным диабетом — в 2,431 (95% ДИ 1,618–3,651), гипотиреозом — в 3,033 (95% ДИ 0,156–0,696), заболеваниями мочеполовой системы — в 11,867 (95% ДИ 6,472–21,757), онкологическими заболеваниями — в 5,000 (95% ДИ 2,481–10,075), заболеваниями

нервной системы — в 3,671 (95% ДИ 2,255–5,976), ожирением — в 8,381 (95% ДИ 4,724–14,867). Различия шансов были статистически значимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Минимальный набор доступных во врачебной практике лабораторных и инструментальных исследований в сочетании с объективными данными может быть простым, экономичным, быстрым и общедоступным методом, который позволит оперативно проводить сортировку пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести и риска летального исхода и, исходя из этого, своевременно оптимизировать терапию.

Обсуждение основного результата исследования

Объективные и лабораторные данные, доступные при поступлении пациента в стационар, в сочетании с результатами КТ являются предикторами неблагоприятного исхода. Используя дискриминантный анализ, была получена статистически значимая ($p < 0,001$) модель, чувствительность которой составила 96,4%, а специфичность — 90,4%.

Многие исследователи для построения модели использовали логистическую регрессию и различный набор клинических и лабораторных данных. Так, например, E. Virián и соавт. [13] установили, что потребность в лечении в отделении интенсивной терапии независимо связана с поражённым объёмом лёгких, уровнем С-реактивного белка и интерлейкина 6 [14]. Среди предикторов неблагоприятного прогноза авторы отмечают пожилой возраст и снижение уровня лимфоцитов. Это подтверждается результатами исследователей из Китая, которые показали, что соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов было наиболее важным прогностическим фактором ухудшения течения заболевания, следующим по значимости фактором был пожилой возраст пациентов [15].

Снижение количества тромбоцитов является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Аналогичные данные были получены в метаанализе G. Lipri и соавт. [16]: низкое количество тромбоцитов связано с повышенным риском тяжёлого заболевания и смертности у пациентов с COVID-19 и, таким образом, может служить клиническим индикатором ухудшения состояния во время госпитализации. Механизм тромбоцитопении у пациентов с COVID-19, вероятно, многофакторный. При SARS было высказано предположение, что сочетание вирусной инфекции и искусственной вентиляции лёгких приводит к повреждению эндотелия, вызывая активацию и агрегацию тромбоцитов, способствуя повышенному тромбообразованию в лёгких

Таблица 3. Сравнение лабораторных исследований среди больных COVID-19 с различным исходом заболевания**Table 3.** Comparison of laboratory tests among COVID-19 patients with different disease outcomes

Лабораторные показатели	При поступлении			При наступлении исхода		
	Выздоровление n=282	Неблагоприятный прогноз n=165	p	Благоприятный прогноз n=282	Неблагоприятный прогноз n=165	p
	Me Q ₁ –Q ₃	Me Q ₁ –Q ₃		Me Q ₁ –Q ₃	Me Q ₁ –Q ₃	
Гемоглобин, г/л	137,5 131,0–152,0	134,0 112,0–143,0	0,004*	135,00 121,00–141,00	105,00 98,00–112,00	<0,001*
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,60 4,33–4,80	4,00 3,44–4,40	<0,001*	4,48 4,20–4,50	3,50 3,15–4,14	<0,001*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,20 4,70–7,40	4,70 3,50–9,40	0,007*	6,50 5,60–10,50	12,70 8,90–15,50	<0,001*
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	193,00 156,00–250,00	168,00 145,00–219,00	0,004*	248,00 172,00–321,00	198,00 114,00–234,00	<0,001*
Нейтрофилы, %	62,70 58,70–79,50	76,00 70,10–92,00	<0,001*	73,80 60,60–80,70	78,00 67,00–83,00	<0,001*
Лимфоциты, %	33,50 16,10–39,20	23,00 15,70–32,00	<0,001*	23,00 16,40–36,20	19,10 9,50–30,50	<0,001*
Мочевина	6,50 5,40–7,20	8,30 5,60–20,00	<0,001*	5,60 3,90–7,10	23,00 8,30–36,10	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	94,00 80,00–105,00	105,00 87,50–180,50	<0,001	93,00 74,00–109,00	129,00 93,00–198,00	<0,001*
АЛТ, Ед/л	26 19–36	29 18–61	0,002*	35,60 29,00–73,80	45,00 34,20–51,60	0,211
АСТ, Ед/л	20 19–36	35 32–50	<0,001*	24,90 19,00–51,20	34,00 21,70–65,00	0,001*
Ферритин, нг/мл	229 183–342	456 234–657	<0,001*	213,00 112,00–455,00	1148,00 987,00–1342,00	<0,001*
СРБ, мг/л	30,70 8,60–61,10	92,40 25,00–294,17	<0,001*	16,70 7,40–40,00	213,00 175,60–267,61	<0,001*
D-димер, мкг/мл	0,39 0,22–0,93	0,54 0,22–0,76	0,232	0,59 0,23–0,71	1,30 1,00–2,40	<0,001*
Фибриноген, г/л	5,20 3,50–5,80	5,70 4,90–7,70	<0,001*	3,40 2,20–5,00	4,44 2,70–5,80	0,002*

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок.

Note: АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; СРБ — C-reactive protein.

с участием преимущественно тромбоцитарного звена гемостаза и вызывая в дальнейшем чрезмерное потребление тромбоцитов [17].

Исследователями из Израиля также была построена модель прогнозирования неблагоприятного исхода COVID-19 с чувствительностью 88,0%, специфичностью 92,7% и точностью 92,0%. Самыми важными переменными, которые вошли в эту модель, были время

от появления симптомов до госпитализации, сатурация кислорода и концентрация лейкоцитов и лимфоцитов в крови [18], что подтверждается и результатами нашего исследования.

Преимуществом представленной нами модели является то, что среди целого ряда клинических, лабораторных и инструментальных данных с помощью дискриминантного анализа методом пошагового исключения была

отобрана совокупность значимых предикторов летального исхода COVID-19, доступная для использования во врачебной практике.

Ограничения исследования

Ретроспективные когортные исследования в отличие от проспективных требуют особой осторожности, поскольку ошибки из-за искажения и систематической ошибки встречаются чаще. В ретроспективных исследованиях временные отношения часто трудно оценить. Однако целью исследования являлось раннее выявление критических случаев, ориентированное на своевременное принятие решений. Ожидается, что модель прогнозирования риска развития летального исхода при COVID-19 позволит оптимизировать помощь пациентам. Для подтверждения наших выводов необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование прогностической модели во врачебной практике при помощи имеющихся клинических, лабораторных данных и компьютерной томографии может повлиять на скорость принятия решения в выборе того или иного места лечения и прогноза заболевания, что является актуальным для практического здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 13. P. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Shi C., Wang L., Ye J., et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 663. doi: 10.1186/s12879-021-06369-0
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 16. P. 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394
- Sisó-Almirall A., Kostov B., Mas-Heredia M., et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: a case series from

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.А. Лизинфельд и Н.Ю. Пшеничная являются совместными первыми авторами; Н.Ю. Пшеничная — дизайн исследования, реализация, обсуждение рукописи и критическая редакция; И.А. Лизинфельд — создание базы данных, статистический анализ и его интерпретация, написание разделов «Результаты» и «Обсуждение»; О.В. Буняева, И.М. Шилкина, Г.В. Гопаца, О.А. Шмайленко, Д.М. Сизякин, Е.В. Чигаева — сбор материала, анализ литературы; Г.В. Гопаца, О.А. Шмайленко — перевод текста на английский язык; Д.М. Сизякин, Е.В. Чигаева — написание раздела «Обоснование».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.A. Lizinfeld and N.Y. Pshenichnaya are joint first authors; N.Y. Pshenichnaya contributed to the research design, implementation, discussion of the manuscript and critical editing; I.A. Lizinfeld created a database, conducted statistical analysis and interpreted it, wrote the results and discussion section; O.V. Bunyaeva, I.M. Shilkina, G.V. Gopatsa, O.A. Shmailenko, D.M. Siziakina, E.V. Chigaeva conducted a collection material, analyzed the literature; G.V. Gopatsa, O.A. Shmailenko worked with the translation of the text into English; D.M. Siziakina, E.V. Chigaeva wrote the introduction section.

Barcelona // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N 8. P.e0237960. doi: 10.1371/journal.pone.0237960

6. De Souza F.S., Hojo-Souza N.S., Batista B.D., et al. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: a data-driven study using the major Brazilian database // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 3. P. e0248580. doi: 10.1371/journal.pone.0248580

7. Lai C.C., Wang C.Y., Wang Y.H., et al. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status // *Int J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 55, N 4. P. 105946. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105946

8. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В., и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19 // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 11. С. 17–23. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000780

9. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих

в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 2. С. 6–20. doi: 10.17816/clinpract34182

10. Kiss S., Gede N., Hegyi P., et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Med Microbiol Immunol.* 2021. Vol. 210, N 1. P. 33–47. doi: 10.1007/s00430-020-00696-w

11. Chung M., Bernheim A., Mei X., et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) // *Radiology.* 2020. Vol. 295, N 1. P. 202–207. doi: 10.1148/radiol.2020200230

12. Durhan G., Düzgün A.S., Demirkazık B.F., et al. Visual and software-based quantitative chest CT assessment of COVID-19: correlation with clinical findings // *Diagn Interv Radiol.* 2020. Vol. 26, N 6. P. 557–564. doi: 10.5152/dir.2020.20407

13. Burian E., Jungmann F., Kaissis G.A., et al. Intensive care risk estimation in COVID-19 pneumonia based on clinical and imaging parameters: experiences from the munich cohort // *J Clin Med.* 2020. Vol. 9, N 5. P. 1514. doi: 10.3390/jcm9051514

14. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 от 26.10.2020. Москва, 2020. 236 с.

15. Liu J., Liu Y., Xiang P., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage // *J Transl Med.* 2020. Vol. 18, N 1. P. 206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0

16. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis // *Clin Chim Acta.* 2020. Vol. 506. P. 145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022

17. Yang M., Ng M.H., Li C.K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review) // *Hematology.* 2005. Vol. 10, N 2. P. 101–105. doi: 10.1080/10245330400026170

18. Assaf D., Gutman Y., Neuman Y., et al. Utilization of machine-learning models to accurately predict the risk for critical COVID-19 // *Intern Emerg Med.* 2020. Vol. 15, N 8. P. 1435–1443. doi: 10.1007/s11739-020-02475-0

REFERENCES

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

3. Shi C, Wang L, Ye J, et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):663. doi: 10.1186/s12879-021-06369-0

4. Grasselli G, Zanella A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394

5. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M, et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: a case series from Barcelona. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237960. doi: 10.1371/journal.pone.0237960

6. De Souza FS, Hojo-Souza NS, Batista BD, et al. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: a data-driven study using the major Brazilian database. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248580. doi: 10.1371/journal.pone.0248580

7. Lai CC, Wang CY, Wang YH, et al. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4):105946. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105946

8. Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Risk factors for the early development of septic shock in patients with severe COVID-19. *Ther Arch.* 2020;92(11):17–23. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2020.11.000780

9. Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease. *Clin Pract.* 2020;11(2):6–20. (In Russ). doi: 10.17816/clinpract34182

10. Kiss S, Gede N, Hegyi P, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol.* 2021;210(1):33–47. doi: 10.1007/s00430-020-00696-w

11. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202–207. doi: 10.1148/radiol.2020200230

12. Durhan G, Düzgün AS, Demirkazık BF, et al. Visual and software-based quantitative chest CT assessment of COVID-19: correlation with clinical findings. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(6):557–564. doi: 10.5152/dir.2020.20407

13. Burian E, Jungmann F, Kaissis GA, et al. Intensive care risk estimation in COVID-19 pneumonia based on clinical and imaging parameters: experiences from the munich cohort. *J Clin Med.* 2020; 9(5):1514. doi: 10.3390/jcm9051514

14. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations. Version 9 from 26.10.2020. Moscow; 2020. 236 p. (In Russ).

15. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020;18(1):206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0

16. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022

17. Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology.* 2005;10(2): 101–105. doi: 10.1080/10245330400026170

18. Assaf D, Gutman Y, Neuman Y, et al. Utilization of machine-learning models to accurately predict the risk for critical COVID-19. *Intern Emerg Med.* 2020;15(8):1435–1443. doi: 10.1007/s11739-020-02475-0

ОБ АВТОРАХ

* **Пшеничная Наталья Юрьевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Лизинфельд Ирина Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8114-1002>;
eLibrary SPIN: 2046-1407; e-mail: irinalizinfeld@gmail.com

Буняева Ольга Владимировна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4889-5566>;
eLibrary SPIN: 3452-1760; e-mail: olya-bunyaeva@mail.ru

Шилкина Ирина Михайловна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-038X>;
eLibrary SPIN: 2186-1798; e-mail: shim-48@mail.ru

Шмайленко Ольга Анатольевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-590X>;
eLibrary SPIN: 2731-1995; e-mail: Shmailenko@mail.ru

Гопаца Галина Витальевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-7671>;
eLibrary SPIN: 2191-1590; e-mail: GopatsaG@mail.ru

Сизякин Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>;
eLibrary SPIN: 2331-1965; e-mail: Siziakin@gmail.com

Чигаева Евгения Владимировна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-399X>;
eLibrary SPIN: 2731-1395; e-mail: ChigaevaEV@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Natalia Yu. Pshenichnaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 3A, Novogireyevskaya street, Moscow, 111123, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Irina A. Lizinfeld, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8114-1002>;
eLibrary SPIN: 2046-1407; e-mail: irinalizinfeld@gmail.com

Olga V. Bunyaeva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4889-5566>;
eLibrary SPIN: 3452-1760; e-mail: olya-bunyaeva@mail.ru

Irina M. Shilkina, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-038X>;
eLibrary SPIN: 2186-1798; e-mail: shim-48@mail.ru

Olga A. Shmailenko, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-590X>;
eLibrary SPIN: 2731-1995; e-mail: Shmailenko@mail.ru

Galina V. Gopatsa, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-7671>;
eLibrary SPIN: 2191-1590; e-mail: GopatsaG@mail.ru

Dmitrii V. Siziakin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>;
eLibrary SPIN: 2331-1965; e-mail: Siziakin@gmail.com

Evgeniia V. Chigaeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-399X>;
eLibrary SPIN: 2731-1395; e-mail: ChigaevaEV@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID109070>

Циркуляция возбудителя возвратной клещевой лихорадки *Borrelia miyamotoi* в природном очаге Томской области

О.В. Воронкова, Л.В. Лукашова, М.Р. Карпова, Е.Н. Ильинских, А.Г. Семенов, И.Е. Есимова, Е.А. Мотлохова, Н.А. Чернышов, И.Н. Ильянова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Знания об инфекционном потенциале возбудителя возвратной клещевой лихорадки *Borrelia miyamotoi* и роли данного патогена в формировании этиологической структуры трансмиссивных природно-очаговых инфекций в ряде регионов остаются неполными. В их числе Томская область, на территории которой в 2021 г. заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом составила 15,7 на 100 тыс. населения, что в 3,6 раза превысило общероссийский показатель.

Цель исследования — обобщение и анализ эпидемиологических данных, а также результатов собственных клинических наблюдений и лабораторных исследований, проведённых в 2015–2021 гг., свидетельствующих о циркуляции на территории Томской области возбудителя возвратной клещевой лихорадки *B. miyamotoi*.

Материалы и методы. Проанализированы эпидемиологические данные о проявлении природных очагов клещевых инфекций на территории Томской области за период 2015–2021 гг. Приведено описание клинического наблюдения лихорадочной инфекции, обусловленной инфицированием *B. miyamotoi*, как пример гиподиагностики возвратной клещевой лихорадки. Верификацию этиологического варианта боррелиоза осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Выделение ДНК и выявление генетических маркеров *B. miyamotoi* проводили с использованием наборов серии «РеалБест» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск) с последующим секвенированием нуклеиновой кислоты по последовательностям генов *23SrRNA*, *glpQ* и *recA* *B. miyamotoi*. Исследовали иксодовых клещей (*Ixodes persulcatus*, *Ixodes pavlovskyi*, *Dermacentor reticulatus*), собранных на территории Томской области, на предмет заражённости *B. miyamotoi*. Выявление генетических маркеров патогенных боррелий осуществляли в индивидуальных образцах нуклеиновых кислот, выделенных из гомогенатов клещей, с использованием наборов серии «РеалБест» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Результаты. В 2016 г. в Томской области выявлен первый подтверждённый молекулярно-генетическим методом клинический случай боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*. За период 2015–2021 гг. частота инфицирования *B. miyamotoi* клещей рода *Ixodes* в Томской области, составила до 7%, клещей рода *Dermacentor* — до 3%.

Заключение. В природных очагах Томской области циркулирует возбудитель возвратной клещевой лихорадки *B. miyamotoi*, что требует дальнейшего мониторинга эпизоотической ситуации и изучения роли данного патогена в формировании этиологической структуры трансмиссивных природно-очаговых инфекций.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз; возвратная клещевая лихорадка; *Borrelia miyamotoi*.

Как цитировать

Воронкова О.В., Лукашова Л.В., Карпова М.Р., Ильинских Е.Н., Семенов А.Г., Есимова И.Е., Мотлохова Е.А., Чернышов Н.А., Ильянова И.Н. Циркуляция возбудителя возвратной клещевой лихорадки *Borrelia miyamotoi* в природном очаге Томской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. Т. 27, № 1. С. 15–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID109070>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID109070>

Distribution of the causative agent of relapsing tick-borne fever *Borrelia miyamotoi* in natural focus in the Tomsk region

Olga V. Voronkova, Larisa V. Lukashova, Maria R. Karpova, Ekaterina N. Ilyinskikh, Albert G. Semenov, Irina E. Esimova, Elizaveta A. Motlokhova, Nikita A. Chernyshov, Irina N. Ilyanova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Knowledge about the infectious potential of the causative agent of recurrent tick-borne fever *Borrelia miyamotoi* and the role of this pathogen in the etiological structure formation of transmissible natural focal infections in a number of regions remains incomplete. Among them is the Tomsk region where in 2021 the incidence of ixodic tick-borne borreliosis was 15.7 per 100,000 population, which is 3.6 times higher than the all-Russian indicator.

AIMS: This study aimed to summarize and analyze epidemiological data, as well as the results of our own clinical observations and laboratory studies conducted in 2015–2021 confirming the distribution of the causative agent of relapsing tick-borne fever *B. miyamotoi* in the Tomsk region.

MATERIALS AND METHODS: Epidemiological data on the manifestation of the natural foci of tick-borne infections were analyzed in the Tomsk region for the period 2015–2021. A clinical case of febrile infection caused by *B. miyamotoi* infection is described as an example of underdiagnosis of relapsing tick-borne fever. Verification of the etiological variant of borreliosis was carried out using real-time PCR. DNA extraction and detection of *B. miyamotoi* genetic markers were performed using RealBest series kits (Vector-Best, Novosibirsk), followed by nucleic acid sequencing of *B. miyamotoi* 23SrRNA, *glpQ*, and *recA* gene sequences. Ixodid ticks (*Ixodes persulcatus*, *Ixodes pavlovskyi*, *Dermacentor reticulatus*) collected from the Tomsk region were studied for infestation with *B. miyamotoi*. The detection of genetic markers of pathogenic *Borrelia* was carried out in nucleic acid samples isolated from tick homogenates using kits of the RealBest series (Vector-Best, Novosibirsk).

RESULTS: In 2016, the first clinical case of borreliosis caused by *B. miyamotoi* was confirmed by molecular genetic methods in the Tomsk region. During the period 2015–2021, the infection rate of *B. miyamotoi* ticks of the genus *Ixodes* in the Tomsk region was up to 7%, ticks of the genus *Dermacentor* — up to 3%.

CONCLUSION: The results of this study demonstrated the distribution of the causative agent of relapsing tick-borne fever *B. miyamotoi* in the natural foci of the Tomsk region, which requires further monitoring of the epizootic situation and study of the role of this pathogen in the formation of the etiological structure of transmission natural focal infections.

Keywords: tick-borne borreliosis; tick-borne relapsing fever; *Borrelia miyamotoi*.

To cite this article

Voronkova OV, Lukashova LV, Karpova MR, Ilyinskikh EN, Semenov AG, Esimova IE, Motlokhova EA, Chernyshov NA, Ilyanova IN. Distribution of the causative agent of relapsing tick-borne fever *Borrelia miyamotoi* in natural focus in the Tomsk region. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(1):15–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID109070>

ОБОСНОВАНИЕ

Иксодовые клещи являются переносчиками целого ряда возбудителей инфекционных заболеваний человека: вируса клещевого энцефалита (КЭ), боррелий иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), анаплазм гранулоцитарного анаплазмоза, риккетсий сибирского клещевого тифа и др. [1]. Одно из первых мест по уровню заболеваемости среди природно-очаговых инфекций занимает ИКБ. Благодаря развитию молекулярно-генетических методов исследования, наряду с возбудителями классического ИКБ — спирохетами видовой подгруппы *Borrelia burgdorferi sensu lato*, в природных очагах всё чаще стали выявлять возбудителей так называемого нового боррелиоза — *Borrelia miyamotoi* [2]. Впервые *B. miyamotoi* обнаружена в иксодовых клещах в Японии в 1995 г. В России первые публикации об инфекции, вызванной *B. miyamotoi*, датированы 2004 г., когда в крови 25 больных ИКБ, проживающих в Республике Удмуртия, была выделена ДНК патогена [3, 4].

К настоящему времени уже имеются некоторые данные об экологии и эпидемиологической роли *B. miyamotoi* на отдельных территориях, однако знания об инфекционном потенциале нового вида боррелий остаются далеко неполными. Клиническая картина возвратной клещевой лихорадки, вызванной *B. miyamotoi*, отличается от таковой при ИКБ [4–7]. Сходная с другими бактериальными и вирусными клещевыми инфекциями симптоматика обуславливает трудности клинической дифференциальной диагностики заболевания, вызванного *B. miyamotoi*.

В настоящее время существуют методы специфической лабораторной диагностики возвратной клещевой лихорадки, ассоциированной с *B. miyamotoi*, например с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией ДНК возбудителя, иммуноблоттинга (планарный биочип) для выявления специфических антител к антигенам GlpQ, Vlp15/16, Vlp18, Vsp1, Vlp5, а также метода ELISPOT (Enzyme-Linked ImmunoSpot) для определения высвобождения гамма-интерферона Т-лимфоцитами при их контакте со специфическими антигенами *B. miyamotoi* [8, 9]. Однако эти методы широко не внедрены в алгоритмы диагностического поиска, поскольку циркуляция и распространённость *B. miyamotoi* на отдельных территориях исследована недостаточно. В их числе и Томская область, на территории которой в 2021 г. заболеваемость ИКБ в 3,6 раза превысила общероссийский показатель [10]. При высокой частоте беззрительных форм ИКБ (до 70%) отсутствует настороженность врачей в отношении иных (кроме Лайм-боррелиоза) этиологических вариантов клещевого боррелиоза, что приводит к гиподиагностике возвратной клещевой лихорадки.

Цель исследования — обобщение и анализ эпидемиологических данных, а также результатов собственных клинических наблюдений и лабораторных исследований,

проведённых в 2015–2021 гг., свидетельствующих о циркуляции на территории Томской области возбудителя возвратной клещевой лихорадки *B. miyamotoi*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное, одноцентровое, ретроспективное, выборочное, неконтролируемое исследование.

Материалом для исследования послужили эпидемиологические данные о проявлениях природных очагов клещевых инфекций на территории Томской области за период 2015–2021 гг., представленные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Томской области». Наряду с этим в эпидемическом сезоне 2016 г. обследованы пациенты, госпитализированные в инфекционную клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России с лихорадкой и наличием в анамнезе факта присасывания клеща.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты, госпитализированные в инфекционную клинику с лихорадкой и наличием в анамнезе факта присасывания клеща.

Для анализа инфицированности переносчиков с помощью методов морфометрии были отобраны имаго клещей, относящихся к родам *Ixodes* (виды *Ixodes persulcatus* и *Ixodes pavlovskyi*) и *Dermacentor* (вид *Dermacentor reticulatus*).

Условия проведения

Пациенты, принявшие участие в исследовании, находились на стационарном лечении в инфекционной клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Лабораторные исследования проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в Научно-образовательном центре молекулярной медицины.

Описание медицинского вмешательства

Обследование пациентов включало общеклинические лабораторные исследования и определение методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) концентрации иммуноглобулинов классов М (IgM) и G (IgG) к *B. burgdorferi sensu lato* и вирусу КЭ, а также антигена вируса КЭ (ИФА). Дополнительно у пациентов производили забор крови для последующего получения лейкоцитарной фракции и выявления генетических маркеров патогенных боррелий и вируса КЭ методом ПЦР.

Для выделения нуклеиновых кислот из лейкоцитарной фракции крови пациентов использовали наборы серии «РеалБест» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). В случае положительной находки наличие в крови пациента специфической ДНК *B. miyamotoi* подтверждали

секвенированием нуклеиновой кислоты по последовательностям генов *23SrRNA*, *glpQ* и *recA* *B. miyamotoi* с последующим филогенетическим анализом полученных нуклеотидных последовательностей.

Дополнительно было проведено исследование тканей иксодовых клещей, собранных на территории Томской области, на предмет заражённости патогенными боррелиями и вирусом КЭ. В 2016 г. исследовали 203 индивидуальных образца нуклеиновых кислот, выделенных из суспензий гомогенатов имаго иксодовых клещей *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi*. В общей сложности 43 клеща были собраны «на флаг» с растительности, а 160 — сняты с людей, обратившихся на пункт серопротекции. В 2021 г. исследовано 46 индивидуальных образцов нуклеиновых кислот, выделенных из гомогенатов имаго иксодовых клещей *D. reticulatus*. Клещи были собраны на флаг в рекреационных зонах Томска в августе и сентябре 2021 г. Для выделения нуклеиновых кислот и выявления ДНК патогенных боррелий и РНК вируса КЭ использовали ПЦР-наборы серии «РеалБест» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Анализ в подгруппах не проводился.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 9119/1 от 30.05.2022). От всех пациентов, принявших участие в исследовании, было получено информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: для обработки полученных данных в ходе исследования применялось программное обеспечение MS Office Excel 2010 (Microsoft, США) для работы с электронными таблицами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проанализированы эпидемиологические данные о проявлениях природных очагов клещевых инфекций на территории Томской области за период 2015–2021 гг., представленные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Томской области».

Проведено обследование 29 пациентов, госпитализированных в инфекционную клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России с лихорадкой и наличием в анамнезе факта присасывания клеща.

Исследованы 203 индивидуальных образца нуклеиновых кислот, выделенных из суспензий гомогенатов имаго клещей рода *Ixodes*, и 46 образцов — клещей рода *Dermacentor*.

Основные результаты исследования

Томская область является одним из самых больших в Российской Федерации эндемичных очагов КЭ и ИКБ [11]. В период 2015–2019 гг. в Томской области наиболее часто в тканях иксодовых клещей выявлялись спирохеты *Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii*, в среднем показатель заражённости составил 19 и 12% соответственно [10, 12].

В результате проведённого в 2016 г. исследования нами впервые был установлен факт инфицирования иксодовых клещей патогенными боррелиями, относящимися к виду *B. miyamotoi*, на территории Томской области. ДНК *B. miyamotoi* была обнаружена в 10 (6,25%) из 160 клещей рода *Ixodes*, снятых с людей, и в 4 (9,3%) из 43 клещей, собранных с растительности. В 2 образцах одновременно была обнаружена ДНК *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi sensu lato*, а в 1 образце — одновременно РНК вируса КЭ, а также ДНК *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi sensu lato*. В эпидемическом сезоне 2016 г. впервые был выявлен клинический случай боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, подтверждённый с помощью молекулярно-генетических методов.

С 2020 г. вид *B. miyamotoi* был включён в перечень видов патогенных боррелий, подлежащих мониторингу на территории Томской области. Специалистами ФГБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Томской области» установлено, что спонтанная инфицированность клещей рода *Ixodes* возбудителем клещевой возвратной лихорадки *B. miyamotoi* в 2020 г. составила 3%, в 2021 г. — 7% [10, 12].

В 2021 г. при исследовании инфицированности клещей рода *Dermacentor* генетические маркеры *B. miyamotoi* были обнаружены нами в 1 (2%) из 46 клещей *D. reticulatus*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о циркуляции в природных очагах Томской области возбудителя возвратной клещевой лихорадки *B. miyamotoi*, что требует дальнейшего мониторинга эпизоотической ситуации и изучения роли данного патогена в формировании региональной структуры трансмиссивных природно-очаговых инфекций.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами данные в Томской области в целом согласуются с результатами исследований, полученными при изучении инфицированности иксодовых клещей *B. miyamotoi* в других регионах. Циркуляция возбудителя возвратной клещевой лихорадки *B. miyamotoi* была зарегистрирована в природных биотопах Республики Удмуртия (у 6,3% клещей рода *Ixodes*), в Рязанской и Свердловской областях (по 2,9%), Республике Алтай (7,5%), в Иркутской (10,4%) и Новосибирской (2,8%) областях, Красноярском

крае (5%), Хабаровском крае (3,24%), Амурской области (3,65%) и Приморском крае (8,5%). Установлено, что эндемичные районы для *B. miyamotoi* частично совпадают с таковыми для возбудителей ИКБ (*B. burgdorferi sensu lato*), при этом выявлены случаи микст-инфицирования иксодовых клещей двумя видами спирохет [13–17].

Известно, что клиническая картина боррелиоза, возбудителем которого является *B. miyamotoi*, отличается от таковой при Лайм-боррелиозе и характеризуется как возвратная клещевая лихорадка. Наряду с фебрильной лихорадкой волнообразного характера и выраженным общетоксическим синдромом для заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, характерно быстрое вовлечение в патологический процесс внутренних органов с развитием пневмонии, гепатита, нефропатии, гастроэнтерита, миокардита и другой патологии [4–7]. Сходная с другими бактериальными и вирусными клещевыми инфекциями симптоматика обуславливает трудности клинической диагностики заболевания, вызванного *B. miyamotoi*. Отсутствие настороженности врачей в отношении разнообразных этиологических вариантов безэритемных форм клещевого боррелиоза нередко приводит к гиподиагностике возвратной клещевой лихорадки.

С одним из таких случаев мы столкнулись в своей практике и считаем необходимым привести в данной статье (ретроспективно) описание клинической ситуации.

Описание клинического случая

Больная В., 69 лет, доставлена в инфекционную клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 08.07.2016 бригадой скорой медицинской помощи после консультации терапевта и исключения диагноза пневмонии в приёмном отделении. При поступлении предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 39°C с ознобом, слабость, умеренную головную боль без чёткой локализации и головокружение.

Из анамнеза заболевания. Выявлены следующие данные эпидемиологического анамнеза и анамнеза заболевания: 17.06.2016 на садово-огородном участке зафиксировано присасывание клеща в левую боковую поверхность живота; клещ находился на теле около 2 ч, удалён пациенткой самостоятельно; исследование клеща на наличие антигенов вируса КЭ и ДНК боррелий и постконтактной профилактики клещевых инфекций не проводили; фактов присасывания клещей в прошлом и ранее перенесённых клещевых инфекций не было. В период до 2012 г. пациентке регулярно проводили вакцинацию против КЭ. Дата заболевания — 08.07.2016.

При поступлении. При объективном осмотре определены фебрильная температура (38,4°C), гипотензия (110/60 мм рт.ст. при рабочем уровне артериального давления 130/90 мм рт.ст.) и приглушение тонов сердца. Область присасывания клеща — без видимых изменений. Неврологической симптоматики не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружен пневмофиброз.

Диагноз и лечение. С учётом эпидемиологических/анамнестических данных и клинического синдрома комплекса поставлен предварительный клинический диагноз клещевого энцефалита, лихорадочной формы, средней степени тяжести. Однократно введён иммуноглобулин против клещевого энцефалита (7 мл, титр геагглютинирующих антител 1/160) с дальнейшим назначением интерферона альфа-2b (Виферон) в суточной дозе 2 млн ЕД в течение 10 дней.

В процессе обследования зарегистрированы изменения гемограммы в виде лейкопении ($2,84 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилёзом (82%) и тромбоцитопенией ($87 \times 10^9/\text{л}$). Результаты ИФА крови (4-е сут заболевания): IgM/IgG к антигенам вируса клещевого энцефалита — $\pm/+$, IgM/IgG к боррелиозным антигенам — отрицательно.

Исход. На фоне проводимой комплексной терапии с включением препаратов патогенетической и симптоматической направленности (инфузия 5% раствора декстрозы и меглюмина натрия сукцината, диклофенак) наблюдали положительную клиническую динамику: нормализацию температуры тела (на 2-е сут), улучшение общего самочувствия, исчезновение головной боли и головокружения (на 4-е сут), а также нормализацию уровня лейкоцитов и динамическое повышение сниженного на исходном этапе количества тромбоцитов (до $112 \times 10^9/\text{л}$) в клиническом анализе крови. Пациентка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии с заключительным клиническим диагнозом: «Клещевой энцефалит, лихорадочная форма, средней степени тяжести».

Ретроспективный анализ. В дальнейшем в рамках инициативного исследования проведён ретроспективный ПЦР-анализ криоконсервированных образцов крови, взятых на этапе поступления больной в стационар. Результаты ПЦР-анализа крови: РНК вируса клещевого энцефалита — отрицательно, ДНК *B. burgdorferi sensu lato* — отрицательно, ДНК *B. miyamotoi* — положительно. В подтверждающем тесте методом секвенирования получены последовательности ДНК, соответствующие последовательностям *B. miyamotoi*, которые депонированы в GenBank, KU845211.1. Зарегистрировано полное совпадение последовательности гена *gIpQ* с последовательностью *gIpQ B. miyamotoi*, выделенной из образца крови пациента в Хабаровске. Соответствие с последовательностями *B. miyamotoi* по генам *23SrRNA* и *recA* составило 99% [18, 19].

Обсуждение. В данной ситуации имели место острое начало заболевания с фебрильной лихорадкой и интоксикационным синдромом, отсутствие эритемы в области присасывания клеща и изменения гемограммы, типичные для вирусной инфекции (лейкопения, тромбоцитопения). С учётом верифицированных IgM к антигенам вируса КЭ диагноз КЭ не вызвал сомнения. Предположения о вероятности развития боррелиоза *B. miyamotoi* со сходной симптоматикой и аналогичными сдвигами в гематологическом профиле при сомнительном результате серологического тестирования на КЭ не возникло, соответственно,

антибактериальная терапия не проводилась. Позитивная динамика состояния пациентки с регрессией лихорадки наступила в процессе применения интерферона альфа-2b с иммуномодулирующим действием и опосредованной антибактериальной активностью, а также лекарственных средств с дезинтоксикационным, антигипоксическим и антиоксидантным эффектом и нестероидного противовоспалительного препарата.

Заключение. Представленный случай демонстрирует целесообразность включения в диагностический алгоритм при клещевых инфекциях в реальной практике ПЦР-детекции *B. miyamotoi*, особенно в сложных клинических ситуациях с отсутствием специфических маркеров КЭ и ИКБ или при сомнительных результатах лабораторных исследований.

Следует отметить, что в Томской области большинство лабораторно подтверждённых случаев ИКБ за период 2015–2021 гг. не сопровождалось развитием мигрирующей эритемы. В эпидемическом сезоне 2020 г. безэритемная форма ИКБ встречалась более чем в 2,5 раза чаще, чем эритемная, в 2021 г. — в 2,4 раза чаще [10, 12]. Данное обстоятельство, приведённый клинический случай, а также факт обнаружения генетических маркеров *B. miyamotoi* в тканях иксодовых клещей дают основание предполагать участие этого возбудителя в этиологии клещевых инфекций на территории Томской области и определяют необходимость внедрения современных методов лабораторной диагностики и повышения информированности практикующих врачей по вопросам профилактики, дифференциальной диагностики и лечения различных этиологических вариантов иксодовых клещевых боррелиозов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие методов молекулярно-генетической диагностики и растущий объём информации о трансмиссивных инфекциях как в России, так и за рубежом привели к пересмотру представлений о видовом разнообразии возбудителей ИКБ. Несмотря на это, в большинстве регионов Российской Федерации, эндемичных по клещевым инфекциям, молекулярно-генетические и серологические методы специфической верификации *B. miyamotoi* не включены в программы диагностического поиска при лихорадочных клещевых инфекциях. Результаты проведённых нами исследований свидетельствуют о циркуляции в природных очагах Томской области возбудителя возвратной клещевой лихорадки *B. miyamotoi*, что тре-

бует дальнейшего мониторинга эпизоотической ситуации и изучения роли данного патогена в формировании региональной структуры трансмиссивных природно-очаговых инфекций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. 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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.Р. Карпова, Л.В. Лукашова — концепция исследования, подготовка рукописи; А.Г. Семенов, И.Е. Есимова, Е.А. Мотлохова, Н.А. Чернышов, И.Н. Ильянова — проведение лабораторных исследований; О.В. Воронкова — сбор данных, подготовка рукописи; Е.Н. Ильинских — анализ данных, подготовка рукописи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных в журнале Эпидемиологии и инфекционные болезни.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study project was supported by the Russian Science Foundation under grant № 22-15-20010 (<https://rscf.ru/project/22-15-20010/>) and funded by the Administration of the Tomsk Region.

Competing interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). M.R. Karpova, L.V. Lukashova — research concept, manuscript preparation; A.G. Semenov, I.E. Esimova, E.A. Motlokhova, N.A. Chernyshov, I.N. Ilyanova — laboratory research; O.V. Voronkova — data collection, preparation of the manuscript; E.N. Ilyinskikh — data analysis, preparation of the manuscript.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript in Epidemiology and infection disease journal.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Москва, 2013. 464 с.
2. Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Блох А.И., и др. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам

в Российской Федерации в 2010–2020 гг. и прогноз на 2021 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2021. № 2. С. 52–61. doi: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61

3. Платонов А.Е., Карань Л.С., Колясникова Н.М., и др. Таксономическая позиция и генетическое разнообразие вида боррелий

- Borrelia miyamotoi* — возбудителя «нового» иксодового клещевого боррелиоза // Молекулярная диагностика – 2010: сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Т. 2 / под ред. В.И. Покровского. Москва: ЭйВиДжи, 2010. С. 250–256.
4. Сарксян Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы — современное состояние проблемы // Инфекционные болезни. 2015. Т. 13, № 2. С. 61–67.
 5. Платонов А.Е., Малеев В.В., Карань Л.С., и др. Боррелиозные возвратные лихорадки: забытые и новые // Терапевтический архив. 2010. Т. 82, № 11. С. 74–80.
 6. Краснова Е.И., Савельева М.В., Хохлова Н.И., и др. Особенности клинических проявлений и лабораторной диагностики возвратной клещевой лихорадки, вызванной *Borrelia miyamotoi*, в Новосибирской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017. № 2. С. 10–14.
 7. Kubiak K., Szczotko M., Dmitryjuk M. *Borrelia miyamotoi* — an emerging human tick-borne pathogen in Europe // *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 154. doi: 10.3390/microorganisms9010154
 8. Cutler S.J. Relapsing fever borreliae: a global review // *Clin Lab Med*. 2015. Vol. 35, N 4. P. 847–865. doi: 10.1016/j.cll.2015.07.001
 9. Стуколова О.А., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., и др. Разработка и использование планарного белкового биочипа для серологической диагностики клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* // Молекулярная диагностика – 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 18–20 апреля 2017 г. / под ред. В.И. Покровского. Москва: Юлис, 2017. С. 151–152.
 10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Томской области в 2021 году. Государственный доклад. Томск, 2022. 173 с.
 11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. Москва, 2021. 256 с.
 12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Томской области в 2020 году. Государственный доклад. Томск, 2021. 187 с.
 13. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е., и др. Генетическое разнообразие боррелий в иксодовых клещах на территории юга Западной Сибири // Проблемы особо опасных инфекций. 2019. № 4. С. 92–96. doi: 10.21055/0370-1069-2019-4-92-96
 14. Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., Топоркова М.Г., и др. Эпидемиологические и клинические аспекты безэритемных форм иксодовых клещевых боррелиозов в России // Журнал МедиАль. 2018. № 2. С. 59–60.
 15. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., et al. Humans infected with the relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia // *Emerg Infect Dis*. 2011. Vol. 17, N 10. P. 1816–1822. doi: 10.3201/eid1710.101474
 16. Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Takano A., et al. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes persulcatus* in Irkutsk city and its neighboring territories, Russia // *Ticks Tick Borne Dis*. 2016. Vol. 7, N 2. P. 394–397. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.12.016
 17. Леонова Г.Н., Лубова В.А., Иванис В.А. Мониторинг возбудителей клещевых инфекций на территории Приморского края в 2014–2018 гг. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 4. С. 10–14. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.10-14
 18. Александров Г.О., Карпова М.Р., Потоцкая Ю.А., и др. Определение *Borrelia miyamotoi* — возбудителя клещевой возвратной лихорадки в клещах и крови пациента в Томской области // Молекулярная диагностика – 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 18–20 апреля 2017 г. / под ред. В.И. Покровского. Москва: Юлис, 2017. С. 338–339.
 19. Кондранова А.М., Карпова М.Р., Бондаренко Е.И., и др. Первый подтвержденный случай клещевой возвратной лихорадки, вызванный *Borrelia miyamotoi*, в Томской области // Инфекция и иммунитет. 2017. № 5. С. 450.

REFERENCES

1. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. Infections with natural foci transmitted by ixodid ticks. Moscow; 2013. 464 p. (In Russ).
2. Rudakova SA, Pen'evskaya NA, Blokh AI, et al. Review of the epidemiological situation on ixodic tick-borne borreliosis in the Russian Federation in 2010–2020 and prognosis for 2021. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2021;(2):52–61. (In Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61
3. Platonov AE, Karan' LS, Kolyasnikova NM, et al. Taxonomic position and genetic diversity of the borrelia species *Borrelia miyamotoi* — the causative agent of the “new” ixodic tick-borne borreliosis. *Molecular diagnostics – 2010: Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference with international participation*. Vol. 2. Ed. by V.I. Pokrovsky. Moscow: EhiViDzhi. P. 250–256. (In Russ).
4. Sarksyas DS. Ixodic tick-borne borreliosis — the current state of the problem. *Infectious diseases*. 2015;13(2):61–67. (In Russ).
5. Platonov AE, Maleev VV, Karan' LS, et al. Relapsing fever borrelioses: forgotten and new ones. *Ther Arch*. 2010;82(11):74–80. (In Russ).
6. Krasnova EI, Savel'eva MV, Khokhlova NI, et al. Features of clinical manifestations and laboratory diagnostics of recurrent tick fever caused by *Borrelia miyamotoi* in the Novosibirsk region. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017;(2):10–14. (In Russ).
7. Kubiak K, Szczotko M, Dmitryjuk M. *Borrelia miyamotoi* — an emerging human tick-borne pathogen in Europe. *Microorganisms*. 2021;9(1):154. doi: 10.3390/microorganisms9010154
8. Cutler SJ. Relapsing fever borreliae: a global review. *Clin Lab Med*. 2015;35(4):847–865. doi: 10.1016/j.cll.2015.07.001
9. Stukolova OA, Kolyasnikova NM, Sarksyas DS, et al. Development and use of a planar protein biochip for the serological diagnostics of tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi*. *Molecular Diagnostics – 2017: Proceedings of the IX All-Russian scientific and practical conference with International participation, April 18–20, 2017*. Ed. by V.I. Pokrovsky. Moscow: Yulis; 2017. P. 151–152. (In Russ).
10. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Tomsk region in 2021. The State report. Tomsk, 2022. 173 p. (In Russ).
11. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020. The State report. Moscow; 2021. 256 p. (In Russ).

12. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Tomsk region in 2020. The State report. Tomsk, 2021. 187 p. (In Russ).
13. Rudakova SA, Teslova OE, Kaneshova NE, et al. Genospecies diversity of borrelia in ixodes ticks of the West Siberia. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(4):92–96. (In Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2019-4-92-96
14. Kolyasnikova NM, Sarkisyan DS, Toporkova MG, et al. Epidemiological and clinical aspects of non-erythemic forms of ixodic tick-borne borreliosis in Russia. *MediAl' J*. 2018;2(22):59–60. (In Russ).
15. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with the relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1816–1822. doi: 10.3201/eid1710.101474
16. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Takano A, et al. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes persulcatus* in Irkutsk city and its neighboring territories, Russia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016;7(2): 394–397. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.12.016
17. Leonova GN, Lubova VA, Ivanis VA. Monitoring of pathogens of tick-borne infections on the territory of Primorsky Krai in 2014–2018. *Pacific Medical Journal*. 2018;4(74):10–14. (In Russ). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.10-14
18. Alexandrov GO, Karpova MR, Pototskaya YuA, et al. Determination of *Borrelia miyamotoi* — the causative agent of tick-borne recurrent fever in the ticks and blood of a patient in the Tomsk region. *Molecular Diagnostics – 2017: Proceedings of the IX All-Russian scientific and practical conference with International participation, April 18–20, 2017*. Ed. by V.I. Pokrovsky. Moscow: Yulis; 2017. P. 338–339. (In Russ).
19. Kondrashova AM, Karpova MR, Bondarenko EI, et al. The first confirmed case of tick-borne recurrent fever caused by *Borrelia miyamotoi* in the Tomsk region. *Infection and Immunity*. 2017;(S):450. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Воронкова Ольга Владимировна**, д.м.н., доцент;
адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>;
eLibrary SPIN: 8005-8110; e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Лукашова Лариса Владимировна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7119-391X>;
eLibrary SPIN: 8196-9335; e-mail: luni-april@yandex.ru

Карпова Мария Ростиславовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7109-9955>;
eLibrary SPIN: 6935-7447; e-mail: mrkarpova@mail.ru

Ильинских Екатерина Николаевна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7646-6905>;
eLibrary SPIN: 5245-5958; e-mail: infconf2009@mail.ru

Семенов Альберт Геннадьевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6382-8548>;
eLibrary SPIN: 2003-5281; e-mail: albertgs@yandex.ru

Есимова Ирина Евгеньевна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7508-2878>;
eLibrary SPIN: 2245-6398; e-mail: orevi@mail.ru

Мотлохова Елизавета Андреевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7409-3770>;
eLibrary SPIN: 1166-6131; e-mail: emotlohova@gmail.com

Чернышов Никита Алексеевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4008-5606>;
eLibrary SPIN: 7863-9900; e-mail: niki-rembo@mail.ru

Ильянова Ирина Николаевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9225-5315>;
eLibrary SPIN: 9184-3509; e-mail: irina_nt2013@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Olga V. Voronkova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 2, Moscovski trakt, Tomsk, 634050, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>;
eLibrary SPIN: 8005-8110; e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Larisa V. Lukashova, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7119-391X>;
eLibrary SPIN: 8196-9335; e-mail: luni-april@yandex.ru

Maria R. Karpova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7109-9955>;
eLibrary SPIN: 6935-7447; e-mail: mrkarpova@mail.ru

Ekatereina N. Ilyinskikh, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7646-6905>;
eLibrary SPIN: 5245-5958; e-mail: infconf2009@mail.ru

Albert G. Semenov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6382-8548>;
eLibrary SPIN: 2003-5281; e-mail: albertgs@yandex.ru

Irina E. Esimova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7508-2878>;
eLibrary SPIN: 2245-6398; e-mail: orevi@mail.ru

Elizaveta A. Motlokhova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7409-3770>;
eLibrary SPIN: 1166-6131; e-mail: emotlohova@gmail.com

Nikita A. Chernyshov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4008-5606>;
eLibrary SPIN: 7863-9900; e-mail: niki-rembo@mail.ru

Irina N. Ilyanova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9225-5315>;
eLibrary SPIN: 9184-3509; e-mail: irina_nt2013@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author