

Клинико-эпидемиологические особенности актуальных клещевых инфекций в условиях массовой вакцинации населения против клещевого вирусного энцефалита (на примере мегаполиса)

В. А. Мищенко^{*1}, И. В. Вялых¹, А. Г. Сергеев^{1,3}, И. П. Быков¹,
М. Г. Топоркова², В. И. Чалапа¹

¹ Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

² Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург

³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. Клинические аспекты клещевого вирусного энцефалита (КЭ) и иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в качестве моноинфекций хорошо изучены. При этом остаются недостаточно исследованными вопросы взаимного влияния возбудителей при сочетанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции (СКЭБИ), эффективности профилактических мероприятий, их влияние на уровень заболеваемости и клинические формы. **Цель.** Изучение соотношения клинических форм КЭ и СКЭБИ у лиц с наличием в анамнезе специфической профилактики КЭ, а также при её отсутствии. **Материалы и методы.** Проанализированы данные историй болезни 454 пациентов, имеющих подтверждённый диагноз КЭ и СКЭБИ, за 2010–2017 гг. **Результаты и обсуждение.** В исследовании отражены соотношения клинических форм КЭ при моно- и микст-инфекции, а также влияние на них иммунопрофилактики. При помощи регрессионных моделей показана динамика регистрации клинических форм КЭ в течение 8-летнего периода наблюдения. Отмечена синхронизация показателей заболеваемости очаговой и менингеальной формами как при КЭ, так и при СКЭБИ со статистически значимым снижением частоты их встречаемости. Регистрация лихорадочных форм как при микст-, так и при моноинфекциях сохранялась на практически неизменном уровне. **Выводы.** Установлено, что частота встречаемости тяжёлых очаговых форм заболевания у пациентов, одновременно инфицированных возбудителями КЭ и ИКБ, была в 1,5 раза ниже, а процент лиц с лихорадочной формой КЭ статистически значимо выше, чем в группе пациентов с моноинфекцией КЭ, что может свидетельствовать как о более благоприятном течении заболевания СКЭБИ, так и о гипердиагностике лихорадочных форм КЭ при СКЭБИ. Увеличение охвата населения вакцинацией привело к статистически значимому снижению количества госпитализированных КЭ и СКЭБИ в тяжёлых (очаговой и менингеальной) клинических формах.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз, сочетанная инфекция, клинико-эпидемиологические особенности, клинические формы, иммунопрофилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Мищенко В. А., Вялых И. В., Сергеев А. Г. и др. Клинико-эпидемиологические особенности актуальных клещевых инфекций в условиях массовой вакцинации населения против клещевого вирусного энцефалита (на примере мегаполиса). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(6): 82–88. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-82-88>

Clinical and Epidemiological Features of Actual Tick-Borne Infections under Conditions of Mass Vaccination against Tick-Borne Viral Encephalitis (by the Example of a Megapolis)

VA Mishchenko^{**1}, IV Vyalykh¹, AG Sergeev^{1,3}, IP Bykov¹, MG Toporkova², VI Chalapa¹

¹ Ekaterinburg Research Institute of Viral Infection, Federal Budgetary Research Institution «State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Ekaterinburg, Russia

* Для переписки: Мищенко Владимир Алексеевич, научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита, НИИ вирусных инфекций ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, 620030, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23. +7 (343) 261-99-47 (доб. 105), mishchenko_va@eniivi.ru; innamoramento23@yandex.ru. ©Мищенко В. А. и др.

** For correspondence: Mishchenko Vladimir A., Researcher, Laboratory of vector-borne viral infections and tick-borne encephalitis, ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rosпотребнадзор, 23 Lyetnyaya street, Yekaterinburg, 620030, Russia. +7 (343) 261-99-47 (ext. 105), mishchenko_va@eniivi.ru; innamoramento23@yandex.ru. ©Mishchenko VA, et al.

² Medical Association «New Hospital», Ekaterinburg, Russia³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia**Abstract**

Relevance. The clinical aspects of tick-borne viral encephalitis (TBE) and Lyme borreliosis (LB) as monoinfections are well known. At the same time, the issues of interaction of pathogens in tick-borne encephalitis – Lyme borreliosis mixed infection (TBE – LB mixed infection), the effectiveness of specific prophylaxis, their effect on the incidence rate and clinical forms have not been sufficiently studied. **Aims.** The aim of this work was to study the clinical course of TBE and TBE – LB mixed infection in patients with specific prophylaxis of TBE, as well as in its absence. **Materials & Methods.** Medical history data from 454 patients with a confirmed diagnosis of TBE and TBE – LB mixed infection during 2010–2017 were analyzed. **Results.** The clinical course of the disease in TBE mono- and mixed infection, as well as the connection of immunization with the clinical forms of the disease are reflected. The dynamics of the registration of clinical forms of TBE and TBE – LB mixed infection for 8 years was shown using regression models. Synchronization of the incidence of focal and meningeal forms in TBE and TBE – LB mixed infection with a statistically significant decrease in the frequency of their occurrence was noted. The incidence of febrile forms in TBE monoinfection, as well as in mixed infections, remained practically unchanged. **Conclusions.** It was found that the incidence of severe focal and meningeal forms of the disease in patients with TBE – LB mixed infection was 1.5 times lower, and the proportion of patients with febrile form TBE was statistically significantly higher than in the group of patients with TBE monoinfection, which may indicate a more favorable during TBE – LB mixed infection, and overdiagnosis of febrile form TBE in TBE – LB mixed infection. The increase in the rate of vaccination against TBE of the population contributed to a decrease in the number of TBE and TBE – LB mixed infection cases due to severe clinical forms (focal and meningeal).

Keywords: tick-borne viral encephalitis, Lyme borreliosis, mixed infection, clinical and epidemiological features, clinical forms, immunization

No conflict of interest to declare.

For citation: Mishchenko VA, Vyalykh IV, Sergeev AG et al. Clinical and epidemiological features of actual tick-borne infections under conditions of mass vaccination against tick-borne viral encephalitis (by the example of a megapolis). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(6): 82–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-82-88>

Введение

Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, ежегодно составляют, как в России, так и на территории Европейского союза, значительную часть всех случаев природно-очаговых инфекций – от 10 до 25% [1–5]. Клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) относятся к одним из наиболее опасных инфекций, очаги которых, ввиду общих переносчиков и резервуаров инфекции, как правило, являются сочетанными [6–8]. Свердловская область, включая г. Екатеринбург и его городскую агломерацию, эндемична по КЭ и ИКБ [9]. Смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция (СКЭБИ) имеет наибольшее медико-социальное и экономическое значение, что объясняется широкой распространённостью возбудителей, полиморфным течением, трудностями своевременной диагностики и лечения, тенденцией к росту заболеваемости.

Разноречивость имеющихся сведений об особенностях клинических проявлений КЭ и ИКБ при одновременном инфицировании затрудняет диагностику и, как следствие, лечение пациентов со смешанной инфекцией. Рядом авторов установлено, что микст-формы клещевых инфекций имеют относительно благоприятное течение. Они имеют в отдельных случаях четко очерченную клинику, по которой можно предположить диагноз микст-инфекции на ранних стадиях болезни [10,11]. В то же время характер взаимодействия возбудителей при развитии микст-инфекции требует дальнейшего

изучения [12,13]. Кроме того, в последние годы на территории Свердловской области отмечают снижение уровня заболеваемости клещевыми нейроинфекциями с превалированием лихорадочных форм в их клинической структуре, что было нами показано в предыдущих исследованиях [14].

В свете современных подходов к профилактике клещевых инфекций при хорошо изученных клинических аспектах протекания моноинфекций КЭ и ИКБ остаются недостаточно исследованными вопросы клинического течения КЭ и ИКБ при микст-инфекции, другие клинко-эпидемиологические особенности и эффективность профилактических мероприятий.

Цель исследования – изучение соотношения клинических форм КЭ и СКЭБИ у лиц с наличием в анамнезе специфической профилактики КЭ, а также при её отсутствии (на примере г. Екатеринбурга).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное (2010–2017 гг.) описательное исследование клинко-эпидемиологических особенностей клещевых инфекций, связанных с моно- (КЭ) и микст-инфицированием (СКЭБИ), возникших у лиц с наличием специфической профилактики в анамнезе (вакцинация/ревакцинация, экстренная серопротекция), а также при её отсутствии. Исследование осуществлено на базе Городского центра диагностики и лечения природно-очаговых (клещевых) инфекций

(1-е неврологическое отделение, ООО МО «Новая больница», г. Екатеринбург), где оказывают основную объём медицинской помощи жителям Екатеринбурга по поводу рассматриваемой группы заболеваний. Проанализированы клинико-эпидемиологические данные 454 пациентов, в выборку включали всех пациентов с подтверждённым диагнозом КЭ (246 человек) и СКЭБИ (208 человек). Вакцинация и экстренная серопротекция КЭ ранее были проведены в группе больных КЭ у 105 (42,7%) пациентов, а в группе больных СКЭБИ – у 102 (49,0%). Этиологию заболеваний верифицировали методом ИФА: наличие специфических иммуноглобулинов классов М и G (IgM, IgG) к возбудителю боррелиоза (*B. burgdorferi* s.l.) выявляли в парных пробах сыворотки крови с использованием коммерческих диагностических наборов «Боррелиоз-ИФА-IgM» и «Боррелиоз-ИФА-IgG» (ООО «Омникс», г. Санкт-Петербург); наличие специфических IgM, IgG к вирусу КЭ определяли в парных пробах сыворотки крови и цереброспинальной жидкости с применением тест-систем «ВектоВКЭ-IgG» и «ВектоВКЭ-IgM» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) с расчётом коэффициента позитивности.

Для оценки зависимости среднего количества заболевших клиническими формами КЭ и СКЭБИ от уровня вакцинации населения против КЭ строили регрессионную модель с использованием данных о вакцинации против клещевого энцефалита населения Свердловской области за 2010–2017 гг. из формы статистического наблюдения № 4. Уровень вакцинации населения против КЭ за описываемый период повысился с 77,0% в 2010 г. до 87,4% в 2017 г.

Статистический анализ

При описании данных для качественных признаков находили абсолютные и относительные (в %) частоты; для последних приводили 95% доверительные интервалы, рассчитанные по методу Уилсона (Wilson CI for proportion) без поправки на непрерывность [15,16].

Сравнение независимых выборок по качественным номинальным показателям осуществляли в ходе анализа таблиц сопряжённости с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями $f_{ij} \leq 5$) оценку статистической значимости проводили рандомизационной техникой Монте-Карло ($n = 9999$). Для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные скорректированные остатки Хабермана (Adjusted residuals – AR).

Для оценки эффективности применяемых мер специфической профилактики КЭ рассчитывались значения относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом, рассчитанным с помощью процедуры бутстрепа (пакет «epitools» в статистической среде R).

Для моделирования счётных данных (целых положительных чисел) использовали вариант обобщённых линейных моделей (GLM) – (лог-линейную) регрессию Пуассона [17]:

$$\log(y_i) = b_0 + \sum b_i X_i + \varepsilon_i (1).$$

В случае отклонения выборочных данных от теоретического распределения Пуассона применяли квази-пуассоновские регрессионные модели, в которых учитывается возможная сверхдисперсия (вводится поправка): $\varphi = X^2/df_{\text{Res}}$ – отношение остаточной девиаты к остаточным степеням свободы.

Регрессионные коэффициенты, как и 95% доверительные интервалы для них (для квази-пуассоновской регрессии – с учетом инфляции параметра дисперсии: $b_i \pm 1.96 \varphi^{0.5} \times SE(b_i)$), которые приведены после обратного преобразования (потенцирования: $\exp(b_i)$ или $1/\exp(b_i)$), интерпретируются как кратное изменение отклика при единичном изменении предикторов.

Статистическая обработка результатов и их визуализация проведены с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и статистической среды R 4.0.2 [18].

Результаты и обсуждение

При анализе данных о пациентах с диагнозом: «Клещевой вирусный энцефалит» моноинфекция была выявлена у 54,2% ($n = 246$), микст-инфекция – у 45,8% ($n = 208$). При СКЭБИ отмечено относительно благоприятное течение заболевания, что выражалось в большей доле клинических форм без поражения ЦНС ($\chi^2 = 15,0$; $p < 0,001$). Так, очаговая форма заболевания была диагностирована у 35,0% инфицированных при КЭ и у 23,1% при СКЭБИ (AR: $p < 0,01$), менингеальная – у 18,3% пациентов при КЭ и у 12,0% при СКЭБИ (тенденция к снижению, AR: $p = 0,07$), лихорадочная – в 46,7% и 64,9% (AR: $p = 0,0001$) соответственно (табл. 1). Полученные данные соотносятся с результатами других исследований [11,19]. Кроме того, в последние годы на фоне снижения уровня заболеваемости КЭ наблюдалось возрастание случаев лёгких лихорадочных форм заболевания за счёт сокращения частоты выявления менингеальной формы. При этом частота более тяжёлых очаговых форм заболевания у пациентов не снижалась, а в отдельные годы достигала уровня 25% [14].

Необходимо отметить, что при микст-инфекции лихорадочной формы КЭ и ИКБ пациенты обращаются за медицинской помощью именно в связи с клиническими проявлениями боррелиоза. Вероятно, именно это приводит к большему выявлению лихорадочных форм КЭ и изменению соотношения клинических форм. Вышеуказанные наблюдения, скорее всего, могут объяснить более частое выявление лёгкого течения клещевого энцефалита в сочетании с ИКБ [20].

Таблица 1. Частота встречаемости различных клинических форм клещевого вирусного энцефалита у пациентов с моно- и микст-инфекцией: клещевой энцефалит/боррелиоз
Table 1. Frequency of occurrence of tick-borne viral encephalitis clinical forms in patients with TBE and TBE + Lyme borreliosis mixed infection

Группа пациентов Group of patients	Клиническая форма Clinical form			χ^2 (df)
	Очаговая Focal (paralytic) Абс./Abs. % [ДИ/CI 95%]	Менингеальная Meningeal Абс./Abs. % [ДИ/CI 95%]	Лихорадочная Febrile Абс./Abs. % [ДИ/CI 95%]	
КЭ/tbe (n = 246)	86	45	115	$\chi^2(2) = 15,0$ $p < 0,001$
	35,0 [29,3–41,1]	18,3 [14,0–23,6]	46,7 [40,6–53,0]	
КЭ + икб/ tbe+lb (n = 208)	48	25	135	
	23,1 [17,9–29,3]	12,0 [8,3–17,1]	64,9 [58,2–71,1]	
Согласованные остатки (AR) Adjusted residuals (AR)	2,8–2,8 $p < 0,01$	1,8–1,8 $p = 0,07$	–3,9/3,9 $p = 0,0001$	
Всего/Total (n = 454)	134	70	250	
	29,5 [25,5–33,9]	15,4 [12,4–19,0]	55,1 [50,5–59,6]	

Примечание: в квадратных скобках – 95% ДИ, рассчитанные по методу Уилсона для пропорций; 2(df) – критерий хи-квадрат с числом степеней свободы; AR – согласованные стандартизованные остатки Хабермана – для выявления ячеек таблицы, давших значимый вклад в статистику критерия хи-квадрат.

Note: in square brackets – 95% CI, calculated using the Wilson method for proportions; 2(df) – chi-square test with the number of degrees of freedom; AR – adjusted standardized Haberman residuals – to identify table cells that made a significant contribution to the chi-square test statistics.

В течение всего периода наблюдения отмечали определённые тенденции в динамике выявления различных клинических форм (очаговой, менингеальной и лихорадочной) как при КЭ, так и СКЭБИ (табл. 2, рис. 1).

Полученные регрессионные модели для описания среднего числа заболевших КЭ и СКЭБИ (табл. 2) отражают динамику (изменения за год) и статистические различия между моно- и микст-инфекцией в среднем за 8 лет наблюдения для каждой клинической формы.

Отмечено снижение количества очаговых форм течения заболевания КЭ и СКЭБИ в 1,19 раза в год (см. табл. 2, рис. 1). Микст-инфекция очаговой формы КЭ и СКЭБИ встречалась среди заболевших в среднем за 8 лет (2010–2017 гг.) в 1,8 раза реже, чем моноинфекция КЭ ($p = 0,03$).

Число менингеальных форм КЭ и СКЭБИ также имеет тенденцию к незначительному снижению (в 1,1 раза в год) по сравнению с другими клиническими формами (см. табл. 2, рис. 1). Как и в случае с очаговой формой, микст-инфекция с менингеальной формой течения в среднем за период наблюдения встречалась в 1,8 раза реже, чем при моноинфекции ($p = 0,02$).

Отсутствует тенденция к росту или снижению числа случаев лихорадочных форм КЭ и СКЭБИ (снижение в 1,01 раза за год наблюдений, но коэффициент статистически не значим – см. табл. 2), средние количества заболевших моно- и микст-формами с 2007 г. по 2017 г. статистически значимо не различаются (см. рис. 1).

В таблице 3 показано влияние уровня охвата вакцинацией населения Свердловской области (2010–2017 гг.) на проявление различных клинических форм КЭ и СКЭБИ. За время реализации программы массовой вакцинопрофилактики населения Свердловской области произошло изменение структуры клинических форм КЭ в сторону более лёгкого течения.

Выявлена статистически значимая обратная зависимость между уровнем охвата вакцинацией и количеством тяжёлых форм (очаговой и менингеальной) течения как КЭ, так и СКЭБИ: при увеличении охвата населения профилактическими прививками на 1% количество очаговых и менингеальных форм течения КЭ снижается в 1,12 и 1,06 раза соответственно ($p < 0,0001$ и $p = 0,96$; табл. 3, рис. 2). При этом отсутствует статистически значимая связь между уровнем вакцинации и количеством лихорадочных форм КЭ и СКЭБИ: функциональная зависимость отсутствует ($p = 0,79$).

Таким образом, в период реализации программы массовой вакцинопрофилактики населения Свердловской области против КЭ при возрастании охвата вакцинацией с 77,0 до 87,4% показано изменение структуры клинических форм КЭ в сторону более лёгкого течения (см. табл. 3, см. рис. 2).

Заключение

Проведённые исследования показали, что 45,8% выявленных случаев заболеваний КЭ на территории Свердловской области протекают в виде микст-инфекции с ИКБ. Установлено, что частота

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 2. Параметры регрессионных моделей для описания динамики среднего числа различных клинических форм КЭ и СКЭБИ в 2010–2017 годах (N = 454)

Table 2. Parameters of regression models to describe the dynamics of the average of clinical forms of TBE and TBE + Lyme borreliosis mixed infection in 2010–2017 (N = 454)

Предикторы Predictors	b_i	SE(b_i)	z/t-тесты Вальда	$p \leq$	Exp(b_i)	–95% ДИ	+95% ДИ
Регрессия для ненулевых значений / Regression for non-zero values: $y_i = 1, 2 \dots k, \log(y_i) = b_0 + \sum b_i X_i + \varepsilon$ Среднее число клинических форм КЭ и СКЭБИ / Average number of clinical forms of TBE and TBE + Lyme borreliosis mixed infection ($y_i \geq 0$)							
1) Лихорадочная форма + СКЭБИ / Febrile TBE + LB mixed infection ($n_1 = 250$) Квази-пуассоновская регрессия, $\phi^{0.5} = 1,52$, $F(2) = 0,39$, $p = 0,69$							
b_0	2,71	0,20	13,36	< 0,0001	–	–	–
Год	– 0,01	0,04	– 0,29	0,78	$1,01^{-1}$	$1,10^{-1}$	$0,93^{-1}$
Форма (ЛФ + ИКБ)	0,16	0,19	0,83	0,42	1,17	0,80	1,72
2) Менингеальная форма + СКЭБИ / Meningeal TBE + LB mixed infection ($n_2 = 70$) Регрессия Пуассона, $\phi = 1$, $LR(2) = 9,14$, $p = 0,01$							
b_0	2,04	0,22	9,36	< 0,0001	–	–	–
Год	– 0,10	0,05	– 1,82	0,07	$1,10^{-1}$	$1,22^{-1}$	$0,99^{-1}$
Форма (МФ + ИКБ)	– 0,59	0,25	– 2,36	0,02	$1,80^{-1}$	$2,98^{-1}$	$1,11^{-1}$
3) Очаговая форма + СКЭБИ / Focal TBE + LB mixed infection ($n_3 = 134$) Квази-пуассоновская регрессия, $\phi^{0.5} = 1,33$, $F(2) = 8,92$, $p = 0,003$							
b_0	2,91	0,20	14,64	< 0,0001	–	–	–
Год	– 0,18	0,05	– 3,34	0,01	$1,19^{-1}$	$1,33^{-1}$	$1,08^{-1}$
Форма (ОФ + ИКБ)	– 0,58	0,24	– 2,43	0,03	$1,79^{-1}$	$2,91^{-1}$	$1,13^{-1}$

Примечание: b_0 – свободный член: только клиническая форма КЭ (без СКЭБИ), 2010 г; $LR(df)$ – тест отношения правдоподобий с количеством степеней свободы; $F(df)$ – тест Фишера с количеством степеней свободы; b_i – регрессионные коэффициенты; $Exp(b_i)$ – коэффициенты после потенцирования интерпретируются как изменение в k раз среднего числа заболевших при единичном изменении предикторов; -1 – приведены $1/exp(b_i)$; ϕ – параметр дисперсии.

Note: b_0 – intercept: only clinical form of TBE (without TBE + Lyme borreliosis mixed infection), 2010; $LR(df)$ – likelihood ratio test with the number of degrees of freedom; $F(df)$ – Fisher's test with the number of degrees of freedom; b_i – regression coefficients; $Exp(b_i)$ – the coefficients after potentiation are interpreted as a k -fold change in the average number of patients with a single change in predictors; -1 – $1/exp(b_i)$ are given; ϕ – is the dispersion parameter.

Рисунок 1. Динамика количества КЭ и СКЭБИ в очаговой форме среди других клинических форм клещевых нейроинфекций, 2010–2017 гг.

Figure 1. Dynamics of the clinical forms of TBE and TBE + Lyme borreliosis mixed infection among other clinical forms of tick-borne neuroinfections, 2010–2017.

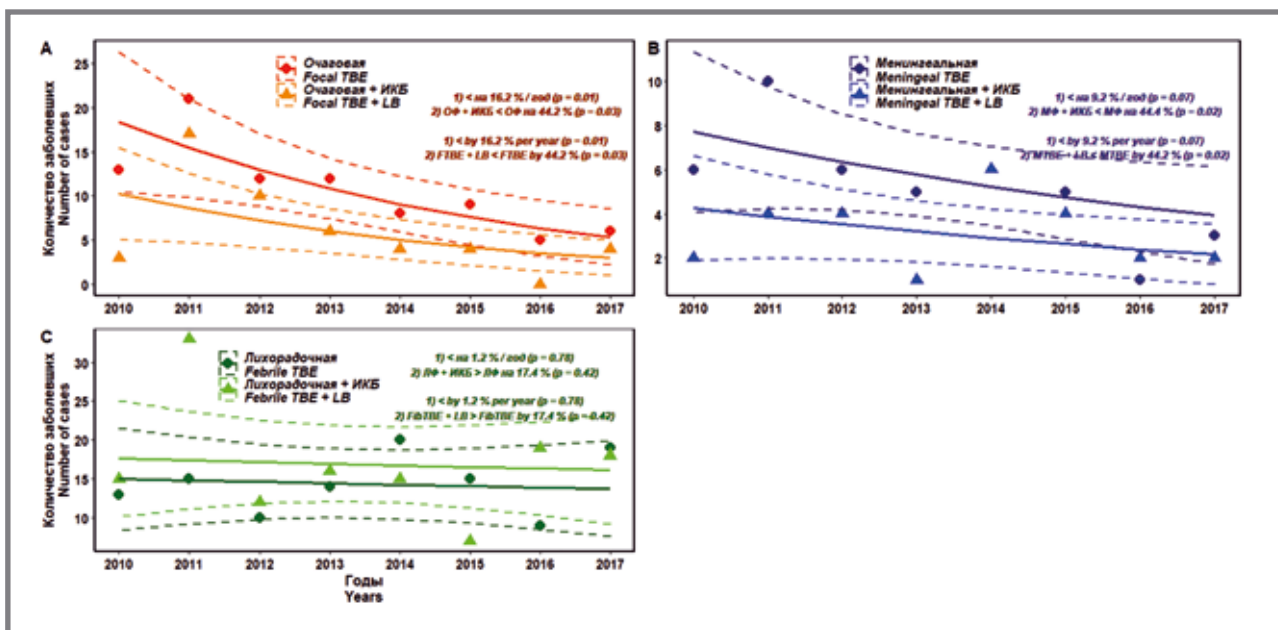


Таблица 3. Параметры регрессионных моделей для описания зависимости среднего числа клинических форм КЭ и СКЭБИ от уровня вакцинации населения против КЭ (N = 454)

Table 3. Parameters of regression models to describe the dependence of the average of clinical forms of TBE and TBE + Lyme borreliosis mixed infection on the level of vaccination against TBE (N = 454)

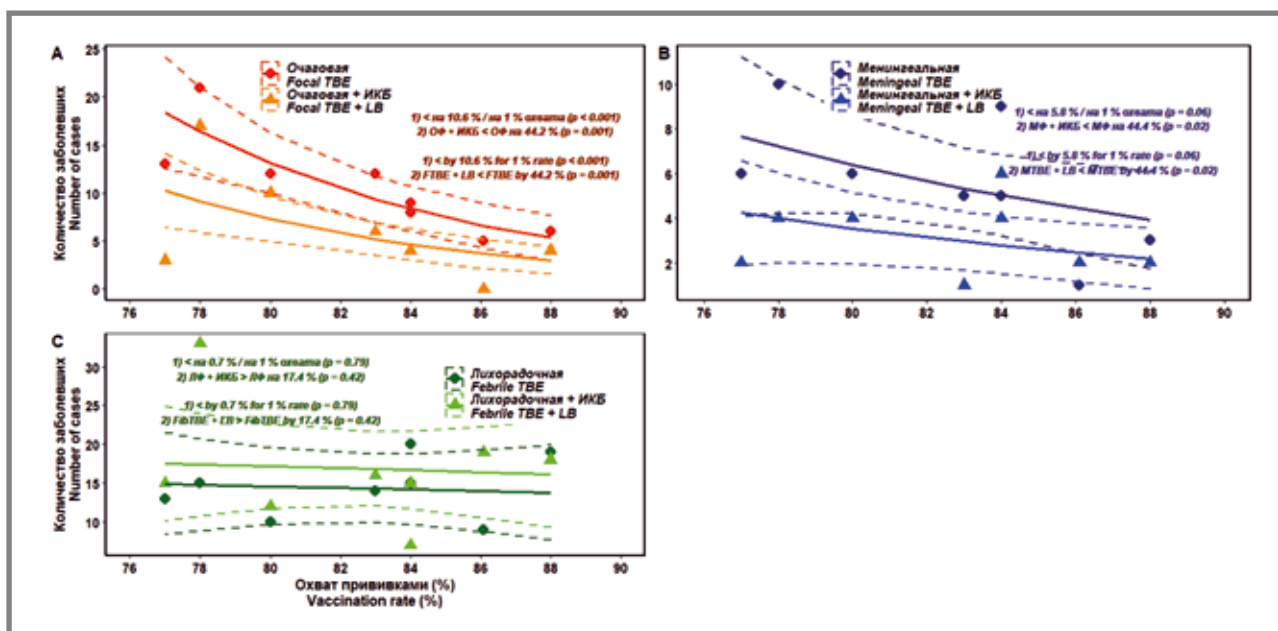
Предикторы Predictors	b_i	SE(b_i)	z/t-тесты Вальда	$p \leq$	Exp(b_i)	-95% ДИ	+95% ДИ
Регрессия для ненулевых значений / Regression for non-zero values: $y_i = 1, 2 \dots k, \log(y) = b_0 + \sum b_i X_i + \varepsilon$ Среднее число заболевших клиническими формами КЭ и СКЭБИ / Average number of patients with clinical forms of TBE and TBE + Lyme borreliosis mixed infection ($y_i \geq 0$)							
1) Лихорадочная форма + СКЭБИ / Febrile TBE + LB mixed infection ($n_1 = 250$) Квази-пуассоновская регрессия, $\phi^{0.5} = 1,52, F(2) = 0,38, p = 0,69$							
b_0	3,25	2,19	1,48	0,16	–	–	–
Вакцинация	– 0,01	0,03	– 0,27	0,79	$1,01^{-1}$	$1,06^{-1}$	$0,96^{-1}$
Форма (ЛФ + ИКБ)	0,16	0,19	0,83	0,42	1,17	0,80	1,72
2) Менингеальная форма + СКЭБИ / Meningeal TBE + LB mixed infection ($n_2 = 70$) Регрессия Пуассона, $\phi = 1, LR(2) = 9,15, p = 0,01$							
b_0	6,67	2,70	2,47	0,01	–	–	–
Вакцинация	– 0,06	0,03	– 1,83	0,06	$1,06^{-1}$	$1,13^{-1}$	$1,00^{-1}$
Форма (МФ + ИКБ)	– 0,59	0,25	– 2,36	0,02	$1,80^{-1}$	$2,98^{-1}$	$1,11^{-1}$
3) Очаговая форма + СКЭБИ / Focal TBE + LB mixed infection ($n_3 = 134$) Регрессия Пуассона, $\phi = 1, LR(2) = 32,80, p < 0,0001$							
b_0	11,56	1,98	5,83	$< 0,0001$	–	–	–
Вакцинация	– 0,11	0,02	– 4,60	$< 0,0001$	$1,12^{-1}$	$1,17^{-1}$	$1,07^{-1}$
Форма (ОФ + ИКБ)	– 0,58	0,18	– 3,24	0,001	$1,79^{-1}$	$2,57^{-1}$	$1,26^{-1}$

Примечание: b_0 – свободный член: только клиническая форма КЭ (без СКЭБИ); $LR(df)$ – тест отношения правдоподобий с количеством степеней свободы; $F(df)$ – тест Фишера с количеством степеней свободы; b_i – регрессионные коэффициенты; $Exp(b_i)$ – коэффициенты после потенцирования интерпретируются как изменение в k раз среднего числа заболевших при единичном изменении предикторов; -1 – приведены $1/exp(b_i)$; ϕ – параметр дисперсии; ДИ – 95% доверительный интервал.

Note: b_0 – intercept: only clinical form of TBE (without TBE + Lyme borreliosis mixed infection); $LR(df)$ – likelihood ratio test with the number of degrees of freedom; $F(df)$ – Fisher's test with the number of degrees of freedom; b_i – regression coefficients; $Exp(b_i)$ – the coefficients after potentiation are interpreted as a k -fold change in the average number of patients with a single change in predictors; -1 – $1/exp(b_i)$ are given; ϕ – is the dispersion parameter; CI – 95% confidence interval.

Рисунок 2. Зависимость среднего количества клинических форм КЭ и СКЭБИ от уровня вакцинации населения против КЭ, 2010–2017 гг.

Figure 2. Dependence of the average clinical forms of TBE and TBE + Lyme borreliosis mixed infection on the level of vaccination against TBE, 2010–2017.



встречаемости тяжёлых очаговых форм заболевания среди пациентов, одновременно инфицированных возбудителями КЭ и ИКБ, была в 1,5 раза ниже, а процент лиц, у которых КЭ протекал в лёгкой лихорадочной форме, статистически значимо выше, чем среди пациентов с моноинфекцией КЭ, что может свидетельствовать как о более благоприятном течении заболевания СКЭБИ, так и о гипердиагностике лихорадочных форм КЭ при СКЭБИ. Данное явление требует дальнейшего изучения.

Выявлено, что вакцинация является мерой профилактики, особенно эффективной

в отношении КЭ с клинически тяжёлым течением (очаговые и менингеальные формы). Так, с 2010 г. по 2017 г. отмечено снижение среди заболевших КЭ числа тяжёлых форм (очаговая и менингеальная). Увеличение охвата вакцинацией в течение 8 лет наблюдений привело к статистически значимому снижению количества госпитализированных с КЭ и СКЭБИ в очаговой и менингеальной формах. Число лихорадочных форм КЭ сохранялось на практически неизменном уровне вне зависимости от охвата вакцинацией.

Литература

1. Малеев В. В., Ситников И. Г., Алешковская Е. С. Современные эпидемиологические аспекты клещевых трансмиссивных инфекций в Ярославской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015. № 3. С. 4–10.
2. Миноранская Н. С., Миноранская Е. И. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае. *Казанский медицинский журнал*. 2013. Т. 94, № 2. С. 211–215.
3. Castro L.R., Gabrielli S., Iori A., et al. Molecular detection of Rickettsia, Borrelia, and Babesia species in Ixodes ricinus sampled in northeastern, central, and insular areas of Italy // *Experimental and Applied Acarology*. 2015. Vol. 66, N3. P. 443–452. doi: 10.1007/s10493-015-9899-y
4. Diuk Wasser M.A., Vannier E., Krause P.J. Coinfection by Ixodes Tick-Borne Pathogens: Ecological, Epidemiological, and Clinical Consequences. *Trends in parasitology*. 2016. Vol. 32, N1. P. 30–42. doi: 10.1016/j.pt.2015.09.008
5. Raileanu C., Moutailler S., Pavel I., et al. Borrelia Diversity and Co-infection with Other Tick Borne Pathogens in Ticks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017. Vol. 7, N36. P. 1–12. doi: 10.3389/fcimb.2017.00036
6. Бондаренко А. Л., Зыкова И. В., Аббасова С. В. и др. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов. *Инфекционные болезни*. 2011. Т. 9, № 4. С. 54–63.
7. Коренберг Э. И. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016. Т. 15, № 6. С. 18–29. doi: 10.31631/2073-3046-2016-15-6-18-29
8. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Коренберг Э. И., Помелова В. Г., Осин Н. С., Гинцбург А. Л., Злобин В. И., ред. М.: Комментарий; 2013.
9. Глинских Н. П., Кокорев В. С., Пацук Н. В. и др. Клещевой энцефалит: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика: монография. Екатеринбург: Изд-во АМБ; 2006.
10. Иерусалимский А. П. Клещевые инфекции в начале XXI века. *Неврологический журнал*. 2009. Т. 14, № 3. С. 16–21.
11. Усков А. Н., Лобзин Ю. В., Бургазова О. А. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, babesиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России. *Инфекционные болезни*. 2010. Т. 8, № 2. С. 83–88.
12. Образцова Р. Г., Волкова Л. И., Дроздова Л. И. Патоморфоз острого клещевого энцефалита на Среднем Урале. Екатеринбург: Уральское издательство; 2008.
13. Субботин А. В., Семенов В. А., Етенко Д. А. Проблема современных смешанных нейротрофических, передающихся иксодовыми клещами. *Архив внутренней медицины*. 2012. № 2. С. 35–39.
14. Ладыгин О. В., Быков И. П., Топоркова М. Г., и др. Патоморфоз клещевого энцефалита на фоне иммунопрофилактики. *Уральский медицинский журнал*. 2017. № 7. С. 85–92.
15. Sergeant, E.S.G. 2018 [Internet]. Epitools epidemiological calculators. Ausvet. Доступно на: <http://epitools.ausvet.com.au>. Ссылка активна на 9 августа 2021.
16. Newcombe R.G. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statistics in Medicine*. 1998. Vol. 17, Iss. 8. P. 873–890. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i
17. McCullagh P., Nelder J.A. Generalized linear models. 2nd ed. London: Chapman and Hall; 1989.
18. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: The R Foundation for Statistical Computing, 2011. Доступно по: <https://www.R-project.org>. Ссылка активна на 9 августа 2021.
19. Любецкова О. Н., Бондаренко А. Л. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в эндемичном регионе Европейской части России. *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8, № 15. С. 32–39.
20. Шкарин В. В., Благоданова А. С., Чумаков М. Э. Эпидемиологические особенности сочетанных природно-очаговых инфекций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(5):43–52. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-43-52

References

1. Maleev V.V., Sitnikov I.G., Alekshovskaya E.S. Tick-transmitted infections in the Yaroslavl region: current epidemiological aspects. *Epidemiology and infectious diseases*. Current items. 2015;3:4–10 (In Russ).
2. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Clinical and epidemiologic characteristics of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis mixed infections in Krasnoyarsk Krai. *Kazan medical journal*. 2013; 94(2):211–215 (In Russ).
3. Castro L.R., Gabrielli S., Iori A., et al. Molecular detection of Rickettsia, Borrelia, and Babesia species in Ixodes ricinus sampled in northeastern, central, and insular areas of Italy. *Experimental and Applied Acarology*. 2015;66(3):443–452. doi: 10.1007/s10493-015-9899-y
4. Diuk Wasser MA, Vannier E, Krause PJ. Coinfection by Ixodes Tick-Borne Pathogens: Ecological, Epidemiological, and Clinical Consequences. *Trends in parasitology*. 2016;32(1):30–42. doi: 10.1016/j.pt.2015.09.008
5. Raileanu C, Moutailler S, Pavel I, et al. Borrelia Diversity and Co-infection with Other Tick Borne Pathogens in Ticks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7(36):1–12. doi: 10.3389/fcimb.2017.00036
6. Bondarenko AL, Zykova IV, Abbasova SV, et al. Mixed infection of tick-borne encephalitis and Ixodes tick-borne borreliosis. *Infectious diseases*. 2011;9(4):54–63 (In Russ).
7. Korenberg EI. Ways of Improving Epidemiological Surveillance of Natural Focal Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):18–29 (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2016-15-6-18-29
8. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS, Gintsburg AL, Zlobin VI, editors. Natural focal infections transmitted by ticks. Moscow: Kommentarii; 2013 (In Russ).
9. Glinkikh NP, Kokorev VS, Patsuk NV, et al. Kleshchevoy entsefalit: epidemiologiya, klinika, diagnostika, profilaktika: monografiya. Yekaterinburg: Izd-vo AMB; 2006. (In Russ).
10. Ierusalimsky AP. Tick-borne infections early in the XXth century. *Neurologicheskii zhurnal*. 2009;14(3):16–21 (In Russ).
11. Uskov AN, Lobzin YuV, Burgasova OA. Tick-borne encephalitis, ehrlichiosis, babesiosis and other topocal tick-borne infections in Russia. *Infectious diseases*. 2010;8(2):83–88. (In Russ).
12. Obratsova RG, Volkova LI, Drozdova LI. Patomorfizm ostrogo kleshchevogo entsefalita na Srednem Urale. Yekaterinburg: Ural'skoe izdatel'stvo; 2008. (In Russ).
13. Subbotin AV, Semenov VA, Etenko DA. Problema sovremennykh smeshannykh neyroinfektsiy, peredayushchikhsya iksodovymi kleshchami. *Arkhiv' vnutrenney meditsiny*. 2012;2:35–39. (In Russ).
14. Ladygin OV, Bykov IP, Toporkova MG, et al. Pathomorphosis of tick-borne encephalitis in patients receiving immunoprophylaxis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;7:85–92. (In Russ).
15. Sergeant, E.S.G. 2018 [Internet]. Epitools epidemiological calculators. Ausvet. Available at: <http://epitools.ausvet.com.au>. Accessed: 9 Aug 2021.
16. Newcombe R.G. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statistics in Medicine*. 1998;17(8):873–890. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i
17. McCullagh P, Nelder J.A. Generalized linear models. 2nd ed. London: Chapman and Hall; 1989.
18. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: The R Foundation for Statistical Computing, 2011. Available at: <https://www.R-project.org>. Accessed: 9 Aug 2021.
19. Lyubezova ON, Bondarenko AL. The clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis at the endemic region of Russia's European part. *Jurnal infektologii*. 2016;8(15):32–39. (In Russ).
20. Shkarin VV, Blagodarova AS, Chumakov EM. Epidemiological Features of Combined Natural-Focal Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(5):43–52. (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-43-52

Об авторах

- **Владимир Алексеевич Мищенко** – научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита, ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (343) 261-99-47 (доб.105), mischenko_va@enivi.ru, innamoramamento23@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4280-283X.
- Иван Владимирович Вялых – ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита, ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (343) 261-99-47 (доб.105), vyalikh_iv@enivi.ru. ORCID: 0000-0002-3123-8359.
- **Александр Григорьевич Сергеев** – главный научный сотрудник, заведующий отделом, ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора; заведующий кафедрой, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. +7 (343) 261-99-47 (доб.105), aldr131250@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5784-8673.
- **Иван Петрович Быков** – старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита, ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (343) 261-99-47 (доб.105), bykov_ip@enivi.ru. ORCID: 0000-0002-5157-646X.
- **Марина Георгиевна Топоркова** – заведующая неврологическим отделением, МО «Новая больница». m.toporkova@newhospital.ru.
- Вячеслав Игоревич Чалупа – научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (343) 261-99-47, chalapa_vi@enivi.ru. ORCID: 0000-0001-5823-5257.

Поступила: 25.10.2022. Принята к печати: 08.11.2022.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0. 08.11.2022.

About the Authors

- **Vladimir A. Mishchenko** – Researcher, Laboratory of vector-borne viral infections and tick-borne encephalitis, ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rosпотребнадзор. +7 (343) 261-99-47 (ext. 105), mischenko_va@enivi.ru, innamoramamento23@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4280-283X.
- **Ivan V. Vyalikh** – Head of the Laboratory of vector-borne viral infections and tick-borne encephalitis, ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rosпотребнадзор. +7 (343) 261-99-47 (ext. 105), vyalikh_iv@enivi.ru. ORCID: 0000-0002-3123-8359.
- **Alexander G. Sergeev** – Head of the Department, ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rosпотребнадзор; Head of the Department, Ural State Medical University. +7 (343) 261-99-47 (ext. 105), aldr131250@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5784-8673.
- **Ivan P. Bykov** – Senior Researcher, Laboratory of vector-borne viral infections and tick-borne encephalitis, ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rosпотребнадзор. +7 (343) 261-99-47 (ext. 105), bykov_ip@enivi.ru. ORCID: 0000-0002-5157-646X.
- **Marina G. Toporkova** – Head of the Neurological Department, Medical Association «New Hospital». m.toporkova@newhospital.ru.
- **Vyacheslav I. Chalapa** – Researcher, Laboratory of Enterovirus Infections, ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rosпотребнадзор. +7 (343) 261-99-47, chalapa_vi@enivi.ru. ORCID: 0000-0001-5823-5257.

Received: 25.10.2022. Accepted: 08.11.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.