

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КЛЕЩЕВЫМ ВИРУСНЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В РЯДЕ СУБЪЕКТОВ УРАЛЬСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА С ПРОГНОЗНОЙ ОЦЕНКОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ НА КРАТКОСРОЧНЫЙ ПЕРИОД

В.А. Мищенко^{1,2}, О.В. Ладыгин¹, И.П. Быков¹, Ю.А. Захарова¹, А.Г. Сергеев^{1,3}, И.А. Кшнясев²

¹Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Роспотребнадзора, Россия, 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23

²Институт экологии растений и животных УрО РАН, Россия, 620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 202

³Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 630028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Экстраполяционное прогнозирование эпидемического проявления клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) на эндемичных территориях на основании анализа временных рядов заболеваемости является перспективным подходом в прогнозных медико-экологических и эпидемиологических исследованиях.

Исследована многолетняя динамика числа людей, пострадавших от присасывания иксодовых клещей, и заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ) в четырех субъектах Уральского федерального округа (УФО) за период с 2007 по 2017 г.

В качестве математической модели использовали сумму гармонических функций, параметры которых находили с помощью процедуры нелинейного оценивания Левенберга – Маркварта. Гибкость метода позволяет использовать как общие для регионов значения параметров гармонического колебания, так и оценивать интересующие межрегиональные контрасты (среднемноголетние значения и прочие параметры колебаний). Для оценки динамики количества пострадавших от укусов клещей и заболеваемости КВЭ в субъектах УФО за период наблюдения и прогнозирования развития эпидемиологической ситуации на ближайшие годы было построено несколько моделей гармонической регрессии с различным числом оцениваемых параметров. Для сравнения и ранжирования моделей использовали состоятельный информационный критерий Акаике, определяющий оптимальность как компромисс между точностью и сложностью модели.

Проведенный анализ заболеваемости КВЭ за период с 2007 по 2017 г. в Свердловской, Челябинской, Тюменской и Курганской областях позволил количественно оценить различия в среднемноголетних показателях между субъектами УФО. В Курганской области зафиксирован наибольший среднемноголетний уровень заболеваемости, а в Свердловской и Челябинской – наименьший. При этом в Свердловской, Челябинской и Тюменской областях за тот же период наблюдения количество пострадавших от присасывания клещей было выше, чем в Курганской области. Показано, что многолетние колебания активности клещей в УФО можно считать синфазными, что может свидетельствовать о существовании региональной синхронизации. Установлены квазипериоды циклов как для числа пострадавших от укусов клещей, так и показателя заболеваемости КВЭ. На основе предложенной гармонической модели построен краткосрочный прогноз эпидемической ситуации по КВЭ в регионах на период до 2022 г., показан вероятный пик заболеваемости КВЭ в 2020–2021 гг.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит, заболеваемость, количество пострадавших, моделирование, прогнозирование, селекция моделей, циклические колебания, параметры.

© Мищенко В.А., Ладыгин О.В., Быков И.П., Захарова Ю.А., Сергеев А.Г., Кшнясев И.А., 2019

Мищенко Владимир Алексеевич – научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита, инженер-исследователь лаборатории эволюционной экологии (e-mail: innamoramento23@yandex.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47).

Ладыгин Олег Вадимович – ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита (e-mail: alibabeu@mail.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47).

Быков Иван Петрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита (e-mail: i.p.bykov@mail.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47).

Захарова Юлия Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела эпидемиологии вирусных инфекций, главный научный сотрудник (e-mail: z.y.alexandrovna@mail.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47).

Сергеев Александр Григорьевич – руководитель отдела индикации и диагностики вирусных инфекций, главный научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии (e-mail: aldr131250@yandex.ru; тел.: 8 (343) 214-86-95).

Кшнясев Иван Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной экологии и моделирования (e-mail: kia@ipae.uran.ru; тел.: 8 (343) 210-38-58).

Со времени открытия клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) в 1937 г. до настоящего времени произошли существенные изменения в эпидемиологии данной инфекции, связанные, в первую очередь, с формированием антропоургических очагов вокруг городов, расположенных на эндемичных территориях [1, 2]. Свердловскую, Челябинскую, Тюменскую и Курганскую области относят к числу промышленно развитых регионов России с относительно высоким уровнем жизни населения. Эти области, за исключением Курганской, являются высокоурбанизированными регионами, удельный вес городского населения в них составляет 82, 87, 80 и 62 % соответственно. Так, численность населения Свердловской области составляет 4,4 млн человек при плотности 22,6 чел./км². В Челябинской области проживают 3,5 млн человек при плотности 40,4 чел./км². Численность населения Тюменской области (без автономных округов) составляет 1,45 млн человек, плотность – 8,2 чел./км², Курганской – 0,85 млн человек и 11,95 чел./км². Перечисленные области являются природными и антропоургическими очагами инфекций, переносимых клещами [3–6].

Эндемичными по КВЭ являются территории Свердловской, Челябинской, Тюменской областей. В Курганской области из 26 административных территорий эндемичными являются 19 [7]. Несмотря на меры специфической и неспецифической профилактики, проводимые местными органами здравоохранения и Роспотребнадзора, эпидемическая ситуация по КВЭ на эндемичных территориях остается сложной [8, 9].

Известно, что уровень заболеваемости населения КВЭ на эндемичных территориях находится в прямой зависимости от активности иксодовых клещей в весенне-летний период. Существует закономерная связь между обрабатываемостью по поводу присасывания клещей и заболеваемостью [10]. Во время ежегодных подъемов заболеваемости КВЭ в весенне-летний период значительную часть больных составляют лица, не имеющие прививочного анамнеза или не получившие полного курса вакцинации. Подъемы и спады заболеваемости на эндемичных территориях носят циклический характер. В основе такой цикличности лежат биологические (периодические изменения численности естественных прокормителей клещей) и погодно-климатические (температура и влажность воздуха в период активности клещей) факторы [11].

За счет прироста городского населения произошло значительное увеличение групп риска и, как следствие, рост заболеваемости КВЭ. Это потребовало изменения тактики вакцинации, а именно перехода на территории УФО от иммунизации профессиональных групп риска к массовой вакцинации населения. В результате – в последние 10 лет удалось существенно, в 4 раза, снизить заболеваемость КВЭ по сравнению со среднемноголетним уровнем [12, 13].

В период с 1956 по 1999 г. наблюдалось чередование подъемов и спадов заболеваемости с интервалом в 3–4 года. С 1999 г. в условиях массовой иммунизации против КВЭ в регионе отмечалось изменение динамики показателей заболеваемости [12, 14].

Цель исследования – описать динамику заболеваемости и числа пострадавших от присасывания клещей в Челябинской, Тюменской, Курганской и Свердловской областях за одиннадцатилетний период (2007–2017 гг.) и на основе математического моделирования составить прогноз развития эпидемической ситуации на краткосрочный период.

Материалы и методы. Изучение многолетней динамики заболеваемости КВЭ в УФО проведено на основании формы № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. Данные о пострадавших от укусов клещей в УФО получены из материалов ежегодных Государственных докладов Управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Данные по заболеваемости КВЭ и числу пострадавших от укусов клещей логарифмировали для преобразования в аддитивную шкалу и стабилизации дисперсии. В качестве математической модели использовали сумму гармонических функций:

$$y = \Sigma [b_i + a_i \cos(\omega t + \varphi)], \quad (1)$$

параметры которых (среднее, амплитуда, циклическая частота, начальная фаза) находили с помощью процедуры нелинейного оценивания Левенберга – Маркварта в ПСП Statistica 12.0 (StatSoft). Гибкость метода позволяет как использовать общие для регионов значения параметров гармонического колебания, так и оценивать интересующие межрегиональные контрасты, например, в среднемноголетних значениях ($\Delta = b_i - b_j$), в амплитудах ($\Delta = a_i - a_j$) и прочих параметрах колебаний. Регионы УФО кодировались с помощью фиктивных переменных – бинарных маркеров (0 или 1); не включаемый в список предикторов регион задает референтный (базовый) уровень (b_0), относительно которого оцениваются контрасты для прочих. Игнорирование региональных маркеров задает редуцированную модель с общей оценкой параметров.

Для сравнения и ранжирования моделей использовали *информационный критерий Акаике (Akaike information criterion – AIC)*, определяющий оптимальность как компромисс между точностью и сложностью модели [15]. Меньшей величине *AIC* соответствует и статистически более адекватная модель. Сравнение моделей выполнено на основе *состоятельного критерия Акаике*, рассчитанного по формуле

$$CAIC = m \ln(RSS/m) + k [1 + \ln(m)], \quad (2)$$

где m – число наблюдений, RSS – остаточная сумма квадратов – мера изменчивости, не воспроизводимая

моделью, k – число параметров. Таким образом, первое слагаемое формулы служит мерой точности, а второе – сложности (числа параметров) модели. Данная модификация, в сравнении с AIC , назначает более жесткий «штраф» за дополнительные параметры [16–18].

«Вес» (относительное правдоподобие) каждой модели, рассчитанный по формуле

$$w_i = \exp(-0,5\Delta CAIC_i) / \sum \exp(-0,5\Delta CAIC_i), \quad (3)$$

использовали для ранжирования и сравнения конкурирующих моделей. Представленный «вес» w_i интерпретировали как вероятности того, что i -я модель является лучшей, чем любая другая, при множестве прочих моделей-претендентов. Если «вес» отличается менее чем на 10 % от w_{\max} , считали, что эти модели идентичны по качеству наилучшей [15].

Для оценки динамики количества пострадавших от укусов клещей в субъектах УФО за период наблюдения и прогнозирования развития эпидемиологической ситуации на ближайшие пять лет было построено несколько моделей гармонической регрессии с различным числом оцениваемых параметров.

В качестве референтного (базового) уровня (b_0) было выбрано значение для Курганской области – десятичного логарифма числа пострадавших от укусов клещей или среднесноголетний уровень (СМУ) заболеваемости, так как в Курганской области зарегистрировано наименьшее количество пострадавших от укусов клещей из рассматриваемых субъектов и самая высокая заболеваемость КВЭ.

Исследовали две интересующие (рабочие) модели. В первую включали бинарные (0 или 1) пре-

дикторы – маркеры для регионов УФО (Свердловской, Челябинской и Тюменской областей), для b_0 (базовый уровень – Курганская область) и амплитуды колебаний. Во второй модели использовали общее значение амплитуды для всех четырех субъектов. Значения циклической частоты и начальной фазы предполагались общими. Третья – «нулевая» модель – включала только свободный член (общий СМУ для всех регионов). Наиболее адекватной эмпирическим данным признана модель № 2 (табл. 1), поскольку для нее характерно наименьшее значение $CAIC$ или наибольший «вес» ($w = 0,989$). Таким образом, с высоким уровнем статистической поддержки можно заключить, что многолетние колебания числа пострадавших от нападения иксодовых клещей изменяются синфазно в УФО.

Модель для оценки заболеваемости КВЭ состояла из двух частей. Первая отражала заболеваемость и ее изменение в регионах, вторая – в целом по РФ.

В качестве базового уровня поочередно выбирали четыре области УФО. Сравнили три модели. В первой модели использовали маркерные переменные как для СМУ, так и для амплитуды колебаний для субъектов УФО и РФ.

Вторая модель содержала: маркеры для регионов УФО, общую оценку амплитуды для всех четырех субъектов УФО и амплитуду для заболеваемости по РФ; третья модель – общую амплитуду для трех областей (Свердловской, Челябинской и Тюменской), специфические – для Курганской области и для РФ в целом. Четвертую модель, включающую только свободный член, использовали для сравнения и оценки качества прогнозов.

Таблица 1

Модели гармонических колебаний для описания динамики числа пострадавших от укусов клещей ($y = \log_{10}(N)$) за 2007–2017 гг. в субъектах УФО

Коэффициенты и предикторы	K	$CAIC$	$\Delta CAIC$	w_i
$y = b_0 + b_1C + b_2Ч + b_3Т + (A_0 + A_1C + A_2Ч + A_3Т) \cos(\omega_0t + \varphi_0); R^2 = 0,94, R = 0,97$				
b_0 – свободный член (базовый уровень)*	10	-172,30	9,06	0,011
b_1 – контраст в СМУ b_0 и С				
b_2 – контраст в СМУ b_0 и Ч				
b_3 – контраст в СМУ b_0 и Т				
A_0 – амплитуда для базового уровня				
A_{01} – разница в амплитудах b_0 и С				
A_{02} – разница в амплитудах b_0 и Ч				
A_{03} – разница в амплитудах b_0 и Т				
ω_0 – циклическая частота для модели субъекта				
$y = b_0 + b_1C + b_2Ч + b_3Т + A_0 \cos(\omega_0t + \varphi_0); R^2 = 0,93, R = 0,96$				
$b_0, b_1, b_2, b_3, \omega_0, \varphi_0$ – см. выше	7	-181,36	0	0,989
A_0 – общая амплитуда для К, С, Ч и Т				
$y = b_0$				
b_0 (нулевая гипотеза – H_0)	1	130,22	311,58	$2,17 \cdot 10^{-68}$

Примечание: $CAIC$ – состоятельный критерий Акаике; $\Delta CAIC$ – разности критерия $CAIC$; w_i – относительное правдоподобие («вес»); k – число параметров; * – в данной модели в качестве базового уровня (b_0) рассматривается среднее значение логарифма числа пострадавших от укусов клещей в Курганской области (К); С, Ч, Т – маркеры Свердловской, Челябинской, Тюменской областей соответственно.

Модели гармонических колебаний для описания динамики заболеваемости (y) КВЭ (на 100 тысяч населения) за 2007–2017 гг. в субъектах УФО

Коэффициенты и предикторы	k	$CAIC$	Δ_{CAIC}	w_i
$y = b_0 + \{x_p \text{ РФ}\} + (b_1 S_1 + b_2 S_2 + b_3 S_3 + (A_0 + A_{01} S_1 + A_{02} S_2 + A_{03} S_3) \cos(\omega_0 t + \varphi_0)) [x_p = 0] + (A_1 \cdot \cos(\omega_1 t + \varphi_1)) [x_p = 1];$ $R^2 = 0,78, R = 0,88$				
b_0 – свободный член (базовый уровень) x_p – контраст в СМУ РФ и b_0 b_1 – контраст в СМУ b_0 и S_1 b_2 – контраст в СМУ b_0 и S_2 b_3 – контраст в СМУ b_0 и S_3 A_0 – амплитуда для базового уровня A_{01} – разница в амплитудах b_0 и S_1 A_{02} – разница в амплитудах b_0 и S_2 A_{03} – разница в амплитудах b_0 и S_3 ω_0 – циклическая частота для модели субъекта (S) A_1 – амплитуда для модели РФ ω_1 – циклическая частота для модели РФ	14	124,62	6,74	0,03
$y = b_0 + \{x_p \text{ РФ}\} + (b_1 S_1 + b_2 S_2 + b_3 S_3 + A_0 \cdot \cos(\omega_0 t + \varphi_0)) [x_p = 0] + (A_1 \cdot \cos(\omega_1 t + \varphi_1)) [x_p = 1];$ $R^2 = 0,62, R = 0,79$				
$b_0, x_p, b_1, b_2, b_3, \omega_0, A_1, \omega_1$ – см. выше; A_0 – общая амплитуда для b_0, S_1, S_2, S_3	11	139,97	22,00	$1,62 \cdot 10^{-5}$
$y = b_0 + \{x_p \text{ РФ}\} + (b_1 S_1 + b_2 S_2 + b_3 S_3 + (A_{КО} + A_{СР} S_{СР}) \cos(\omega_0 t + \varphi_0)) [x_p = 0] + (A_1 \cdot \cos(\omega_1 t + \varphi_1)) [x_p = 1];$ $R^2 = 0,77, R = 0,88$				
$b_0, x_p, b_1, b_2, b_3, \omega_0, A_1, \omega_1$ – см. выше; $A_{КО}$ – амплитуда для Курганской области; $A_{СР}$ – разница в амплитудах $S_{КО}$ и $S_{СР}$ (среднее по трем субъектам)	12	117,88	0	0,96
$y = b_0$				
b_0 (нулевая гипотеза – H_0)	1	195,94	78,06	$1,08 \cdot 10^{-17}$

Примечание: $CAIC$ – состоятельный критерий Акаике; Δ_{CAIC} – разности критерия $CAIC$; w_i – относительное правдоподобие («вес»); k – число параметров; $\{x_p \text{ РФ}\}$ – слагаемое в уравнениях для учета разницы между СМУ в РФ и субъектах; $x_p = 0$ – часть модели для описания заболеваемости в субъектах; $x_p = 1$ – часть модели для описания заболеваемости в РФ; b_0 – свободный член или базовый уровень, соответствующий СМУ заболеваемости в выбранном субъекте; S_{1-3} – маркеры регионов УФО.

Данный алгоритм был использован и при оценке заболеваемости КВЭ за период 2007–2017 гг. (табл. 2).

Модель № 3 была принята нами как основа для интерпретации результатов моделирования заболеваемости КВЭ, поскольку для нее было характерно наименьшее значение состоятельного критерия Акаике и самый большой «вес» среди моделей-претендентов ($w = 0,96$).

Результаты и их обсуждение. За период 2007–2017 гг. в Свердловской области от присасывания клещей пострадало 371 423 жителя, зарегистрировано 1743 случая КВЭ, СМУ заболеваемости за 11 лет составил 3,81 на 100 тысяч населения. В Челябинской области атакам клещей подверглось 215 904 жителя, зарегистрировано 1078 случаев заболевания ($2,98 \text{ }^0_{/0000}$). В Тюменской области (данные без учета ХМАО и ЯНАО) было зарегистрировано 148 189 человек, пострадавших от присасывания клещей ($5,92$ на 100 тысяч). Показатель заболеваемости в Курганской области, где было зарегистрировано 54 906 пострадавших, был самым высоким и составил $7,82 \text{ }^0_{/0000}$.

Коэффициент детерминации R^2 (см. табл. 1) для модели динамики количества пострадавших от укусов клещей составил 93 %, что свидетельствует

о высоком качестве выбранной для интерпретации модели. Наибольшее количество пострадавших за 11 лет было характерно для Свердловской области – 34 674 человека с попаданием в 95%-ный интервал от 30 200 до 39 811. В Курганской области отмечено наименьшее число нападений в период 2007–2017 гг. Ранжирование изучаемых областей УФО по мере уменьшения количества пострадавших показало следующие приоритеты: Свердловская – Челябинская – Тюменская – Курганская (табл. 3, рис. 1).

В ходе математического моделирования числа пострадавших от укусов клещей установлена цикличность эпидемического процесса с квазипериодом 8–8,5 г. (средний $T = 2\pi/\omega = 8,3$ г.), с доверительным интервалом от 6,98 до 10,30 г. С помощью построенной модели было установлено наличие амплитуды колебаний ($p < 0,0001$).

Для всех четырех областей УФО наибольшее число пострадавших наблюдалось в 2011 г. Рост составил до 26 % от среднего уровня пострадавших за 11 лет с доверительным интервалом 15–41 %. Наличие квазипериода и амплитуды позволило сделать вывод о существовании циклической динамики числа пострадавших от укусов клещей, вероятнее всего, связанной с динамикой популяций иксодовых клещей и мелких млекопитающих.

Таблица 3

Параметры (θ), их стандартные ошибки (SE) и доверительные интервалы (confidence interval – CI) для «лучшей» модели (см. табл. 1) логарифма числа пострадавших от присасывания клещей

Параметр	θ	$SE(\theta)$	p -знач.	95 % CI		$\theta^{\text{®}}$	95 % $CI^{\text{®}}$	
b_0 (СМУ Курганская обл.)	3,69	0,03	< 0,0001	3,63	3,75	4898	4266	5623
b_1 (Свердловская обл.)	0,85	0,04	< 0,0001	0,75	0,93	34 674 (+29 776)	30 200	39 811
b_2 (Челябинская обл.)	0,61	0,04	< 0,0001	0,53	0,70	19 953 (+15055)	17 378	22 909
b_3 (Тюменская обл.)	0,45	0,04	< 0,0001	0,36	0,53	13 804 (+8906)	12 023	15 488
Общая амплитуда колебания (С, Ч, Т и К)	0,10	0,02	< 0,0001	0,06	0,15	~ 26 %	~ 15 %	~ 41 %
Циклическая частота (ω_0) колебания для модели субъектов	-0,76	0,07	< 0,0001	-0,90	-0,61	-	-	-

Примечание: b_0 – свободный член (базовый уровень) – среднее значение логарифма числа пострадавших от укусов клещей в Курганской области; С, Ч, Т, К – маркеры Свердловской, Челябинской, Тюменской и Курганской областей соответственно; b_{1-3} – контрасты каждого субъекта УФО и Курганской области; $^{\text{®}}$ – данные приведены в исходную шкалу (число лиц, пострадавших от укусов клещей) путем потенцирования логарифмированных значений: $10^{(v)} = x$ – «антилогарифм».

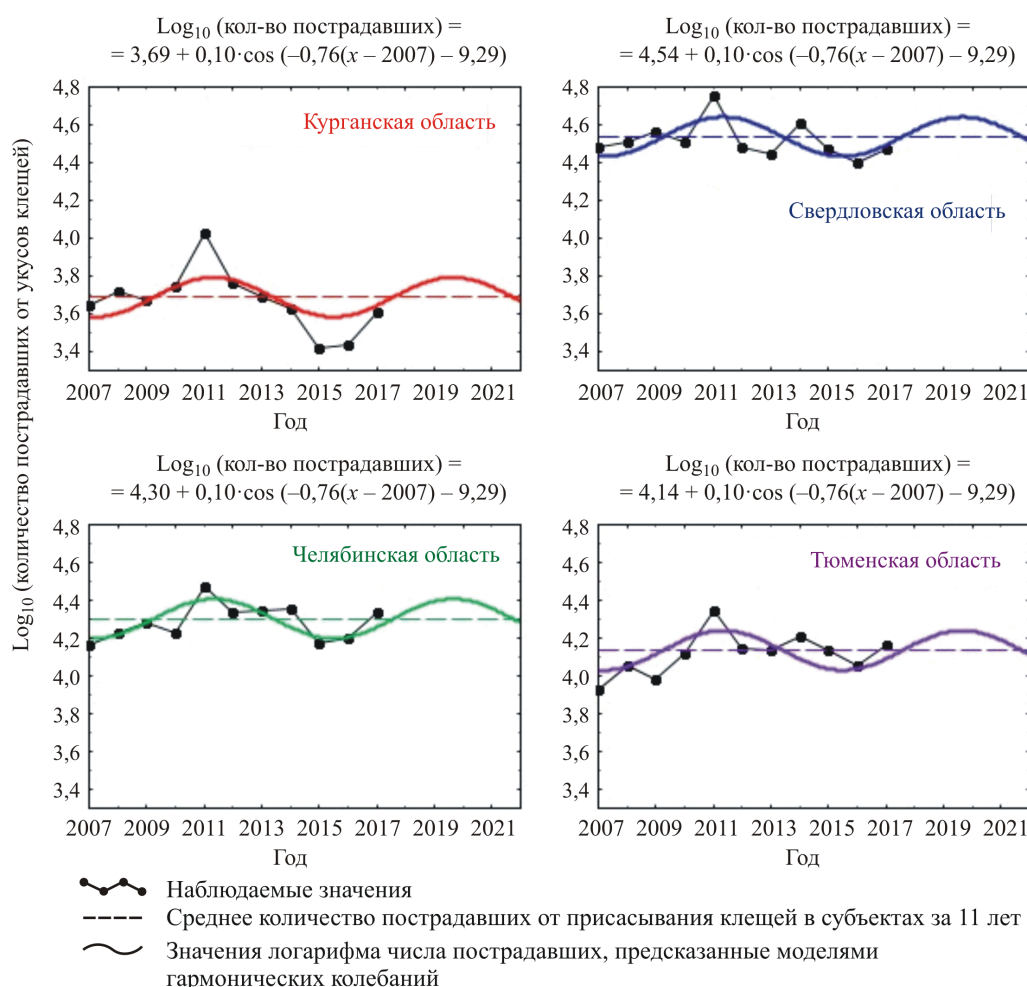


Рис. 1. Динамика количества пострадавших от укусов клещей за 2007–2017 гг. в четырех субъектах УФО и прогноз до 2022 г.

Существенное влияние эколого-географических факторов на заболеваемость КВЭ в изучаемых субъектах УФО определялось показателем коэффициента R^2 для этой модели, который составил 77 %.

Показаны статистически значимые различия по СМУ заболеваемости в четырех субъектах УФО в сравнении со СМУ по РФ (табл. 4). Так,

СМУ заболеваемости в изучаемых субъектах (за исключением Челябинской области) значительно отличались от среднероссийского показателя за 11 лет. При этом наибольшие отклонения от СМУ по РФ установлены в Курганской и Тюменской областях (разница в показателях составила 6,03 и 4,13 $0/_{0000}$).

Параметры (θ), их стандартные ошибки (SE) и доверительные интервалы (confidence interval – CI) для лучшей модели (см. табл. 2) гармонических колебаний заболеваемости КВЭ

Параметр	θ	$SE(\theta)$	p -значение	95 % CI (ДИ)	
1) b_0 (СМУ Курганская обл.)	7,82	0,59	< 0,0001	6,63	9,01
x_p (РФ)	-6,03	0,99	< 0,0001	-8,02	-4,05
b_1 (Свердловская обл.)	-4,01	0,82	< 0,0001	-5,67	-2,36
b_2 (Челябинская обл.)	-4,84	0,82	< 0,0001	-6,50	-3,19
b_3 (Тюменская обл.)	-1,90	0,82	0,03	-3,56	-0,25
Амплитуда (К)	6,55	0,84	< 0,0001	4,85	8,25
Контраст в амплитудах [К] – [С, Ч, К]	-4,99	0,96	< 0,0001	-6,93	-3,05
2) b_0 (СМУ Свердловская обл.)	3,81	0,58	< 0,0001	2,64	4,97
x_p (РФ)	-2,02	0,98	0,05	-3,99	-0,04
b_1 (Челябинская обл.)	-0,83	0,82	0,32	-2,47	0,82
b_2 (Тюменская обл.)	2,11	0,82	0,01	0,47	3,76
b_3 (Курганская обл.)	4,01	0,82	< 0,0001	2,36	5,67
3) b_0 (СМУ Челябинская обл.)	2,98	0,58	< 0,0001	1,81	4,14
x_p (РФ)	-1,19	0,97	0,23	-3,16	0,77
b_1 (Свердловская обл.)	0,83	0,82	0,32	-0,82	2,47
b_2 (Тюменская обл.)	2,94	0,82	0,001	1,29	4,58
b_3 (Курганская обл.)	4,84	0,82	< 0,0001	3,19	6,50
4) b_0 (СМУ Тюменская обл.)	5,92	0,58	< 0,0001	4,75	7,08
x_p (РФ)	-4,13	0,98	0,0001	-6,10	-2,16
b_1 (Свердловская обл.)	-2,11	0,82	0,01	-3,76	-0,47
b_2 (Челябинская обл.)	-2,94	0,82	0,001	-4,58	-1,29
b_3 (Курганская обл.)	1,90	0,82	0,03	0,25	3,56
Общая амплитуда колебания для С, Ч, Т	1,57	0,48	0,002	0,60	2,53
Амплитуда колебания для К	-4,99	0,96	< 0,0001	-6,93	-3,05
Циклическая частота (ω_0) колебания для моделей субъектов	0,59	0,04	< 0,0001	0,51	0,66
5) Амплитуда колебания для РФ	0,55	0,78	0,49	-1,03	2,13
Циклическая частота (ω_1) колебания для модели РФ	0,44	0,75	0,56	-1,08	1,96

Примечание: b_0 – свободный член (базовый уровень) – среднее значение показателя заболеваемости КВЭ в выбранном (референтном) регионе; С, Ч, Т, К – маркеры Свердловской, Челябинской, Тюменской и Курганской областей соответственно; x_p – контраст РФ и базового уровня; b_{1-3} – контрасты каждого субъекта УФО и базового уровня.

В Курганской области установлен самый высокий СМУ заболеваемости – 7,82 (CI : 6,63–9,01 ‰), вероятнее всего, обусловленный скачком показателей в период 2007–2012 гг. с пиком в 2011 г. Ранжирование регионов по заболеваемости от большего к меньшему (Курганская – Тюменская – Свердловская – Челябинская) представлено в табл. 5, рис. 2.

Стоит отметить отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,32$) по СМУ заболеваемости между Свердловской и Челябинской областями, что требует дополнительных исследований.

Использование статистических моделей позволило выявить циклические изменения в показателях заболеваемости КВЭ во всех четырех субъектах УФО с квазипериодом 10–11 лет (средний $T = 2\pi/\omega = 10,6$ г.) и доверительным интервалом от 9,52 до 12,31.

Хорошо известно, что в природе существуют циклические колебания погоды, связанные с циклической активностью Солнца, большой цикл которого также длится 11 лет [19]. По данным литературы, в предыдущий период времени максимум заболеваемости КВЭ наблюдался в 1996 и 1999 г. во всех климатических подзонах УФО [19].

Вместе с тем в Курганской области наблюдался самый высокий среднемноголетний уровень заболеваемости и наибольшая амплитуда колебаний (рис. 2). Это можно объяснить всплеском заболеваемости в период с 2007 по 2012 г. Для Курганской области, как и в остальных случаях, пик заболеваемости пришелся на 2010–2011 гг. В этот период уровень заболеваемости превысил СМУ на 6,55 ‰ (CI : 4,85–8,25; $p < 0,0001$). По результатам статистического моделирования для Свердловской, Челябинской и Тюменской областей характерна общая амплитуда колебаний заболеваемости КВЭ – превышение СМУ в этих регионах (пик) составило 1,57 ‰ (CI : 0,60–2,53; $p = 0,002$).

Проведенный анализ заболеваемости КВЭ за период с 2007 по 2017 г. в Свердловской, Челябинской, Тюменской и Курганской областях показал значимые различия между субъектами УФО. В Курганской области зафиксирован наибольший среднемноголетний уровень заболеваемости, а в Свердловской и Челябинской – наименьший. При этом в Свердловской, Челябинской и Тюменской областях за тот же период наблюдения количество пострадавших от присасывания клещей было выше, чем в Курганской области.

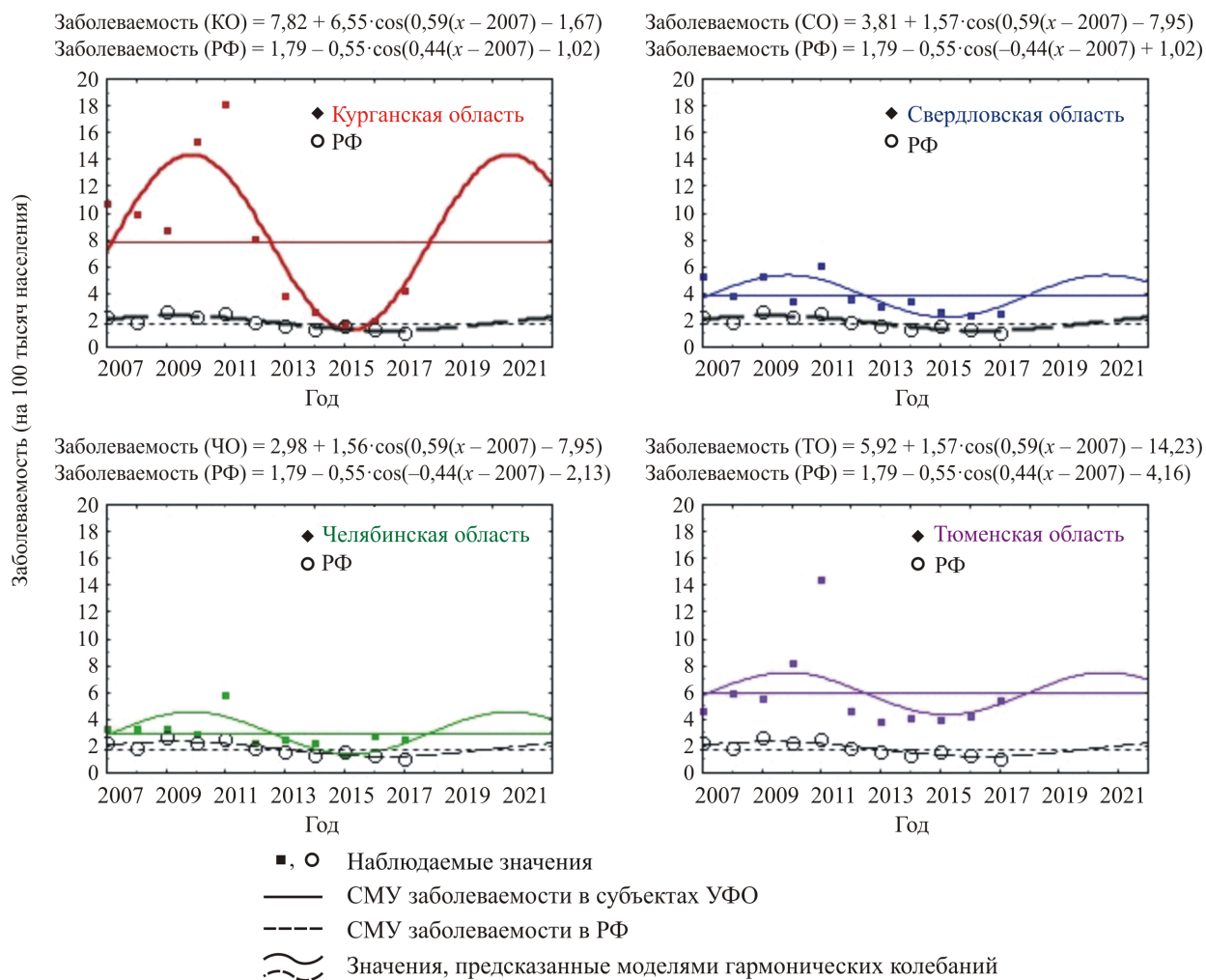


Рис. 2. Динамика заболеваемости КВЭ (на 100 тысяч населения) за 2007–2017 гг. в четырех УФО и прогноз до 2022 г.

Меньшее количество пострадавших в Курганской области относительно остальных изучаемых регионов, скорее всего, можно объяснить низкой численностью населения, так как существует прямая зависимость между количеством населения в регионе и обращаемостью с укусами клещей. Крайне высокая заболеваемость КВЭ в Курганской области среди всех регионов, вероятно, обусловлена как природными, так и социальными факторами: наличием нескольких видов клещей-переносчиков (не только рода *Ixodes*, но и *Dermacentor*) и их высокой вирусофорностью, недостаточностью мер по специфической и неспецифической профилактике КВЭ.

Ближнесрочный прогноз заболеваемости КВЭ и обращаемости по причине присасывания клеща, полученный на основе статистической модели, по нашему мнению, не является безусловным, поскольку формируется под воздействием многих факторов, для учета которых необходим многофакторный анализ [20].

Выводы:

1. Показаны статистически значимые различия в четырех изучаемых регионах по СМУ забо-

леваемости и количеству пострадавших от присасывания клещей. Самый высокий среднемноголетний уровень заболеваемости КВЭ зафиксирован в Курганской области (7,82 ‰). За ней по убыванию показателя – Тюменская (5,92), Свердловская (3,81) и Челябинская (2,98). По количеству пострадавших получен обратный ряд с максимумом в Свердловской области (34 674 человек): Свердловская – Челябинская – Тюменская – Курганская.

2. Дана прогнозная оценка заболеваемости КВЭ и количества пострадавших от укусов клещей. В период с 2018 до 2022 г. ожидается рост заболеваемости и обращаемости по поводу присасывания клещей во всех субъектах УФО. В соответствии с периодичностью процесса (10–11 лет), вероятно, что пик заболеваемости придется на 2020–2021 года.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит. – Кольцово: Вектор-Бест, 2006. – 115 с.
2. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. – М.: Комментарий, 2013. – 464 с.
3. Волкова Л.И., Ковтун О.П., Терещук М.А. Клинические особенности хронического клещевого энцефалита и эпилепсии Кожевникова на Среднем Урале // Русский журнал детской неврологии. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 3–10.
4. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия профилактики // Terra Medica. – 2010. – № 2. – С. 13–21.
5. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области / С.В. Лучинина, О.Н. Степанова, В.В. Погодина, Е.А. Стенько, Г.Г. Чиркова, С.Г. Герасимов, Л.И. Колесникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – Т. 75, № 2. – С. 32–37.
6. Конькова-Рейдман А.Б., Тер-Багдасарян Л.В. Современные аспекты эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 26–31.
7. Климатозависимые заболевания и членистоногие переносчики: возможное влияние наблюдаемого на территории России изменения климата / В.В. Ясюкевич, С.Н. Титкина, И.О. Попов, Е.А. Давидович, Н.В. Ясюкевич // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. – 2013. – Т. 25. – С. 314–359.
8. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. Трансмиссивные клещевые природно-очаговые инфекции в Российской Федерации: тенденции эпидемического процесса, актуальные вопросы профилактики // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 111, № 4. – С. 91–93.
9. Прогнозирование заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации в 2014 г., основанное на многофакторных регрессионных моделях / В.П. Ильин, Е.И. Андаев, С.В. Балахонов, Н.Д. Пакскина // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – № 2. – С. 48–52.
10. Заболееваемость клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации и по федеральным округам в 2009–2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г. и прогноз на 2015 г. / А.К. Носков, В.П. Ильин, Е.И. Андаев, Н.Д. Пакскина, Е.В. Веригина, С.В. Балахонов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – № 1. – С. 46–50.
11. Determinants of tick-borne encephalitis in counties of southern Germany, 2001–2008 / С. Kiffner, W. Zucchini, P. Schomaker, T. Vor, P. Hagedorn, M. Niedrig, F. Rühle // International Journal of Health Geographics. – 2010. – Vol. 9. – P. 1–10. DOI: 10.1186/1476-072X-9-42
12. Vaccination and Tick-borne Encephalitis, Central Europe / F.X. Heinz, K. Stiasny, H. Holzmann [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 69–76. DOI: 10.3201/eid1901.120458.
13. Эффективность программы массовой иммунопрофилактики клещевого энцефалита / В.В. Романенко, А.С. Килячина, М.С. Есюнина, А.В. Анкудинова, Т.А. Пименова // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2008. – № 2. – С. 9–14.
14. Есюнина М.С., Романенко В.В., Килячина А.С. Длительность сохранения постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций // Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология. – 2015. – Т. 29, № 2. – С. 132.
15. Akaike H. A new look at the statistical model identification // IEEE Transactions on Automatic Control. – 1974. – Vol. 19. – P. 716–723.
16. Anderson D.R., Burnham K.P. and White G.C. Comparison of Akaike information criterion and consistent Akaike information criterion for model selection and statistical inference from capture-recapture studies // J. Appl. Stat. – 1998. – Vol. 25. – P. 263–282.
17. Burnham K.P., Anderson D.R. Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach. – N.Y.: Springer-Verlag, 2002. – 496 p.
18. Yang Y. Can the strengths of AIC and BIC be shared? A conflict between model identification and regression estimation // Biometrika. – 2005. – Vol. 92, № 4. – P. 937–950.
19. Цокова Т.Н., Козлов Л.Б. Разработка математической модели прогнозирования заболеваемости клещевым энцефалитом // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 6. – С. 12–16.
20. A Predictive Model Has Identified Tick-Borne Encephalitis High-Risk Areas in Regions Where No Cases Were Reported Previously, Poland, 1999–2012 / P. Stefanoff, B. Rubikowska, J. Bratkowski, Z. Ustrnul, S.O. Vanwambeke, M. Rosinska // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 1–17. DOI: 10.3390/ijerph15040677

Заболееваемость клещевым вирусным энцефалитом в ряде субъектов Уральского федерального округа с прогнозной оценкой эпидемической ситуации на краткосрочный период / В.А. Мищенко, О.В. Ладыгин, И.П. Быков, Ю.А. Захарова, А.Г. Сергеев, И.А. Киняшев // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 68–77. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.07

MORBIDITY WITH TICK-BORNE VIRAL ENCEPHALITIS IN SOME REGIONS IN URALSKIY FEDERAL DISTRICT WITH PREDICTIVE ESTIMATE OF SHORT-TERM EPIDEMIOLOGIC SITUATION

V.A. Mishchenko^{1,2}, O.V. Ladygin¹, I.P. Bykov¹, J.A. Zakharova¹,
A.G. Sergeev^{1,3}, I.A. Kshnyasev²

¹Rospotrebnadzor's Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, 23 Letnyaya Str., Yekaterinburg, 620030, Russian Federation

²Institute of Plant and Animal Ecology of the Urals Department of Russian Academy of Science, 202 8 Marta Str., URAN, Yekaterinburg, 620144, Russian Federation

³Ural State Medical University of the RF Public Healthcare Ministry, 3 Repina Str., 630028, Yekaterinburg, Russian Federation

Extrapolation prediction of epidemic situation as per tick-borne viral encephalitis (TVE) on endemic territories that is based on analyzing time rows of morbidity is a promising approach to be applied in predictive medical-ecological and epidemiologic research.

The authors examined long-term dynamics showing both number of people who suffered from tick bites and morbidity with tick-borne viral encephalitis (TVE) in 4 regions in the Ural Federal District over 2007–2017.

We applied a sum of harmonic functions as a mathematic model; parameters of the functions were detected with Levenberg–Marquardt procedure for non-linear estimates. The technique is flexible and it allows both to apply parameters of harmonic fluctuation that are common for all 4 regions and to estimate parameters that differ in various regions and are of special interest (average long-term values and other fluctuation parameters). One of the research goals was to estimate dynamics in number of people who suffered from tick bites and morbidity with TVE in the Ural Federal District regions over the examined period and to predict epidemiologic situation for the coming years. To do that, we built several harmonic regression models with different number of estimated parameters. To compare and rank the models, we applied Akaike consistent information criterion that determines optimality as a compromise between a model accuracy and complexity.

Our analysis of morbidity with TVE over 2007–2017 in Sverdlovsk, Chelyabinsk, Tyumen, and Kurgan region allowed us to quantify discrepancies in average long-term parameters between these Ural Federal District regions. The highest average long-term morbidity was fixed in Kurgan region; the lowest one, in Sverdlovsk and Chelyabinsk region. But a number of people who suffered from tick bites was higher in Sverdlovsk, Chelyabinsk, and Tyumen region than in Kurgan region over the same period. We showed that long-term fluctuations in ticks activity in the Ural Federal District can be considered in-phase and it can possibly mean there is regional synchronization. We detected quasi-periods of cycles both for number of people bitten by ticks and morbidity with TVE and built a short-term prediction for epidemic situation as per TVE in the region on the basis of the proposed harmonic model for a period up to 2022; a probable TVE morbidity peak can be reached in 2020–2021.

Key words: tick-borne viral encephalitis, morbidity, number of victims, modeling, prediction, selection of models, cyclic fluctuations, parameters.

© Mishchenko V.A., Ladygin O.V., Bykov I.P., Zakharova J.A., Sergeev A.G., Kshnyasev I.A., 2019

Vladimir A. Mishchenko – Researcher at the Laboratory for transmissible infections and tick-borne encephalitis, Research Engineer at the laboratory of evolutionary ecology (e-mail: innamoramento23@yandex.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4280-283X>).

Oleg V. Ladygin – Leading Researcher, Head of the laboratory of transmissible infections and tick-borne encephalitis (e-mail: alibabey@mail.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47).

Ivan P. Bykov – Candidate of Medicine, Senior Researcher at the laboratory of transmissible infections and tick-borne encephalitis (e-mail: i.p.bykov@mail.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5157-646X>).

Julia A. Zakharova – Holder of the postdoctoral degree in medicine, Deputy Director for Science, Head of the department for epidemiology of viral infections, Chief Researcher (e-mail: z.y.alexandrovna@mail.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3416-0902>).

Alexandr G. Sergeev – Holder of the postdoctoral degree in medicine, Professor, Head of the Microbiology, Virology and Immunology Chair, Head of the Department of Indication and Diagnosis of Viral Infections, Chief Researcher (e-mail: aldr131250@yandex.ru; tel.: +7 (343) 214-86-95).

Ivan A. Kshnyasev – Candidate of Science (Biology), Senior Researcher at the laboratory of population ecology and modeling (e-mail: kia@ipae.uran.ru; tel.: +7 (343) 210-38-58).

References

1. Ammosov A.D. Kleshchevoi entsefalit [Tick-borne encephalitis]. Kol'tsovo, Vektor-Best Publ., 2006, 115 p. (in Russian).
2. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. Prirodnoochagovye infektsii, peredayushchiesya iksoodovymi kleshchami [Infections with natural focality transmitted by ixodid ticks]. Moscow, Kommentarii Publ., 2013, 464 p. (in Russian).
3. Volkova L.I., Kovtun O.P., Tereschuk M.A. Klinicheskie osobennosti khronicheskogo kleshchevogo entsefalita i epilepsii Kozhevnikova na Srednem Urale [Clinical characteristics of chronic tickborne encephalitis and Kozhevnikov's epilepsy partialis continua in the Middle Urals]. *Russkii zhurnal detskoj nevrologii*, 2011, vol. 6, no. 2, pp. 3–10 (in Russian).
4. Zlobin V.I. Kleshchevoi entsefalit v Rossiiskoi Federatsii: etiologiya, epidemiologiya i strategiya profilaktiki [Tick-borne encephalitis in the Russian Federation: etiology, epidemiology and prevention strategy.]. *Terra Medica*, 2010, no. 2, pp. 13–21 (in Russian).
5. Luchina S.V., Stepanova O.N., Pogodina V.V., Sten'ko E.A., Chirkova G.G. [et al.]. Sovremennaya epidemiologicheskaya situatsiya po kleshchevomu virusnomu entsefalitu v Chelyabinskoi oblasti [Modern Epidemiological Situation of Tick-Borne Encephalitis in Chelyabinsk Region, Russia]. *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika*, 2014, vol. 75, no. 2, pp. 32–37 (in Russian).
6. Konkova-Reydmann A.B., Ter-Bagdasaryan L.V. Sovremennye aspekty epidemiologii infektsii, peredayushchikhsya iksoodovymi kleshchami [Modern aspects of epidemiology of ticks transmitted infections]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, 2014, vol. 19, no. 5, pp. 26–31 (in Russian).
7. Yasyukevich V.V., Titkina S.N., Popov I.O., Davidovich E.A., Yasyukevich N.V. Klimatozavisimye zabollevaniya i chlenistonogie perenoschiki: vozmozhnoe vliyaniye nablyudaemogo na territorii Rossii izmeneniya klimata [Climate-dependant diseases and arthropod vectors: possible influence of climate change observed in Russia]. *Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovaniya ekosistem*, 2013, vol. 25, pp. 314–359 (in Russian).
8. Yastrebov V.K., Rudakov N.V., Shpynov S.N. Transmissivnye kleshchevye prirodno-ochagovye infektsii v Rossiiskoi Federatsii: tendentsii epidemicheskogo protsessa, aktual'nye voprosy profilaktiki [Transmissible tick-borne natural focal infections in the Russian Federation: trends of the epidemiological process, topical prophylaxis issues]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2012, vol. 111, no. 4, pp. 91–93 (in Russian).
9. Il'in V.P., Andaev E.I., Balakhonov S.V., Pakschina N.D. Prognozirovaniye zabollevaemosti kleshchevym virusnym entsefalitom v Rossiiskoi Federatsii v 2014 g., osnovannoe na mnogofaktornykh regressionnykh modelyakh [Morbidity Rate Forecasting for 2014 as Regards Tick-Borne Viral Encephalitis in the Territory of the Russian Federation Based on Multi-Factor Regression Models]. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2014, no. 2, pp. 48–52 (in Russian).
10. Noskov A.K., Il'in V.P., Andaev E.I., Pakschina N.D., Verigina E.V., Balakhonov S.V. Zabolevaemost' kleshchevym virusnym entsefalitom v Rossiiskoi Federatsii i po federal'nykh okrugam v 2009–2013 gg., epidemiologicheskaya situatsiya v 2014 g. i prognoz na 2015 g. [Incidence of Tick-Borne Viral Encephalitis in the Russian Federation and across Federal Districts in 2009–2013. Epidemiological Situation in 2014 and Prognosis for 2015]. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2015, no. 1, pp. 46–50 (in Russian).
11. Kiffner C., Zucchini W., Schomaker P., Vor T., Hagedorn P., Niedrig M., R  he F. Determinants of tick-borne encephalitis in counties of southern Germany, 2001–2008. *International Journal of Health Geographics*, 2010, vol. 9, pp. 1–10. DOI: 10.1186/1476-072X-9-42
12. Heinz F.X., Stiasny K., Holzmann H. [et al.]. Vaccination and Tick-borne Encephalitis, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, vol. 19, no. 1, pp. 69–76. DOI: 10.3201/eid1901.120458
13. Romanenko V.V., Kilyachina A.S., Yesyunina M.S., Ankudinova A.V., Pimenova T.A. Effektivnost' programmy massovoi immunoprofilaktiki kleshchevogo entsefalita [Efficiency of the program of mass immunoprophylaxis of Tick-Borne Encephalitis]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*, 2008, no. 2, pp. 9–14 (in Russian).
14. Yesyunina M.S., Romanenko V.V., Kilyachina A.S. Dlitel'nost' sokhraneniya postprivivochnogo immuniteta k virusu kleshchevogo entsefalita posle revaktsinatsii [Duration of post-vaccination immunity against tick-borne encephalitis following booster doses]. *Trudy Instituta poliomielita i virusnykh entsefalitov imeni M.P. Chumakova RAMN. Meditsinskaya virusologiya*, 2015, vol. 29, no. 2, p. 132 (in Russian).
15. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1974, vol. 19, pp. 716–723.
16. Anderson, D.R., Burnham, K.P., White, G.C. Comparison of Akaike information criterion and consistent Akaike information criterion for model selection and statistical inference from capture-recapture studies. *Journal of Applied Statistics*, 1998, vol. 25, pp. 263–282.
17. Burnham K.P., Anderson D.R. Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach. New York, Springer Verlag Publ., 2002, 496 p.
18. Yang Y. Can the strengths of AIC and BIC be shared? A conflict between model identification and regression estimation. *Biometrika*, 2005, vol. 92, no. 4, pp. 937–950.
19. Tsokova T.N., Kozlov L.B. Razrabotka matematicheskoi modeli prognozirovaniya zabollevaemosti kleshchevym entsefalitom [Development of mathematical model of forecasting of disease the virus of tick-born encephalitis]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2008, no. 6, pp. 12–16 (in Russian).
20. Stefanoff P., Rubikowska B., Bratkowski J., Ustrnul Z., Vanwambeke S.O., Rosinska M. A Predictive Model Has Identified Tick-Borne Encephalitis High-Risk Areas in Regions Where No Cases Were Reported Previously, Poland, 1999–2012. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 1–17. DOI: 10.3390/ijerph15040677

Mishchenko V.A., Ladygin O.V., Bykov I.P., Zakharova J.A., Sergeev A.G., Kshnyasev I.A. Morbidity with tick-borne viral encephalitis in some regions in ural'skiy federal district with predictive estimate of short-term epidemiologic situation. Health Risk Analysis, 2019, no. 1, pp. 68–77. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.07.eng

Получена: 06.11.2018

Принята: 02.03.2019

Опубликована: 30.03.2019