

На правах рукописи

Проворова Вероника Валерьевна

ЗНАЧЕНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ
ДАННЫХ В РАННЕМ ПРОГНОЗЕ ПРИ
КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Толоконская Наталья Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Извекова Ирина Яковлевна

доктор медицинских наук, доцент

Лукашова Лариса Владимировна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «___»_____2010 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «___»_____2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Клещевой энцефалит (КЭ) является одной из наиболее распространенных природно-очаговых инфекций Западной Сибири и, в частности, Новосибирской области. Ее существование поддерживается длительно вне зависимости от человека природными условиями, обеспечивающими постоянную циркуляцию инфекционного агента в популяциях многих поколений определенных биологических видов [Сморodinцев А. А., 1986; Леонова Г. Н. и др., 2006]. Неизбежные частые контакты коренных и постоянных жителей очага с вирусом являются основой формирования значительной устойчивости их к развитию заболевания в случаях заражения, развитию преимущественно клинически скрытых, оставляющих лишь след в иммунных реакциях форм КЭ или длительной персистенции вируса без ущерба для организма [Panin L. E. et al., 2003; Наследникова И. О., 2005; Рязанцева В. Н., 2006]. В структуре манифестных форм клещевого энцефалита ежегодно преобладают формы, имеющие циклическое благоприятное течение (лихорадочная и менингеальная формы), что также является одной из форм адекватного иммунного ответа.

Медицинская проблема, связанная с этой инфекцией, заключается не в риске и масштабах инфицирования, а в ущербе, наносимом человеку развитием очаговых форм, возможной инвалидизацией и летальным исходом [Иерусалимский А. П., 2001; Леонова Г. Н., 2003]. Причины развития очаговых форм КЭ в значительной степени остаются неизвестны, однако имеющаяся у большинства пациентов сочетанная соматическая патология в условиях негативных изменений реактивности организма является одним из ведущих мотивов формирования варианта и тяжести болезни. Вирус КЭ как инфекционный агент в таком контексте становится лишь фактором дополнительной агрессии в условиях диссимбиоза как основы нарушения иммунитета в целом [Ханипова Л. В., 2002; Коненков В. И., 2003; Мясникова Н. Г., 2008; Толоконская Н. П., 2009].

Таким образом, перспектива решения медицинских задач, связанных с проблемой клещевого энцефалита, заключается в совершенствовании клинической диагностики, раннем определении клинической формы болезни. Это послужит основой разработки причинной терапии, эффективной даже при очаговых формах КЭ, где врач располагает чрезвычайно малым запасом времени, когда еще можно повлиять на исход болезни.

Цель исследования. Разработать критерии раннего прогноза клинического варианта и тяжести КЭ по совокупности клинико-эпидемиологических показателей начального периода болезни с учетом различных видов соматической патологии.

Задачи:

1. Исследовать значение эпидемиологических данных в клиническом диагнозе и прогнозе при клещевом энцефалите.
2. Изучить прогностическое значение клинических проявлений начального периода КЭ и ранних результатов иммуноферментного анализа.
3. Сопоставить характер ранних клинических проявлений КЭ с определенными видами исходной соматической патологии.
4. Определить значение уровня реактивности организма и типа адаптационных реакций по Л. Х. Гаркави и соавт. (1990, 1998) для ранней дифференциации клинических форм КЭ.
5. На основании совокупности исследованных параметров разработать математическую модель многофакторного клинического анализа и прогнозирования клинических форм клещевого энцефалита.

Научная новизна работы. Впервые показано прогностическое значение одновременного учета не только высоты, но и динамики температуры тела за первые три дня болезни.

Доказано самостоятельное значение в прогнозе очаговых форм КЭ лейкоцитарного индекса интоксикации в модификации С. Ф. Химича, ядерного индекса степени эндотоксикоза по формуле Даштоянца Г. А. индекса сдвига лейкоцитов крови, индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов, лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса и индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов.

Дополнены возможности прогнозирования варианта КЭ по изменению типов адаптационных реакций в начальном периоде болезни. Впервые показано прогностическое значение реакций активации, тренировки и стресса в дебюте заболевания.

С учетом совокупности выявленных прогностически значимых эпидемиологических, клинических и лабораторных фактов на основе теоремы Байеса и дискриминантного анализа разработаны две взаимодополняющих дифференциально-диагностических модели анализа.

Практическая значимость исследования. Предложенная система учета и сопоставления клинико-лабораторных показателей первых трех дней болезни

существенно расширяют возможности клинического диагноза и прогноза при клещевом энцефалите.

Положения, выносимые на защиту:

1. Снижение заболеваемости КЭ в НСО в течение последнего десятилетия сопряжено с увеличением удельного веса очаговых форм, преимущественно у городских жителей. Среди заболевших КЭ неуклонно возрастает доля лиц, получавших экстренную профилактику ПИГ, частота очаговых форм и летальность у которых сопоставимы с таковыми при отсутствии профилактики.

2. Сопоставление возраста больных и клинико-лабораторных показателей первых трех дней болезни, а именно нарастания или сохранения фебрильной температуры, наличия и выраженности в те же сроки ригидности затылочных мышц и симптома Кернига, соотношения титра иммуноглобулинов М и G и выраженности изменения прогностически значимых гематологических показателей позволяет существенно улучшить раннюю дифференциацию клинических форм КЭ.

3. Исследование по методу Гаркави и соавт. свидетельствует, что у больных КЭ на 1-3 день болезни доминирует низкий уровень реактивности. Независимо от уровня реактивности организма ОФКЭ достоверно чаще развиваются как при патологической адаптационной реакции стресса, так и при физиологической адаптационной реакции тренировки.

Апробация работы. Основные положения диссертации и результаты работы доложены на конференции с международным участием «Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке» (Томск, 2006), на конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Новосибирск, 2008), на конкурс-конференциях молодых ученых «Авиценна» (Новосибирск, 2005, 2006, 2008).

Апробация диссертации состоялась 17.12.2009 г. на расширенном заседании кафедр инфекционных болезней, детских инфекционных болезней НГМУ, членов диссертационного совета Д.208.062.01 и врачей МБУЗ г. Новосибирска «Городская инфекционная клиническая больница № 1».

Внедрение в практику. На основании результатов исследования разработано и внедрено «Методическое руководство по совершенствованию профилактики, диагностики и терапии клещевого энцефалита» (Приложение к приказу Департамента здравоохранения Новосибирской области № 463 от 28.06.2007 г. «О совершенствовании оказания медицинской помощи больным

клещевым энцефалитом»). Результаты исследования внедрены в работу МБУЗ г. Новосибирска «Городская инфекционная клиническая больница № 1», ЗАО «Новосибирский научно-практический центр традиционной медицины и гомеопатии», МБУЗ г. Новосибирска «Городская поликлиника 20».

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в 18 печатных работах, из них 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 19 рисунками и 38 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, описаний материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, содержащего 320 источников, из которых 235 отечественных и 85 зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Настоящее исследование является фрагментом научной программы «Исследование определенной совокупности молекулярно-генетических свойств вируса, параметров течения инфекционного процесса, клинических и генетических характеристик инфицированных лиц в изучении взаимоотношений хозяина и паразита при клещевом энцефалите и механизмов формирования его клинических вариантов», утвержденной Государственным учреждением «НИИ региональной патологии и патоморфологии Сибирского отделения РАМН» в 2004, выполняемой совместно с Учреждением Российской академии наук «НИИ химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН», Новосибирским государственным медицинским университетом и Муниципальным бюджетным учреждением здравоохранения г. Новосибирска «Городская инфекционная клиническая больница № 1». Весь материал обработан и проанализирован лично автором. Автор выражает искреннюю благодарность коллеге по совместному клиническому исследованию к. м. н. Ю. В. Казаковой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании для решения поставленных задач на основании данных ФГУЗ «Центра гигиены эпидемиологии в Новосибирской области» проведен многолетний ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ 2938 случаев КЭ. В ходе исследования изучена динамика заболеваемости КЭ в 1998 – 2008 гг. на территории области и изменение ареала инфекции, доля городских жителей в общем числе заболевших КЭ и различия структуры клинических форм у этих больных в

сравнении с сельскими жителями, динамика возрастной структуры заболевших, структура клинических форм и летальность с учетом применяемых способов плановой и экстренной профилактики.

С целью разработки критериев раннего прогноза заболевания было проанализировано 349 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в МБУЗ г. Новосибирска «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (МБУЗ г. Новосибирска ГИКБ №1) в 2003 – 2008 гг. с клещевым энцефалитом (217 мужчин и 132 женщины). Диагноз во всех случаях верифицирован обнаружением антител класса М к Е белку вируса КЭ в сыворотке крови методом ИФА. Удельный вес больных с лихорадочной формой КЭ (ЛФКЭ) составил – 41,0 % (143 человек), менингеальной (МФКЭ) – 39,8 % (139 человек), с очаговыми (ОФКЭ) – 19,2 % (67 человек). Средний возраст больных составил $47,3 \pm 0,99$ лет (от 15 до 84 лет).

Наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными исследованиями у 150 из 349 случайным образом отобранных пациентов дополнительно проводилось детальное изучение характера, хронологии и взаимосвязей различных видов соматической патологии, не имеющей известного отношения к КЭ, в масштабе всей жизни пациентов (Толоконская Н. П., 2005; Чабанов Д. А., 2004; Литвинова М. А., 2005). Теоретической базой для такой клинической оценки послужила концепция гомотоксикологии (Reckeweg Н.-Н., 1976).

Для оценки некоторых аспектов реактивности организма и иммунитета в целом учитывались следующие факты: характер и хронология любых острых инфекционных заболеваний (ОРВИ, ангины и др.), хронических воспалительных заболеваний, исходной патологии нервной системы, соматической патологии дегенеративного характера и длительные токсические воздействия на организм (хронический алкоголизм, наркомания, продолжительная лекарственная терапия).

С целью создания математической системы раннего прогноза нами было проанализировано значение 14 эпидемиологических, 36 клинических и 29 лабораторных показателей. Из числа эпидемиологических показателей учитывались: месяц, в котором произошло заражение, предположительный район инфицирования, количество укусов клещей в настоящем сезоне и их локализация, длительность инкубационного периода, наличие вакцинации, ее полнота и своевременность проведения, сроки введения противоклещевого иммуноглобулина (ПИГ), наличие указаний на нахождение или укус клеща в

предыдущие сезоны или употребления в пищу парного молока в эндемичных по КЭ районах, возраст и пол заболевших, наличие ко-инфекции с боррелиями КЭ. Из числа клинических – степень выраженности и динамика в течение первых трех дней болезни симптомов интоксикационного, общемозгового и менингеального синдромов. Из числа лабораторных – специфические (высота титров антител классов М и G к Е белку вируса КЭ) и общеклинические (исследование спинномозговой жидкости и общий анализ крови) методы, которые дополнялись анализом гематологических индексов: лейкоцитарного индекса интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу (1941), С. Ф. Химичу (2003) и В. К. Островскому (2006), ядерного индекса степени эндотоксикоза по формуле Даштоянца Г. А. (1974), реактивного ответа нейтрофилов, индекса сдвига лейкоцитов крови, индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов, лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса, индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов, индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (Данилова Л. А., 2003; Мустафина Ж. Г., 1999; Островский В. К., 2003; Хабиров Т. Ш., 2004), и определением уровня реактивности и адаптационного потенциала (по суммарному показателю неспецифической резистентности (СПНР) – Л. Х. Гаркави и соавт. (1990, 1998).

Методы специфической диагностики клещевого энцефалита. Верификация диагноза проводилась методом ИФА в лаборатории МБУЗ г. Новосибирска ГИКБ № 1 с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (п. Кольцово, Новосибирская область). Диагноз клещевого энцефалита считался подтвержденным при обнаружении стабильного титра Ig М 1/100 и выше. Высоким титром антител классов М и G считался титр 1/400 и выше.

Общеклинические методы исследования. Общий анализ крови проводили на анализаторе «Cobas EMIRA». Исследование спинномозговой жидкости проводилось по показаниям. Цитоз оценивали с помощью счетной камеры. Исследование белка в ликворе осуществляли постановкой качественной реакции Панди. Содержание глюкозы определяли одновременно в спинномозговой жидкости и крови.

Анализ уровня реактивности и характера адаптационных реакций проводился по методике Л. Х. Гаркави с соавт. (1990, 1998) на основании данных лейкограммы, полученной в первые три дня болезни. Уровень реактивности определялся в зависимости от степени отклонений удельного веса различных видов клеток лейкоцитарной формулы (табл. 1). Высокий уровень

реактивности характеризовался отсутствием отклонений от значений показателей, указанных в графе 0 таблицы 1, или наличием не более двух показателей в пределах, указанных в графе 1.

Таблица 1

**Оценка уровней реактивности по выраженности признаков
напряженности в лейкоцитарной формуле**

Клеточные элементы	Степень напряженности				
	0	1	2	3	4
Моноциты, %	5 – 6	7,5 – 8,5 4 – 4,5	9,0 – 11,0 3,0 – 3,5	11,5 – 15,0 2,0 – 2,5	Более 15 Менее 2
Эозинофилы, %	1 – 4,5	5,0 – 6,0 0,5	6,5 – 8,5 0,5	9,0 – 15,0 0	Более 15 0
Базофилы, %	0 – 0,5	1	1,5	2,0 – 3,0	Более 3
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3 – 5,5	6,0 – 7,0 2,0 – 2,5	7,5 – 9,0 1,0 – 1,5	9,5 – 15,0 0,5	Более 15 0
Дополнительные сведения, плазматиче- ские клетки, %	–	–	–	1 – 2	Более 2
Токсогенная зернистость нейтрофилов	нет	нет	в единичных клетках	в половине клеток	почти во всех клетках

Средний уровень реактивности определялся по наличию более двух отклонений показателей в пределах, указанных в графе 1, или не более двух, указанных в графе 2, или то и другое одновременно. Низкий уровень реактивности определялся по наличию более двух отклонений от показателей, указанных в графе 2, или не более двух отклонений в пределах верхней половины диапазона отклонений, указанных в графе 3, или не более трех отклонений в пределах нижней половины диапазона отклонений в той же графе, или при наличии одного отклонения, указанного в графе 4 (за исключением палочкоядерных нейтрофилов), а также их различного сочетания, или выявление в периферической крови 1 – 2 плазматических клеток. Очень низкий уровень реактивности определялся по наличию более двух отклонений из верхней половины диапазона отклонений, указанных в графе 3, или более 4 отклонений, указанных в нижней половине диапазона той же графы, или более одного отклонения, указанного в графе 4 (за исключением палочкоядерных нейтрофилов), или различных сочетаний этих отклонений, а

также при появлении в крови незрелых форм клеток – от юных до миелоцитов, или более двух плазматических клеток.

На каждом из уровней реактивности по высоте суммарного показателя неспецифической резистентности ($СПНР = ЛФ \% / СЯ \%$, где $СЯ \%$ – доля сегментоядерных нейтрофилов в %, $ЛФ \%$ – удельный вес лимфоцитов в %) определялись типы адаптационных реакций: физиологические – реакция активации и реакция тренировки ($СПНР$ от 0,32 до 0,51 усл. ед. и более 0,51 усл. ед. соответственно) или патологическая – реакция стресса ($СПНР$ от 0,07 до 0,31 усл. ед.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Определяли доли, средние величины исследуемых морфометрических показателей и ошибку средней. Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и χ^2 -квадрат (для малых групп с поправкой Йетса). Зависимость между признаками и клинической формой КЭ определяли методом ранговой корреляции Спирмена. Для создания математической модели прогноза использовались методы многомерной статистики в том числе теорема Т. Байеса дополненная оценкой степени значимости диагностических критериев по методике Е. В. Гублера (1973) и методом пошагового дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Новосибирской области на современном этапе

По данным ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области», в период с 1998 по 2008 гг. заболеваемость КЭ постепенно снижалась с 19,6 на 100 тыс. нас. в 1998 г. до 4,78 на 100 тыс. нас. к 2008 (рис. 1). При этом, по сравнению с 1998 г. доля очаговых форм КЭ (ОФКЭ) в 2008 г. выросла в 7,2 раза – с 4,3 % до 31,0 % (с 23 до 40 человек соответственно), а летальность варьировала от 0,5 до 5,8 % (от 1 до 9 человек соответственно).

Доля благоприятных циклически протекающих клинических форм КЭ, к которым наряду с лихорадочной (ЛФКЭ) относится менингеальная (МФКЭ), снизилась с 92,8 – 95,7 % в 1998 – 2000 гг. (362 – 539 человек) до 69,0 – 75,1 % в 2007 – 2008 гг. (86 – 114 человек) (рис. 1, 2). Среди заболевших ежегодно преобладали взрослые, их доля варьировала от 82,4 % в 1998 г. до 92,1 % в 2008 г., на них ежегодно приходилась основная масса очаговых форм и летальных исходов.

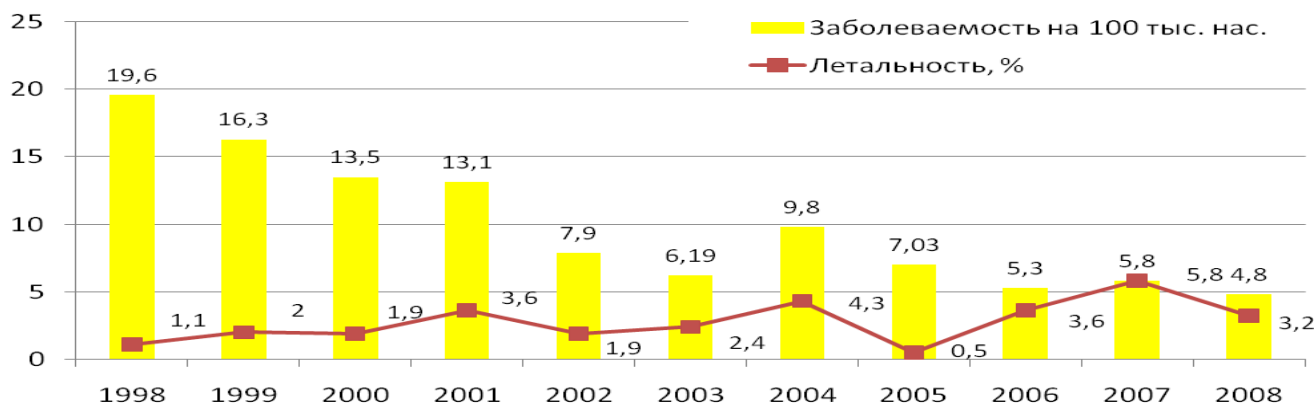


Рис. 1. Соотношение показателей заболеваемости и летальности
в 1998 – 2008 гг. в Новосибирской области

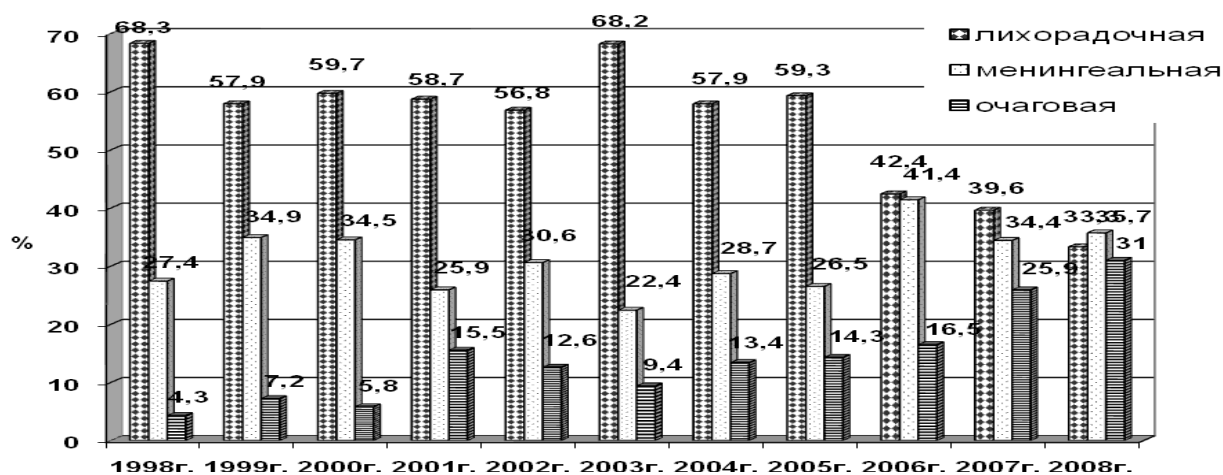


Рис. 2. Динамика структуры клинических форм КЭ
в 1998 – 2008 гг. в Новосибирской области

Сохраняется существенное преобладание в структуре заболевших КЭ городских жителей (от 60 % до 79 % ежегодно). При детальном изучении структуры клинических форм КЭ у городских и сельских жителей выявлено, что заражение более чем 50 % городских жителей ежегодно происходит на территории районов Новосибирской области, и доля очаговых форм у этих больных достоверно выше, чем у сельских жителей ($22,5 \pm 2,6$ % против $9,6 \pm 2,6$ % ($p < 0,001$)). Наибольшая часть регистрируемых в НСО летальных исходов ($78,0 \pm 6,7$ %) ежегодно приходится на жителей г. Новосибирска.

По данным Центра гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области, охват вакцинопрофилактикой в эти годы составлял 1 % – 4,4 % от общего числа жителей НСО, что не могло оказать влияния на общий уровень заболеваемости. Показано, что увеличение из года в год масштабов экстренной профилактики ПИГ (от 10,4 тыс. чел. в 1998 г. до 17,2 – 17,6 тыс. чел. в 2004 – 2008 гг.) и увеличение его дозы (в эти же годы) сопровождалось значительным ростом в

структуре заболевших КЭ доли, получавших такую профилактику (от 2,0 % – 9,2 % в 1998 – 2000 гг. до 18,0 % – 26,4 % в 2004 – 2008 гг.).

Таблица 2

Структура клинических форм КЭ в зависимости от времени проведения экстренной профилактики в 2003 – 2008 гг. (по данным ГИКБ № 1)

Экстренная профилактика ПИГ	N	Распределение пациентов по клиническим формам						Летальные случаи, абс. (%)
		ЛФКЭ		МФКЭ		ОФКЭ		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Всего получили профилактику, <u>в том числе:</u>	80	45**	56,3	20**	25,0	15	18,7	4 (5,0)
– в течение 24 ч.	29	19**	65,5	7*	24,1	3	10,3	1 (3,4)
– на 2 сутки	39	19	48,7	11*	28,2	9	23,1	2 (5,1)
– на 3 сутки	12	7	58,3	2*	16,7	3	25,0	1 (8,3)
Не проводилась	247	80	32,4	117	47,4	50	20,2	3,6%

Примечание: различия между проводившими и не проводившими профилактику достоверны по критерию χ^2 при * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$.

При анализе данных МБУЗ г. Новосибирска ГИКБ № 1 за 2003 – 2008 гг. установлено, что частота развития очаговых форм у получавших ПИГ была такой же высокой (18,7 %), как и у пациентов, которым эта профилактика не проводилась (табл. 2). У заболевших КЭ, несмотря на проведение профилактики ПИГ, летальным исходом заканчивался каждый двадцатый случай (4 из 80 чел.; 5,0 %), тогда как в группе лиц, не проводивших экстренную профилактику, летальность была даже ниже – 3,6 % (9 из 247 чел.) ($p = 0,4$). Летальные случаи в группе больных, получавших профилактику ПИГ, отмечалась и при проведении ее в течение первых 24 часов после укуса клеща.

Эпидемиологические и клинические критерии раннего прогноза при клещевом энцефалите

При исследовании эпидемиологических данных выявлено, что у пациентов 15 – 35 лет доля очаговых форм достоверно выше, чем у пациентов старше 59 лет (12,4 % против 27,7 % соответственно) ($p < 0,01$).

Микст-инфекция с боррелиями выявлена методом ПЦР у 35 больных (10 %), в том числе у 14 с эритемной формой клещевого боррелиоза (КБ). Структура клинических форм КЭ у пациентов с микст-инфекцией в целом не отличалась от таковой у больных с моноинфекцией КЭ. Очаговые формы

развивались с частотой 14,3 % и 19,8 % соответственно, менингеальная – в 31,4 % и 40,8 %. Однако, у больных КЭ в сочетании с эритемной формой КБ выявлено достоверное преобладание лихорадочной формы – 87,5 % (12 из 14) против 39,5 % (124 из 314) у пациентов с моноинфекцией ($p < 0,05$), а доля очаговых форм не превышала 7,1 % (1 из 14) против 19,8 % ($p > 0,05$). Эритемная форма КБ развивалась преимущественно у лиц 50 лет и старше (12 из 14 случаев – 85,7 %), для которых в целом характерна высокая частота развития ОФКЭ – 25,8 % (46 из 178 чел.).

Учитывая, что у пациентов с ОФКЭ очаговая симптоматика появляется в 2/3 случаев не ранее 4-5 дня болезни (дб.), в разработке математической модели для ранней дифференциации клинических форм и прогноза, использовались лишь клинические и анамнестические данные, полученные в течение первых трех дней болезни.

Исследование показало, что одновременный учет высоты и динамики температуры тела за первые три дня болезни обладает большей прогностической ценностью ($r_{\text{дин } t} = 0,41$; $t = 8,1$; $p < 0,001$ против $r_{\text{max}} = 0,23$; $t = 4,3$; $p < 0,001$ соответственно при $p < 0,01$). Так, у лиц, у которых в течение первых трех дней болезни сохранялся или даже нарастал уровень фебрильной температуры, очаговые формы регистрировались 26,3 – 36,4 %, а у пациентов с постоянной субфебрильной температурой в течение первых трех дней болезни (что наблюдалось чаще у пожилых), – только в 11,6 %. У лиц с фебрильной лихорадкой на первый-второй день болезни, к третьему – сменяющейся субфебрилитетом или нормальной температурой, частота очаговых форм составила 2,4 %, т. е. была достоверно ниже, чем в первых двух случаях.

На примере 120 пациентов, поступивших на 1-3 день болезни, нами была показана важность для прогноза выраженности менингеального синдрома. Так, при наличии указаний на рвоту в течение первых трех дней болезни очаговая форма КЭ выявлялась у каждого третьего больного, причем значение имело лишь наличие или отсутствие рвоты (34,1 % против 14,4 % при $p < 0,05$), а структура клинических форм у пациентов с однократной или многократной рвотой, а также в зависимости от времени появления (на 1 или 2-3 день болезни) не различалась.

Так, при выявлении грубой ригидности затылочных мышц и симптома Кернига, частота очаговых форм была достоверно выше, чем при сомнительной ригидности или отсутствии обоих симптомов (77,8 % и 75,0 % против 16,7 % и 3,1 % соответственно)

Значимость для прогноза признаков вегетативной дисфункции была различна. Так, гиперемия лица на 1-3 дб. регистрировалась у большинства больных и не имела прогностического значения ($r = 0,07$; $t = 0,79$; $p = 0,43$; $N = 120$). Наиболее неблагоприятным симптомом являлась бледность кожных покровов. Выявление ее на ранних сроках заболевания (1-3 дб.) было крайне редким (лишь у 8 обследованных больных), и во всех случаях сопровождалось развитием очаговых форм, в 4 случаях завершилось летальным исходом.

Значение лабораторных показателей в ранней дифференциации клинических форм клещевого энцефалита

Установлено, что при раннем выявлении высоких титров Ig M (1/400-1/800) на 1-3 дб. ОФКЭ развивались у 35,3 % больных, тогда как доля очаговых форм при выявлении в те же сроки низкого или отрицательного титров Ig M была достоверно ниже и составляла 2,9 и 8,0 % соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 3

Соотношение Ig M и Ig G в сыворотке крови на 1-3 день болезни как фактор прогноза при КЭ

Титр Ig M	N	Распределение пациентов по клиническим формам					
		ЛФКЭ		МФКЭ		ОФКЭ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<u>Низкий или отрицательный титр Ig M, в том числе при:</u>							
– высоком титре Ig G	10	9**	90,0	1*	10,0	0	–
– низким титре Ig G или их отсутствии	49	42**	85,7	4**	8,2	3**	6,1
<u>Высокий титр Ig M, в том числе при:</u>							
– высоком титре Ig G	23	6	26,1	14	60,9	3#	13,0
– низким или отрицательном титре Ig G	28	3	10,7	10	35,7	15	53,6

Примечание: различия достоверны по критерию χ^2 с поправкой Йетса для малых групп при сравнении с группой пациентов с высоким титром антител M при одинаковой высоте титра Ig G при ** $p < 0,01$ и * $p < 0,05$; при сравнении с группой с высоким титром Ig G при одинаковом уровне Ig M при # $p < 0,05$.

Выявление высоких титров Ig G в ранние сроки болезни сопровождалось наименьшей частотой ОФКЭ – 9,0 %, тогда как у пациентов с низким титром Ig G или их отсутствием их частота достигала 21,4 % и 23,8 % соответственно ($p > 0,05$). На основании полученных данных для повышения прогностической значимости нами предложено использовать в качестве прогностического критерия соотношение титров (табл. 3).

При исследовании различных сочетаний титров иммуноглобулинов Ig M и Ig G (табл. 3) установлено, что наибольшая частота ОФКЭ (53,6 %) регистрируется в группе больных с высоким титром Ig M и отсутствием или низким титром Ig G на 1-3 дб. Сочетание низкого титра Ig M или их отсутствия с высоким титром Ig G в те же сроки, напротив, было наиболее благоприятным – ОФКЭ у этих больных отсутствовали.

Детальный анализ показателей общего анализа крови у пациентов с КЭ в первые три дня болезни показал, что при выявлении лейкоцитоза, относительного нейтрофилии, составляющего более 80 % лейкоцитарной формулы, абсолютного нейтрофилии и/или относительной лимфопении ОФКЭ развиваются у каждого третьего больного (39,3 %, 31,0 %, 37,0 % и 38,5 % соответственно). Тогда как при выявлении в эти же сроки лейкопении и/или абсолютной нейтропении они не регистрировались, ЛФКЭ развивалась соответственно у 90,9 % и 94,1 % из этих больных ($p < 0,05$). При относительном лимфоцитозе или нормальном уровне лимфоцитов ОФКЭ развивались лишь у 13,6 % больных ($p < 0,05$). Выявление нормального уровня нейтрофилов или относительной нейтропении ОФКЭ развились лишь у 8,1 % больных, ЛФКЭ – у 70,3 % ($p < 0,05$).

Анализ гемограммы был дополнен определением прогностического значения гематологических индексов в те же сроки. Выявлено достоверное увеличение удельного веса ОФКЭ при повышении в 2 и более раза лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу (36,3 % против 12,0 %), С. Ф. Химичу (42,1 % против 9,8 %) и В. К. Островскому (28,2 % против 9,1 %), а также индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (35,3 % против 0 %) по сравнению с нормальным уровнем того же показателя. Достоверные различия структуры клинических форм, в том числе удельного веса очаговых форм, получены в отношении индекса сдвига лейкоцитов крови и индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов. Так, у пациентов с повышением в 2 и более раза этих показателей удельный вес очаговых форм составил 33,0 % и 36,8 % соответственно, тогда как в группах с низким уровнем – ОФКЭ не развивались ($p < 0,05$). Достоверным было и увеличение доли очаговых форм у пациентов со сниженным лимфоцитарно-гранулоцитарным индексом – 26,2 % против 3,9 % при повышенном уровне ($p < 0,05$) и сниженном и нормальном значении ядерного индекса степени эндотоксикоза по Даштоянцу Г.А – 25,0 % против 4,2 % при повышенном уровне ($p < 0,05$).

Исследование спинномозговой жидкости в первые 3 дня болезни проводилось 44 больным с менингеальной и очаговой формами КЭ. Установлено, что наиболее благоприятным было выявление в эти сроки болезни лимфоцитарного характера плеоцитоза и гипопроотеинарии. Доля ОФКЭ у этих больных не превышала 16,7 %, тогда как у пациентов с нейтрофильным характером плеоцитоза и гиперпротеинарией удельный вес очаговых форм был максимален – 63,2 % и 70,0 % соответственно ($p < 0,05$).

Характер и частота исходной соматической патологии в сопоставлении с клинической формой клещевого энцефалита

У большинства пациентов (72,4 %) заболеванию КЭ предшествовали негативные изменения уровня реактивности организма, что, в частности, отражалось в неблагоприятном изменении качества острых инфекционных заболеваний (ОИЗ) или даже полном их отсутствии в течение длительного времени. Эпизоды ОИЗ ежегодно имели место только у 44,0 % больных (66 человек). При этом у 54,5 % температура отсутствовала либо была субфебрильной, нередко заболевание принимало вялый, затяжной характер. Это было сопряжено с ранним появлением и прогрессированием различных видов хронических заболеваний внутренних органов. Так, патология сердечнососудистой системы выявлена у 53,3 % больных, пищеварительной системы – 55,3 %, мочевыделительной системы и почек – 24,0 %. В общей сложности поражение хотя бы одной из систем дезинтоксикации выявлено более чем у половины больных, сочетанное поражение двух и более основных дезинтоксикационных систем организма у 26,0 % больных. Кроме того, у каждого третьего (28,7 %) были выявлены хронические заболевания дегенеративного характера (хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет, гипотиреоз, деформирующий остеоартроз, пневмосклероз, язва двенадцатиперстной кишки, катаракта и атрофия зрительного и слухового нервов и др.). Неблагоприятным для прогноза КЭ было только обнаружение исходного поражения ЦНС. Так, у пациентов без предшествующего поражения ЦНС менингоэнцефалополиомиелитическая форма КЭ развивалась в 1,25 %, а у пациентов с дегенеративными заболеваниями ЦНС – в 16,7 % ($p < 0,05$).

Результаты оценки уровня реактивности организма и характера адаптационных реакций в ранний период КЭ как фактор прогноза

При оценке уровня реактивности организма по методу Л. Х. Гаркави и соавт. (1990, 1998) в раннем периоде болезни (на 1-3 дб.) установлено, что у

большинства заболевших КЭ (75,0 %) отмечался низкий уровень реактивности, высокий и средний уровни реактивности отмечались лишь у 13,5 % (13 из 96) и 11,5 % (11 из 96) больных. Достоверной зависимости между общим уровнем реактивности и формой КЭ, а также уровнем реактивности и возрастом заболевших не выявлено ($r = 0,007$; $t = 0,07$; $p = 0,94$ и $r = -0,12$; $t = -1,2$; $p = 0,23$; $N = 96$ соответственно). Даже у пациентов в возрасте 15 – 35 в 29 из 36 случаев (80,6 %) был выявлен низкий уровень реактивности.

Изучение уровней реактивности в каждом случае дополнялось определением характера адаптационных реакций. В ходе исследования достоверных различий в структуре адаптационных реакций на том или ином уровне реактивности не выявлено. Физиологические реакции активации и тренировки были выявлены у каждого второго больного (26 % и 24 % больных соответственно). Среди 25 пациентов, у которых была установлена реакция активации, преобладала лихорадочная форма болезни (72,0 %), и только в одном случае развилась очаговая форма (4,0 %). Независимо от уровня реактивности доля очаговых форм при реакции тренировки, отнесенной Л. Х. Гаркави к физиологическим, была сопоставима с таковой у пациентов с патологическим типом адаптационных реакций – 21,7 % и 27,1 % соответственно.

Математическая модель раннего прогноза клинической формы клещевого энцефалита

На основании полученных данных нами были разработаны две модели многофакторного клинико-эпидемиологического анализа. Для создания первой модели в соответствии с теоремой Байеса для каждого фактора риска были рассчитаны коэффициенты отношения правдоподобия, отражающие степень отношения риска развития ОФКЭ при данной градации фактора к среднему риску. С использованием полученного коэффициента отношения правдоподобия были рассчитаны и округлены до целого числа прогностические коэффициенты.

При интегральном учете всех прогностически значимых критериев было рассчитано два диапазона возможных значений сумм прогностических коэффициентов (разделение на диапазоны произведено в соответствии с наличием данных о динамике температуры в течение первых 3 дней болезни – 1-2 или 3 день болезни). Каждый диапазон был разделен в соответствии с разной вероятностью развития ОФКЭ на пять интервалов, соответствующих очень высокому, высокому, среднему, низкому и минимальному риску развития

ОФКЭ. Первый диапазон позволяет прогнозировать диагноз при отсутствии точных данных о динамике температуры на 1-2 дб. Сумма баллов менее -55 соответствует минимальному риску развития ОФКЭ (0%), от -54 до -21 – низкому риску (5 %), от -20 до +20 – среднему (10 % – 15 %) от +20 до +34 баллов – высокому риску ОФКЭ (40 % – 45 %), от +35 баллов – очень высокому риску (95 % – 100 %). Второй диапазон применяется для прогнозирования при поступлении больного на 3 дб. Сумма баллов менее -33 соответствует минимальному риску развития ОФКЭ (0 %), от -32 до +24 – среднему риску (15 % – 20 %), от +25 до 40 баллов – высокому риску ОФКЭ (40 % – 45 %), +40 баллов и более – очень высокому риску (95 % – 100 %). Для упрощения расчета индивидуальной суммы прогностических коэффициентов, была создана компьютерная программа.

Для увеличения точности дифференциации система дополнена второй прогностической моделью. За основу этой модели был взят классический дискриминантный анализ в модуле General discriminant analysis. Так как практически все клинические признаки имели качественную характеристику, в математическую модель в соответствии с частотой очаговых форм при данной градации признака была введена балльная система оценки. На основании значения Lambda Wilks в итоговую математическую модель было включено 7 переменных (табл. 4).

Полученная дискриминантная функция имеет общий вид:

$$f(x) = \sum_{i=1}^n a_i \times x_i \quad (1)$$

где a_i – коэффициенты дискриминантной функции (табл. 4), x_i – переменные дискриминантной функции, n – число переменных.

В соответствии с числом классифицируемых групп, из дискриминантной функции были получены три классификационные функции, имеющие общий вид:

$$Y_i = C_i + \sum_{i=1}^n a_i \times x_i \quad (2)$$

где a_i – коэффициент классификационной функции, x_i – переменные функции, n – число переменных, C_i – константа дискриминации (табл. 4).

Таблица 4

**Коэффициенты для дискриминантной и классификационных функций
и константы дискриминации**

Показатели, включенные в модель (x_i)	Дискриминантной функции	Классификационных функций		
	a_i	$a_{\text{лhx}}$	$a_{\text{нен}}$	$a_{\text{очаг}}$
Ригидность, пп	-0,84	-2,32	2,77	5,14
M/G	-0,63	4,32	8,52	11,13
ЛИИ по Химичу:	-0,14	0,31	0,30	0,67
Возраст, годы	-0,36	0,15	0,23	0,31
Наличие рвоты:	-0,66	-1,28	1,56	4,51
С-м Кернига	-0,52	-0,70	2,46	5,14
Ядерный индекс эндогенной интоксикации	0,05	17,59	11,11	14,93
Константа дискриминации (C_i)	-	-12,93	- 21,58	- 40,98

Статистическая значимость полученной математической модели удовлетворительна.

ВЫВОДЫ

1. При общем снижении заболеваемости КЭ в НСО с 19,6 в 1998 году до 4,78 на 100 тыс. нас. в 2008 установлено значительное возрастание доли очаговых форм болезни (с 4,3 % в 1998 г. до 31,0 % в 2008 г.) при варьировании летальности от 0,5 % до 5,8 %. Достоверно чаще (22,5 % против 9,6 %) очаговые формы регистрировались у городских жителей, преобладавших (60,0 % – 79,0 %) среди заболевших.

2. Установлено значительное возрастание среди больных КЭ доли лиц, получавших экстренную профилактику ПИГ (с 2,0 – 9,2 % в 1998 – 2000 гг. до 18,0 – 26,4 % в 2004 – 2008 гг.). Частота очаговых форм и летальность у этих лиц была равной или даже превышала таковые при отсутствии экстренной профилактики ПИГ (18,7 % против 20,2 % и 5,0 % против 3,6 % соответственно).

3. Установлено, что частота очаговых форм КЭ в случаях с постоянной или нарастающей фебрильной температуры в первые три дня болезни достоверно выше, чем в случаях с субфебрильной температурой или убывающей лихорадкой (26,0 % и более против 11,6 и 2,27 % соответственно).

4. В случаях повышения в 2 и более раза лейкоцитарных индексов интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу, С. Ф. Химичу и В. К. Островскому, индекса сдвига лейкоцитов крови и индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов частота очаговых форм достоверно выше, чем при нормальном или незначительно измененном значении этих показателей.

5. В группах пациентов с низким или нормальным значением ядерного индекса эндотоксикоза по Г. А. Даштоянцу, с низким значением лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса частота очаговых форм достоверно выше, чем в случаях повышения этих показателей.

6. При определении уровня реактивности по методу Гаркави Л. Х. установлено, что в прогнозе клинического варианта КЭ имеет значение не столько сам уровень реактивности, сколько характер адаптационных реакций. Достоверно более высокая частота очаговых форм установлена при адаптационной реакции тренировки, что сопоставимо с таковой у пациентов патологическим характером адаптационных реакций.

7. Разработанная математическая модель оценки совокупности эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей позволяет дифференцировать клинические формы КЭ в ранние сроки болезни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В первые 3 дня болезни следует особо учитывать наличие постоянной или нарастающей фебрильной температуры, а также симптома Кернига и выраженной ригидности затылочных мышц как критерии раннего прогнозирования очаговых форм КЭ.

2. Рекомендуется дополнять указанные клинические данные определением в первые три дня болезни указанных в выводах гематологических показателей, значительные изменения которых свидетельствует о высоком риске развития ОФКЭ.

3. Применение в ранние сроки болезни простого метода определения уровня реактивности и типа адаптационных реакций по Гаркави Л. Х. (на основе общего анализа крови) позволяет учесть не только патологическую реакцию стресса, но и физиологическую реакцию тренировки важными дополнительными критериями неблагоприятного прогноза при КЭ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Толоконская Н. П., Казакова Ю. В., Проворова В. В. Значение исходного статуса пациентов в течении клещевого энцефалита и его прогнозе // **Инфекционные болезни.**– 2007.– № 2.– С.42-47, автора – 0,25 п.л.
2. Толоконская Н. П., Спиридонова Э. А., Казакова Ю. В., Проворова В. В., Дружинина Е. В. Основы долгосрочной перспективы профилактики и лечения клещевого энцефалита // **Бюллетень Сибирской медицины.**– 2008.– № 1.– С. 124-129, автора – 0,15 п.л.
3. Толоконская Н. П., Проворова В. В., Казакова Ю. В., Спиридонова Э. А. Современные проблемы профилактики клещевого энцефалита // **Дальневосточный журнал инфекционной патологии.**– 2008.– № 12.– С.205, автора – 0, 03 п.л.
4. Толоконская Н. П., Спиридонова Э. А., Казакова Ю. В., Проворова В. В. Перспективы успешной терапии и профилактики клещевого энцефалита // **Дальневосточный журнал инфекционной патологии.**– 2007.– № 11.– С. 135, автора – 0,03п.л.
5. Толоконская Н. П., Казакова Ю. В., Проворова В. В. Клещевой энцефалит – региональная проблема // **Сибирский консилиум.**– 2007.– № 8.– Выпуск 4.– С.4-10, автора – 0,29 п.л.
6. Проворова В. В., Толоконская Н. П., Спиридонова Э. А., Казакова Ю. В. Значение клинических признаков и их сочетания в ранней диагностике клинической формы клещевого энцефалита // **Бюллетень Сибирской медицины.**–2008.– Приложение 1.– С.7-11, автора – 0,16 п.л.
7. Толоконская Н. П., Спиридонова Э. А., Казакова Ю. В., Проворова В. В., Бурмистрова Т. Г. Клинико-лабораторные аспекты ранней диагностики менингеальной и менингоэнцефалитической форм клещевого энцефалита // **Бюллетень Сибирской медицины.**–2008.– Приложение 1.– С.12-19, автора – 0,2 п.л.
8. Толоконская Н. П., Казакова Ю. В., Бурмистрова Т. Г., Проворова В. В. Опыт совершенствования методов терапии клещевого энцефалита // **Инфекционные болезни.**– 2009.– Том 7. Приложение 1.– С. 255, автора – 0,03 п.л.
9. Толоконская Н. П., Бурмистрова Т. Г., Казакова Ю. В., Проворова В. В. Состояние вопроса профилактики клещевого энцефалита // **Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в**

21 веке : материалы науч.-прак. конф. с междунар. участием.—Томск, 2006.— С.130-132, автора – 0,09 п.л.

10. Толоконская Н. П., Казакова Ю. В., Спиридонова Э. А., Бурмистрова Т. Г., Проворова В. В., Ткачев С. Е. Клинические аспекты проблемы клещевого энцефалита // Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в 21 веке : материалы науч.-прак. конф. с междунар. участием.— Томск, 2006.— С.134-136, автора – 0,06 п.л.

11. Толоконская Н. П., Казакова Ю. В., Проворова В. В., Дружинина Е. В. Значение оценки исходного статуса в прогнозировании развития клинических вариантов клещевого энцефалита // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины : материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии.— Санкт- Петербург, 2006.— С.291-292, автора – 0,06 п.л.

12. Толоконская Н. П., Спиридонова Э. А., Бурмистрова Т. Г., Казакова Ю. В., Дружинина Е. В., Проворова В. В., Мельникова О. В. Клинические аспекты профилактики клещевого энцефалита // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней : сборник тезисов VII Российского съезда инфекционистов.— Нижний Новгород, 2006.— С. 188, автора – 0,02 п.л.

13. Толоконская Н. П., Спиридонова Э. А., Казакова Ю. В., Проворова В. В. К вопросу о формировании очаговых форм клещевого энцефалита // Современные научные и прикладные аспекты клещевого энцефалита : материалы Всероссийской научной конференции.— Москва, 2007.— С. 122-123, автора – 0,06 п.л.

14. Толоконская Н. П., Казакова Ю. В., Спиридонова Э. А., Проворова В. В., Бурмистрова Т. Г. Основы стратегии эффективной терапии и профилактики клещевого энцефалита. // Инфекционные болезни и антимикробные средства : материалы VI научно-практической конференции.— Москва, 2008.— С. 57-59, автора – 0,07 п.л.

15. Бурмистрова Т. Г., Толоконская Н. П., Казакова Ю. В., Проворова В. В., Ткачев С. Е. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита у взрослых за период 2003 – 2007 г. // Перспективы сотрудничества государств – членов ШОС в противодействии угрозе инфекционных болезней : материалы международной научно-практической конференции.— Новосибирск, 2009.— С.73-75, автора – 0,07 п.л.

16. Толоконская Н. П., Спиридонова Э. А., Бурмистрова Т. Г., Казакова Ю. В., Соколов Ю. В., Иванов Г. Я., Ткачев С. Е., Проворова В. В. Клещевой энцефалит как региональная проблема // Актуальные вопросы современной медицины : тезисы 15-й научно-практической конференции врачей.– Новосибирск, 2005.– С.413-414, автора – 0,03 п.л.

17. Казакова Ю. В., Проворова В. В. Некоторые аспекты профилактики клещевого энцефалита // Авиценна – 2005 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых.– Новосибирск, 2005.– С. 142, автора – 0,06 п.л.

18. Толоконская Н. П., Проворова В. В., Казакова Ю. В., Спиридонова Э. А. Профилактика клещевого энцефалита – проблемы и пути решения.// Сборник трудов Городской инфекционной клинической больницы № .– Новосибирск, 2009.– С. 339-344, автора – 0,2 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ig G	– иммуноглобулины класса G к Е белку вируса КЭ
Ig M	– иммуноглобулины класса М к Е белку вируса КЭ
ГИКБ №1	– МБУЗ города Новосибирск «Государственная инфекционной клинической больницы № 1»
дб.	– день болезни
КБ	– клещевой боррелиоз
КЭ	– клещевой энцефалит
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛФКЭ	– лихорадочная форма
МФКЭ	– менингеальная форма
НСО	– Новосибирская область
ОИЗ	– острые инфекционные заболевания
ОФКЭ	– очаговые формы
ПИГ	– противоклещевой иммуноглобулин
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СПНР	– суммарный показатель неспецифической резистентности
ССС	– сердечнососудистая система
ЦНС	– центральная нервная система