

Н.С. Миноранская<sup>1</sup>, П.В. Сарап<sup>2</sup>, Н.В. Андропова<sup>1</sup>, Е.И. Миноранская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

<sup>2</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича, Российская Федерация

## Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов

**Цель исследования:** определить наиболее информативные клинико-лабораторные предикторы хронизации инфекционного процесса при иксодовых клещевых боррелиозах в острый период заболевания с учетом значений «оптимального порога отсечения» и прогнозируемой вероятности исхода. **Методы:** проведено когортное ретроспективное сравнительное исследование. Применяли методики ROC-анализа для оценки информативности клинико-лабораторных показателей пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в острую фазу заболевания с эритемной ( $n = 16$ ), безэритемной ( $n = 77$ ) формой иксодовых клещевых боррелиозов и сочетанным течением заболевания с клещевым энцефалитом ( $n = 68$ ) для прогноза исходов заболевания — выздоровления или хронизации. **Результаты:** выполнен ретроспективный анализ клинико-лабораторных показателей, регистрируемых в острую фазу заболевания, у 161 пациента с хроническим течением иксодового клещевого боррелиоза. Исследованы информативные клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов заболевания: для интервалов выше и ниже их пороговых значений определены вероятности выздоровления или формирования хронического течения иксодового клещевого боррелиоза. Определен общий предиктор прогноза исхода инфекционного процесса при всех клинических формах заболевания — интерлейкин 8. Вероятность хронизации болезни после перенесенной эритемной формы составляет 100,0% при уровне его продукции более 107,89 пг/мл ( $AUC = 1,0$ ), после безэритемной формы —  $54,63 \pm 0,23\%$  при его концентрации в сыворотке выше 94,64 пг/мл ( $AUC = 0,770$ ), после микст-инфекции с клещевым энцефалитом —  $52,69 \pm 0,27\%$  при содержании интерлейкина 8 выше 84,96 пг/мл ( $AUC = 0,780$ ). **Заключение:** результаты исследования свидетельствуют о возможности прогнозирования исходов инфекционного процесса в острый период, что позволяет своевременно оптимизировать этиопатогенетическую терапию заболевания.

**Ключевые слова:** хронический иксодовый клещевой боррелиоз, прогноз исходов, значения оптимального порога отсечения, ROC-анализ.

(Для цитирования: Миноранская Н.С., Сарап П.В., Андропова Н.В., Миноранская Е.И. Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 378–385. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337)

378

### Обоснование

Хроническое течение иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) при отсутствии своевременной верификации и адекватного лечения сопровождается снижением качества жизни, приводит к развитию необратимых органических поражений и инвалидизации лиц трудоспособного возраста.

Спектр патогномичных клинических проявлений в острый период заболевания достаточно скуден. При от-

сутствии мигрирующей эритемы представляется весьма затруднительным на основании клинико-эпидемиологических данных верифицировать острый инфекционный процесс [1]. Медленный антителогенез при ИКБ затрудняет диагностику заболевания на госпитальном этапе, что впоследствии сказывается на результатах лечения [2]. Несвоевременная и неадекватная этиопатогенетическая терапия ИКБ является основной причиной формирования хронического течения инфекционного

N.S. Minoranskaya<sup>1</sup>, P.V. Sarap<sup>2</sup>, N.V. Andronova<sup>1</sup>, E.I. Minoranskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital, Russian Federation

## Clinical and Laboratory Predictors for Forecasting the Outcomes of Ixodes Tick-Borne Borreliosis

**Objective:** Our aim was to identify the most informative clinical and laboratory predictors of chronicity of Ixodes tick-borne borreliosis in the acute phase of the disease based on the «optimal cut-off values» (COV) and the predicted probability of the outcomes. **Methods:** A retrospective cohort controlled study was carried out. We used the technique of ROC-analysis to estimate the information content of the clinical and laboratory indicators in patients with Ixodes tick-borne borreliosis in the acute phase of the disease with erythematous ( $n = 16$ ), non-erythematous ( $n = 77$ ) forms of Ixodes tick-borne borreliosis and co-infection with the tick-borne encephalitis ( $n = 68$ ) for the prediction of the outcomes: recovery or chronicization. **Results:** A retrospective analysis of clinical and laboratory parameters recorded in the acute phase of the disease in 161 patients with chronic Ixodes tick-borne borreliosis. The calculations were performed for the informative clinical and laboratory prognostic predictors of the outcomes for the intervals above and below the COV values are defined probabilities of recovery or chronicization of Ixodes tick-borne borreliosis. A general predictor of outcomes for all clinical forms of the disease — the interleukin 8 — was established: the probability of chronicization after erythematous form is 100.0% at the level of its production over 107.89 pg/ml ( $AUC = 1.0$ ), after non-erythematous form is  $54.63 \pm 0.23\%$  at serum concentrations above 94.64 pg/ml ( $AUC = 0.770$ ), after co-infection with the tick-borne encephalitis is  $52.69 \pm 0.27\%$  at the level of interleukin 8 above 84.96 pg/ml ( $AUC = 0.780$ ). **Conclusion:** The results of the study suggest the possibility of predicting the outcomes of infection in the acute phase, which allows to optimize the etiopathogenic therapy of the disease in a timely manner.

**Key words:** chronic Ixodes tick-borne borreliosis, forecast outcomes, the optimal cut-off values, ROC-analysis.

(For citation: Minoranskaya N.S., Sarap P.V., Andronova N.V., Minoranskaya E.I. Clinical and Laboratory Predictors for Forecasting the Outcomes of Ixodes Tick-Borne Borreliosis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 378–385. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337)

процесса [3, 4], поэтому для практического здравоохранения особую значимость представляет выявление на ранних стадиях заболевания предикторов (критериев) хронизации с целью коррекции лечения, направленного на предупреждение развития неблагоприятного исхода — хронизации ИКБ.

Перспективное направление современной инновационной медицины — своевременное предсказание варианта течения заболевания. В доступной литературе освещены результаты исследований, свидетельствующие о возможности математического моделирования оптимальной терапии инфекционных нозологий [5], распространения ВИЧ-инфекций [6], эпидемиологического порога различных инфекционных заболеваний [7]. Однако практически отсутствуют работы по прогнозированию исходов инфекционного процесса при ИКБ.

Целью нашего исследования было определить информативные клинико-лабораторные предикторы хронизации инфекционного процесса при ИКБ в острый период заболевания с установлением значения «оптимального порога отсечения» и процентной вероятности исхода.

## Методы

### Дизайн исследования

Исследование проведено методом репрезентативной выборки пациентов с различными клиническими формами острого течения ИКБ.

Работа выполнена в дизайне когортного ретроспективного сравнительного исследования с применением эмпирических методов и последующей математической обработкой результатов.

### Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз хронического течения ИКБ на основании клинико-иммунологического исследования после ранее перенесенных эритемной, безэритемной формы ИКБ и сочетанного течения ИКБ с клещевым энцефалитом;
  - возраст от 18 до 65 лет.
- Критерии исключения:
- наличие в анамнезе синдромосходных соматических заболеваний, способных повлиять на чистоту эксперимента (ревматоидный артрит, дерматологические, онкологические, эндокринные, аутоиммунные заболевания, коллагенозы, гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца и сердечной проводимости);
  - сопутствующие хронические инфекционные болезни (вирусные гепатиты, токсоплазмоз, бруцеллез, ВИЧ-инфекция);
  - беременность и лактация;
  - отказ пациента от участия в исследовании.

### Условия проведения

Все пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича, которая является клинической базой кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

### Продолжительность исследования

Для ретроспективного анализа результатов лабораторных тестов с целью выявления ранних предикторов

хронизации инфекционного процесса отдаленные результаты учитывали в течение 2 лет.

### Исходы исследования

В процессе ретроспективного исследования на основании результатов ROC-анализа определены информативные клинико-лабораторные предикторы исходов (выздоровления или хронизации) при различных формах ИКБ и рассчитаны значения их «оптимальных порогов отсечения» (COV), а также процентная вероятность того или иного исхода. Особую значимость исследованию придает возможность использования результатов в острый период болезни для коррекции этиопатогенетической терапии с целью предотвращения неблагоприятного исхода инфекционного процесса.

### Методы регистрации исходов

Диагностика хронического ИКБ основывалась на клинико-anamnestических данных и подтверждалась выявлением специфических антител классов М и G к боррелиям в диагностически значимых титрах методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Рассчитывали лейкоцитарные индексы интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИ по КК) по формуле:

$$\text{ЛИИ по КК} = ((4 \times \text{мц} + 3 \times \text{ю} + 2 \times \text{пя} + \text{ся}) \times (\text{пл} + 1)) / ((\text{э} + 1) \times (\text{лф} + \text{мн})),$$

где мц — миелоциты, ю — юные клетки, пя — палочкоядерные нейтрофилы, ся — сегментоядерные нейтрофилы, пл — плазматические клетки, э — эозинофилы, лф — лимфоциты, мн — моноциты периферической крови.

Для характеристики тонууса вегетативной нервной системы определяли индекс Кердо по формуле:

$$\text{Индекс Кердо} = (1 - d/p) \times 100,$$

где d — диастолическое артериальное давление, p — частота сердечных сокращений.

Учитывали индекс стресса, определяемый по формуле:

$$\text{Индекс стресса} = \text{лф} / \text{ся},$$

где лф — лимфоциты, ся — сегментоядерные нейтрофилы.

Определение биохимических показателей острой фазы воспаления осуществляли на биохимическом анализаторе Hitachi-912 (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием адаптированных методик. Концентрацию С-реактивного белка определяли при помощи латекс-теста, сиаловых кислот и серомукоида (Сиалотест-100, НПЦ «Эко-Сервис», Россия).

Содержание цитокинов (интерлейкинов, ИЛ, 1β, 4, 8 и фактора некроза опухоли, ФНО, α) в сыворотке крови устанавливали методом иммуноферментного анализа с применением реагентов моноклональных антител ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Согласно инструкциям к наборам реагентов для определения уровня исследуемых цитокинов, референсными значениями считали: для ИЛ 1β — до 5 пг/мл, для ИЛ 4 — до 6 пг/мл, для ИЛ 8 — до 62 пг/мл, для ФНО α — до 8,21 пг/мл.

Изучали показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звена иммунной системы. Абсолютное число лимфоцитов (АКЛ) рассчитывали по формуле:

$$\text{АКЛ} = L \times \text{лф} \times 10,$$

где L — лейкоциты периферической крови, лф — лимфоциты периферической крови.

Содержание CD3+, CD4+, CD8+ определяли методом непрямой флуоресценции с моноклональными антителами на люминесцентном микроскопе «Люмам И-1» (ОАО «ЛОМО», Россия). Использовали моноклональные антитела, производимые ЗАО «Сорбент» (Россия).

Абсолютное число CD3+-клеток определяли по формуле:

$$\text{Абс. CD3+} = (\text{АКЛ} \times \text{CD3} + \%) / 100\%.$$

Также рассчитывали соотношение CD4+/CD8+.

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали с помощью латекс-теста с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Число фагоцитирующих нейтрофилов (ЧФН) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЧФН} = (\text{L} \times \text{ФИ} \times \text{ся}) / 10,$$

где L — лейкоциты, ФИ — фагоцитарный индекс, ся — сегментоядерные нейтрофилы периферической крови.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (общих IgM и IgG) исследовали методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini и соавт. [8].

Все лабораторные обследования проводили в острую фазу инфекционного процесса дважды: в период разгара заболевания и в период ранней реконвалесценции — через 18–25 сут.

### Этическая экспертиза

Согласно нормам Хельсинкской декларации (2000), проведена этическая экспертиза Локальным этическим комитетом при КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, и получено положительное решение на проведение исследования: «Настоящее исследование не противоречит этическим нормам, выполнено с информированного согласия пациентов, направлено на улучшение прогноза исходов острого ИКБ. Права пациентов на самоопределение и конфиденциальность персональных данных соблюдены в полном объеме. Медицинские исследования безопасны, эффективны, своевременны, основываются на современных научных принципах, глубоком знании клинико-патогенетических аспектов ИКБ и результатов исследований, проведенных в полном объеме» (протокол № 51/2013 от 28.10.2013 г.).

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описательные статистики для количественных, нормально распределенных данных (W-критерий Шапиро–Уилка) представлены в виде средней и ошибки средней ( $M \pm m$ ); для качественных признаков — абсолютными значениями и процентными долями. Сравнение групп проводили с использованием критерия  $\chi^2$ .

Для получения точных результатов прогноза значения показателей должны максимально различаться между собой при различных формах заболевания. Фактически они должны максимально соответствовать так называемой бинарной классификации данных: при каждой из форм заболевания показатели принимают значения в интервалах, не налегающих друг на друга. Для определения возможности использования показателей в качестве бинарных классификаторов использовали методики ROC-анализа (receiver operating characteristic), который позволяет оценивать характеристики показателей в координатах «чувствительность–специфичность» и сравнивать между собой информативность показателей.

Важнейшей характеристикой при оценке качества прогноза является значение AUC (area under curve — величина площади под кривой, колеблется в пределах 0–1), которое соответствует доли площади под кривой на графике показателя в координатах чувствительности и специфичности. Среди всех клинико-лабораторных показателей был выполнен поиск наиболее информативных

предикторов прогнозирования исхода заболевания. Детально рассмотрены показатели со «средним» (AUC >0,6), «хорошим» (AUC >0,7), «очень хорошим» (AUC >0,8) и «отличным» качеством прогнозирования (AUC >0,9).

При проведении ROC-анализа были рассчитаны значения оптимальных порогов отсечения (cut-off value, COV) с учетом значений чувствительности и специфичности, которые соответствуют оптимальным границам между интервалами показателей, позволяющих снизить до минимально возможного уровня сумму вероятностей ошибок прогнозирования для одного и для другого (условно называемых «положительным» и «отрицательным») варианта прогноза.

## Результаты

### Участники исследования

За период 2007–2012 гг. выполнено клинико-лабораторное обследование 581 пациента с различными клиническими формами острого течения ИКБ, из них 113 (19,4%) пациентов с эритемной формой ИКБ, 242 (41,6%) — с безэритемной формой ИКБ, 226 (39,0%) — с сочетанным с клещевым энцефалитом течением ИКБ. 420 (72,3%) пациентов выздоровели; формирование хронического течения ИКБ было зарегистрировано у 161 (27,7%). Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных показателей, регистрируемых в острую фазу заболевания, у 161 пациента с хроническим течением ИКБ (48,4% мужчин и 51,6% женщин, средний возраст  $45,0 \pm 0,9$  года). Первую группу составили 16 (10,0%) пациентов, у которых формирование хронического ИКБ наблюдалось после перенесенной эритемной формы заболевания. Во вторую группу вошли 77 (47,8%) пациентов с хроническим ИКБ после перенесенной безэритемной формы заболевания. Третья группа представлена 68 (42,2%) пациентами с хроническим боррелиозом после перенесенной микст-инфекции (ИКБ с клещевым энцефалитом). Для контроля были сформированы 3 группы здоровых лиц-реконвалесцентов с соответствующими клиническими формами ИКБ. Контрольные и исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ( $F = 1,538$ ;  $p > 0,1$ ) и полу ( $\chi^2 = 6,822$ ;  $p > 0,1$ ).

### Основные результаты исследования

В период разгара эритемной формы ИКБ «хорошее» качество прогноза исходов заболевания имели значения следующих показателей: серомукоида (AUC = 0,73), сиаловых кислот (AUC = 0,72),  $\beta$ - (AUC = 0,74) и  $\gamma$ -глобулинов (AUC = 0,80) сыворотки крови, а также значения CD4+ (AUC = 0,71) и соотношения CD4+/CD8+ (AUC = 0,80). Вероятность выздоровления при концентрации серомукоида выше 0,34 г/л составила  $92,98 \pm 0,11\%$ , сиаловых кислот выше 214,28 г/л —  $96,61 \pm 0,06\%$ ,  $\gamma$ -глобулинов выше 15,12% —  $94,25 \pm 0,06\%$ , CD4+ выше 22,93% —  $91,36 \pm 0,10\%$ , соотношения CD4+/CD8+ выше 1,07 —  $93,59 \pm 0,08\%$ . При значениях этих показателей ниже COV формирование хронического инфекционного процесса возможно с низкой вероятностью; выздоровление можно прогнозировать по содержанию C-реактивного белка с вероятностью  $78,57 \pm 0,30\%$ , сиаловых кислот —  $74,07 \pm 0,36\%$ ,  $\gamma$ -глобулинов —  $57,69 \pm 0,05\%$ , CD4+ —  $71,87 \pm 0,63\%$ , CD4+/CD8+ —  $68,57 \pm 0,62\%$  (табл. 1).

Таким образом, для значений перечисленных показателей ниже COV наименее информативны прогнозы с учетом  $\gamma$ -глобулинов и соотношения CD4+/CD8+, поскольку они не позволяют однозначно прогнозировать

исход заболевания. Уровень β-глобулинов сыворотки крови более 9,47% являлся предиктором хронизации заболевания с долей вероятности 27,45±0,39%, менее этого значения — прогностическим критерием выздоровления в 96,77±0,05% случаев, что также свидетельствует об уверенном прогнозировании только при выполнении второго условия.

Показатели индекса Кердо, альбуминов, α<sub>1</sub>-глобулинов, CD3+ абс., CD3+, CD4+ абс., IgM, ИЛ 1β, ИЛ 4, ИЛ 8, ФНО α, согласно значениям AUC, имели среднее качество прогнозирования (см. табл. 1).

Наиболее чувствительными и информативными прогностическими предикторами хронизации оказались клинико-лабораторные показатели в период реконвалесценции эритемной формы заболевания (табл. 2).

Отличное качество прогнозирования определено для показателей сиаловых кислот, α<sub>2</sub>-глобулинов и ИЛ 8 (AUC = 0,94, 0,99 и 1,00, соответственно). Вероятность хронизации инфекционного процесса составила 62,50±0,98% при содержании сиаловых кислот выше 205,1 г/л, 69,57±0,92% — при уровне α<sub>2</sub>-глобулинов свыше 8,15 г/л. При анализе качества прогнозирования исхода эритемной формы ИКБ в период реконвалесценции по уровню ИЛ 8 получены значения AUC = 1,00 (отличное качество). Это является статистическим отражением полного разделения интервалов показателей, относящихся к случаям с различными исходами заболевания. Абсолютная (100%) вероятность хронизации установлена при концентрации ИЛ 8 свыше 107,89 пг/мл, при более низком уровне — абсолютная (100,0%) вероятность выздоровления.

С практической точки зрения, отсутствие пересечения массивов данных пациентов с благоприятным прогнозом и данных пациентов с хроническим течением заболевания означает возможность для практического врача установить однозначный прогноз и своевременно скорректировать тактику диагностических и лечебных мероприятий.

Значения AUC для показателей «С-реактивный белок», «серомукоид», «α<sub>2</sub>- и γ-глобулины», «ЧФН» и «ФИ» свидетельствуют об «очень хорошем» (0,8 ≤ AUC < 0,9) качестве прогноза исхода заболевания.

Установлено, что, чем ниже показатели С-реактивного белка (COV = 6,11 у.е.), серомукоида (COV = 0,32 г/л), α<sub>2</sub>-глобулинов (COV = 7,56 %) и чем выше значения γ-глобулинов (COV = 18,45 %), ЧФН (COV = 1496,86) и ФИ (COV = 36,35 %), тем с большей долей вероятности можно прогнозировать благоприятное течение заболевания, т.е. выздоровление (см. табл. 2).

Значения ЛИИ по КК, содержания альбуминов сыворотки крови, CD8+-клеток, ИЛ 1β и ФНО α для прогнозирования исходов заболевания имели «хорошее», а АКЛ, CD4+, CD8+ и IgM — «среднее» качество прогноза (см. табл. 2).

Таким образом, наиболее чувствительные и специфичные предикторы прогноза исходов эритемной формы ИКБ имели место в период реконвалесценции заболевания, что свидетельствует о том, что на момент первого обследования прогноз исхода эритемной формы ИКБ был в меньшей степени predetermined. Актуальным следствием этого является возможность коррекции механизмов иммунопатогенеза в ранние сроки заболевания с

**Таблица 1.** Чувствительность и специфичность клинико-лабораторных предикторов исходов эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза в период разгара заболевания

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
Серомукоид, г/л	0,73 / Хорошее	0,34	Выздоровление	92,98±0,11	Хронизация	21,43±0,30
Сиаловые кислоты, г/л	0,72 / Хорошее	214,28	Выздоровление	96,61±0,06	Хронизация	25,93±0,36
β-Глобулины, %	0,74/ Хорошее	9,47	Хронизация	27,45±0,39	Выздоровление	96,77±0,05
γ-Глобулины, %	0,80 / Хорошее	15,12	Выздоровление	94,25±0,06	Хронизация	42,31±0,94
CD4+, %	0,71 / Хорошее	22,93	Выздоровление	91,36±0,10	Хронизация	28,13±0,63
CD4+/CD8+	0,80 / Хорошее	1,07	Выздоровление	93,59±0,08	Хронизация	31,43±0,62
Индекс Кердо	0,68 / Среднее	-1,82	Выздоровление	93,94±0,09	Хронизация	25,53±0,40
Альбумины, %	0,67 / Среднее	62,45	Хронизация	22,50±0,44	Выздоровление	90,41±0,12
α <sub>1</sub> -Глобулины, %	0,67 / Среднее	5,83	Выздоровление	91,84±0,15	Хронизация	18,75±0,24
CD3+, абс.	0,62 / Среднее	626,59	Выздоровление	89,47±0,17	Хронизация	17,86±0,26
CD3+, %	0,65 / Среднее	23,72	Выздоровление	88,57±0,10	Хронизация	50,00±3,13
CD4+, абс.	0,67 / Среднее	422,08	Выздоровление	91,84±0,15	Хронизация	18,75±0,24
IgM, г/л	0,69 / Среднее	0,92	Выздоровление	88,51±0,12	Хронизация	23,08±0,68
ИЛ 1β, пг/мл	0,63 / Среднее	680,14	Хронизация	21,43±0,40	Выздоровление	90,14±0,13
ИЛ 4, пг/мл	0,68 / Среднее	71,35	Хронизация	25,00±0,47	Выздоровление	91,78±0,10
ИЛ 8, пг/мл	0,69 / Среднее	96,55	Хронизация	24,44±0,41	Выздоровление	92,65±0,10
ФНО α, пг/мл	0,60 / Среднее	44,08	Выздоровление	92,06±0,12	Хронизация	22,00±0,34

Примечание (здесь и в табл. 2–5). AUC (area under curve) — значение площади под кривой (колеблется в пределах 0–1); COV (cut-off value) — значение «оптимального порога отсечения».

**Таблица 2.** Чувствительность и специфичность клинико-лабораторных предикторов исходов эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза в период реконвалесценции

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
Сиаловые кислоты, г/л	0,94 / Отличное	205,10	Хронизация	62,50±0,98	Выздоровление	98,88±0,01
α <sub>2</sub> -Глобулины, %	0,99 / Отличное	8,15	Хронизация	69,57±0,92	Выздоровление	100,00±0,00
ИЛ 8, пг/мл	1,00 / Отличное	107,89	Хронизация	100,00±0,00	Выздоровление	100,00±0,00
С-реактивный белок, у.е.	0,87 / Очень хорошее	6,11	Хронизация	44,44±0,91	Выздоровление	95,35±0,05
Серомукоид, г/л	0,87 / Очень хорошее	0,32	Хронизация	56,52±1,07	Выздоровление	96,67±0,04
α <sub>1</sub> -Глобулины, %	0,88 / Очень хорошее	7,56	Хронизация	58,82±1,42	Выздоровление	93,75±0,06
γ-Глобулины, %	0,87 / Очень хорошее	18,45	Выздоровление	96,83±0,05	Хронизация	28,00±0,40
ЧФН, мкл <sup>-1</sup>	0,81 / Очень хорошее	1496,86	Выздоровление	94,52±0,07	Хронизация	30,00±0,53
ФИ, %	0,85 / Очень хорошее	36,35	Выздоровление	100,00±0,00	Хронизация	35,56±0,51
ЛИИ по КК	0,73 / Хорошее	0,81	Выздоровление	94,64±0,09	Хронизация	22,81±0,31
Альбумины, %	0,77 / Хорошее	57,50	Выздоровление	94,37±0,07	Хронизация	28,57±0,49
CD8+, абс.	0,72 / Хорошее	490,54	Выздоровление	95,31±0,07	Хронизация	26,53±0,40
ИЛ 1β, пг/мл	0,76 / Хорошее	621,59	Хронизация	28,21±0,52	Выздоровление	93,24±0,09
ФНО α, пг/мл	0,70 / Хорошее	38,79	Выздоровление	93,75±0,12	Хронизация	20,00±0,25
АКЛ, мкл <sup>-1</sup>	0,66 / Среднее	1524,39	Выздоровление	91,89±0,10	Хронизация	25,64±0,49
CD4+, абс.	0,67 / Среднее	558,21	Выздоровление	90,14±0,13	Хронизация	21,43±0,40
CD8+, %	0,63 / Среднее	30,75	Выздоровление	93,33±0,10	Хронизация	22,64±0,33
IgM, г/л	0,62 / Среднее	1,29	Хронизация	19,44±0,22	Выздоровление	95,12±0,11

*Примечание.* ЧФН — число фагоцитирующих нейтрофилов, ФИ — фагоцитарный индекс, ЛИИ по КК — лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу, АКЛ — абсолютное число лимфоцитов.

целью формирования у пациента адекватного иммунного ответа и выздоровления.

Прогнозирование исходов инфекционного процесса весьма затруднительно в клинической ситуации, когда форма заболевания (в нашем случае — безэритемная форма ИКБ или микст-инфекция ИКБ с клещевым энцефалитом) не верифицирована. В связи с этим приобретает актуальность исследование прогностических характеристик клинико-лабораторных показателей в общей группе пациентов с безэритемной формой ИКБ и микст-инфекцией ИКБ с клещевым энцефалитом до момента верификации клинической формы заболевания. Основой для подобного исследования может служить предположение о существовании общих механизмов патогенеза, ассоциированных с

исходом заболевания — формированием адекватного иммунного ответа и выздоровлением, либо общими для двух форм заболевания дефектами механизмов иммунной защиты, приводящими к хронизации инфекционного процесса. Однако нужно дополнительно подчеркнуть, что подобное исследование в смешанной группе пациентов является вынужденным и продиктовано существованием объективных трудностей дифференциальной диагностики клинических форм заболевания, а результаты подобного исследования представляют собой, прежде всего, практическую ценность.

С использованием методов ROC-анализа определены единичные показатели, информативные для прогноза исхода безэритемной формы ИКБ и сочетанного течения с клещевым энцефалитом (табл. 3).

**Таблица 3.** Чувствительность и специфичность лабораторных предикторов исходов безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и сочетанного его течения с клещевым энцефалитом

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
<i>В период разгара заболевания</i>						
IgM, г/л	0,81 / Очень хорошее	2,38	Хронизация	57,06±0,14	Выздоровление	84,88±0,04
IgG, г/л	0,74 / Хорошее	4,79	Выздоровление	80,75±0,04	Хронизация	100,00±0,00
<i>В период ранней реконвалесценции</i>						
ИЛ 8, пг/мл	0,77 / Хорошее	84,96	Хронизация	48,09±0,11	Выздоровление	86,27±0,05

В период разгара заболевания «очень хорошим» качеством прогноза (AUC =0,81) обладал показатель продукции общих IgM: при значении выше 2,38 г/л вероятность хронизации составила 57,06±0,14%, при более низком уровне можно прогнозировать выздоровление с вероятностью 84,88±0,04%. При уровне продукции общих IgG ниже 4,79 г/л определена абсолютная (100,0%) вероятность формирования хронического течения инфекционного процесса, при более высоком значении вероятность выздоровления составила 80,75±0,04%; прогностическое качество показателя оценено как «хорошее» (AUC =0,74).

В период реконвалесценции наиболее информативным прогностическим предиктором служила интенсивность синтеза ИЛ 8 (AUC =0,77; «хорошее» качество прогноза). При содержании ИЛ 8 менее 84,96 пг/мл вероятность выздоровления составила 86,27±0,05%, при более высоком уровне продукции возможна хронизация заболевания с вероятностью 48,09±0,11% (см. табл. 3).

Определен ряд прогностических маркеров для прогноза исхода безэритемной формы ИКБ в период реконвалесценции в случае верифицированного диагноза. «Хорошее» качество прогноза отмечено для показателя ИЛ 8 (AUC =0,77), «среднее» — для значения индекса стресса (AUC =0,66). При значении ИЛ 8 свыше 94,64 пг/мл вероятность формирования хронического течения составляла 54,63±0,23%, ниже этого уровня продукции доля вероятности выздоровления соответствовала 86,57±0,09%. Выздоровление можно прогнозировать при значении индекса стресса ниже 0,65 с вероятностью 71,61±0,13%, формирование хронического течения заболевания — при более высоком его уровне с вероятностью 37,93±0,27% (табл. 4).

Для прогноза исходов микст-инфекции ИКБ с клещевым энцефалитом чувствительны и специфичны были показатели ИЛ 8 (AUC =0,78, «хорошее» качество прогноза) и С-реактивного белка (AUC =0,61, «среднее» качество прогноза). При уровне продукции ИЛ 8 ниже 84,96 пг/мл вероятность выздоровления составила 85,71±0,09%, при более высоком уровне вероятность перехода заболевания в хроническую форму оказалась равна 52,69±0,27%. Со сравнительно высокой вероятностью (70,59±0,24%) можно прогнозировать выздоровление при содержании С-реактивного белка в сыворотке крови ниже 0,22 у.е., с

низкой вероятностью (37,93±0,27%) возможна хронизация ИКБ при более высоком значении этого показателя (табл. 5).

### Обсуждение

Хроническое течение ИКБ обусловлено длительной персистенцией и диссеминацией боррелий в организме человека [9, 10]. При этом отсроченная и слабовыраженная боррелиемия является причиной замедленного формирования иммунного ответа, а возможность персистенции возбудителя приводит к развитию аутоиммунных реакций. Эти особенности взаимодействия боррелий и организма пациента лежат в основе хронизации инфекции [11].

Приоритетное направление практического здравоохранения — предупреждение формирования хронического течения ИКБ. До настоящего времени исследования в области прогнозирования хронического течения ИКБ ограничивались определением специфических антител и специфических и неспецифических иммунных комплексов в остром периоде заболевания у детей [12].

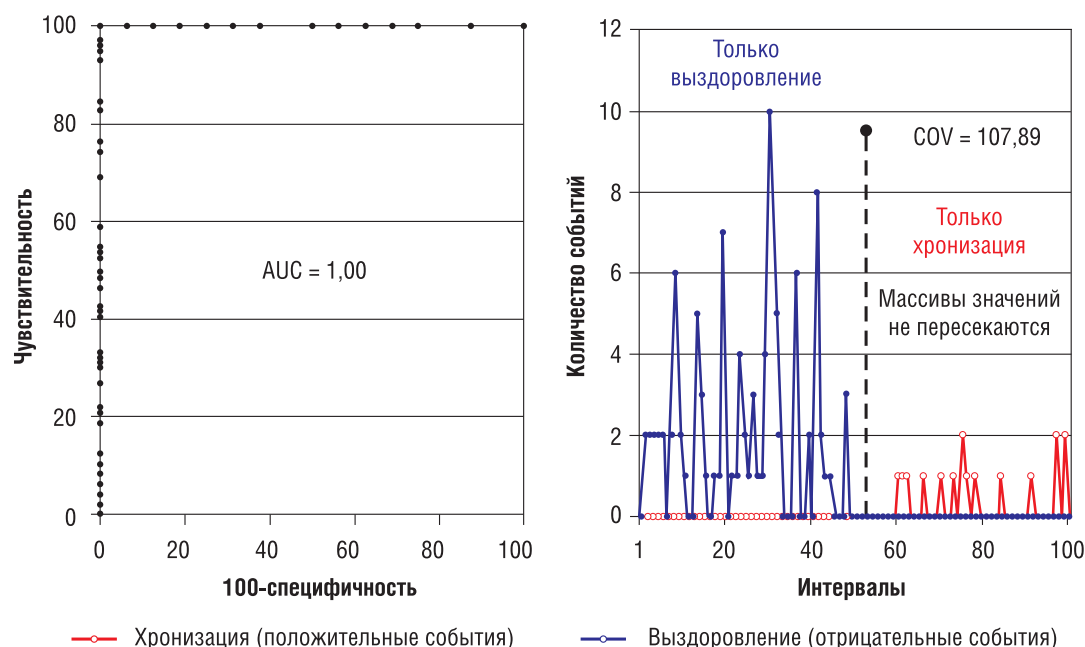
Результаты настоящего исследования демонстрируют возможность раннего прогноза исходов различных клинических форм острого ИКБ на основе определения «оптимальных пороговых значений» клинико-лабораторных показателей, включая параметры иммунного и цитокинового статуса. В ходе исследования установлен общий для всех форм ИКБ и патогенетически значимый предиктор хронизации инфекционного процесса — ИЛ 8: при его повышенной продукции с большой вероятностью следует прогнозировать в дальнейшем развитие хронического течения заболевания. Наиболее информативным уровнем ИЛ 8 оказался для прогноза хронизации эритемной формы ИКБ в период ранней реконвалесценции, когда с абсолютной (100,0%) вероятностью можно прогнозировать хронизацию заболевания при уровне его более 107,89 пг/мл и выздоровление при более низком его значении (рис.). Вероятно, это объясняется тем, что продукция ИЛ 8, являющегося важнейшим провоспалительным хемокином, отражает интенсивность воспалительных реакций и хематтракцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления [13]. Соответственно, высокий уровень продукции

**Таблица 4.** Чувствительность и специфичность клинико-лабораторных предикторов для прогноза исходов безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза в период реконвалесценции

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
ИЛ 8, пг/мл	0,77 / Хорошее	94,64	Хронизация	54,63±0,23	Выздоровление	86,57±0,09
Индекс стресса	0,61 / Среднее	4,79	Хронизация	37,93±0,27	Выздоровление	71,61±0,13

**Таблица 5.** Чувствительность и специфичность лабораторных предикторов для прогноза исходов сочетанного течения иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в период реконвалесценции

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
ИЛ 8, пг/мл	0,78 / Хорошее	84,96	Хронизация	52,69±0,27	Выздоровление	85,71±0,09
С-реактивный белок, у.е.	0,61 / Среднее	0,22	Хронизация	30,50±0,15	Выздоровление	70,59±0,24



**Рис.** Информативность интерлейкина 8 как показателя для прогноза исходов клинических форм иксодовых клещевых боррелиозов в период ранней реконвалесценции.

384

ИЛ 8 косвенно свидетельствует о пролонгировании патологического процесса.

Проведенные исследования подтверждают справедливость использования ранее известных механизмов регуляции иммунных реакций применительно к патогенезу ИКБ [14, 15]. Также необходимо отметить, что в связи с клиническим характером работы были исследованы показатели, свойства которых детально описаны, а методики определения доступны для практического применения в клиническом здравоохранении. Тот факт, что ассоциированный с регуляцией процессов хемотракции уровень продукции ИЛ 8 показал высокую прогностическую информативность, заставляет уделять более пристальное внимание внедрению в клиническую практику исследований продукции других молекул семейства ИЛ 8 и факторов хемотракции, а также методик оценки хемотаксиса, как в качестве отдельных характеристик, так и в комплексе с другими показателями иммунной системы [13, 14, 16]. Доказанная в исследовании возможность раннего прогнозирования подтверждает гипотезу о клинико-иммунологических параллелях в патогенезе различных форм ИКБ. Актуальность применения полученных результатов для клинической медицины подчеркивает тот факт, что прогностическая информативность показа-

телей не является постоянной и изменяется в динамике заболевания. Это открывает возможности для коррекции механизмов иммунопатогенеза уже в ранние сроки заболевания с целью формирования у пациентов адекватного иммунного ответа и последующего выздоровления.

### Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о возможности прогнозирования исходов инфекционного процесса с использованием клинико-лабораторных индикаторов при различных клинических формах иксодовых клещевых боррелиозов уже в период манифестации, что расширяет возможности своевременной коррекции лечебной тактики с целью предотвращения хронизации инфекционного процесса.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

- Eriksson P., Schröder M.T., Niiranen K., Nevanlinna A., Panellius J., Ranki A. The many faces of solitary and multiple Erythema Migrans. *Acta Derm. Venereol.* 2013; 93 (6): 693–700.
- Santino I., Longobardi V. Clinical and serological features of patients with suspected Lyme borreliosis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011; 24 (3): 797–801.
- Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012; 379 (9814): 461–473.
- Lantos P.M. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Exp. Rev. Anti-Infect. Ther.* 2011; 9 (7): 787–797.
- Луговская Ю.П. Математическое моделирование оптимальных процессов лечения инфекционных заболеваний. Автореф. дис.... канд. физ.-мат. наук. Самара. 2009. 18 с.
- Носова Е.А. Анализ и математическое моделирование распространения ВИЧ-инфекции. Автореф. дис.... канд. физ.-мат. наук. М. 2013. 16 с.
- Утакаева И.Х. Математические модели инфекционной динамики на основе предфрактальных графов. Автореф. дис.... канд. физ.-мат. наук. Ставрополь. 2011. 20 с.
- Manchini G., Carbonara A.O., Heremas J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion. *Immunochemistry.* 1965; 2 (3): 235–254.
- Miklossy J. Chronic or late lyme neuroborreliosis: analysis of evidence compared to chronic or late neurosyphilis. *Open Neurol. J.* 2012; 6: 146–157.

10. Ljóstad U., Mygland A. Chronic Lyme; diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2013; 196: 38–47.
11. Бикетов С.Ф., Фирсова В.В., Любимов И.И. Особенности этиологии и иммунопатогенеза иксодовых клещевых боррелиозов. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2009; 3 (101): 44–49.
12. Аксёнов О.А., Иванова Г.П., Сорокина М.Н., Мурина Е.А. Способ прогнозирования развития хронического течения клещевого системного боррелиоза у детей. Заявка на патент № 2140644 от 19.05.1998 г. Оpubл. 27.10.1999 г.
13. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. М.: *Медицинская литература.* 2009. 464 с.
14. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии.* 2012; 4 (2): 5–14.
15. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-патогенетическая характеристика хронического иксодового клещевого боррелиоза с поражением опорно-двигательного аппарата. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014; 86 (2): 62–67.
16. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: *Фолиант.* 2008. 552 с.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Миноранская Наталья Сергеевна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
**Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 246-93-75, **e-mail:** bacinf@mail.ru

**Сарап Павел Владимирович**, доктор медицинских наук, врач-иммунолог, заведующий отделением переливания крови Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича  
**Адрес:** 660062, Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, **тел.:** +7 (391) 246-94-22, **e-mail:** mssgbox@mail.ru

**Андропова Наталья Владимировна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
**Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 246-93-75, **e-mail:** andronat@mail.ru

**Миноранская Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
**Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 246-93-75, **e-mail:** elen\_minor@mail.ru