

# Комплексный подход к прогнозированию клещевых нейроинфекций

Субботин А.В.<sup>1</sup>, Семёнов В.А.<sup>1</sup>, Торшин И.Ю.<sup>2, 3</sup>, Громова О.А.<sup>3</sup>,  
Фёдорова Е.В.<sup>1</sup>, Башев Н.Н.<sup>4</sup>

## Complex method of the prognosis of tick-borne neuroinfections

Subbotin A.V., Semyonov V.A., Torshin I.Yu., Gromova O.A.,  
Fedorova Ye.V., Bashev N.N.

<sup>1</sup> Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

<sup>2</sup> Лаборатория вычислительной и системной биологии Вычислительного центра РАН

<sup>3</sup> Российский сотрудничающий центр Института микроразнообразия ЮНЕСКО

<sup>4</sup> Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово

© Субботин А.В., Семёнов В.А., Торшин И.Ю. и др.

В данной работе предлагается метод прогнозирования развития тяжелого течения очаговых форм клещевого энцефалита с помощью диагностической таблицы. Метод основан на оценке у больных синдрома эндогенной интоксикации с применением иммунологических и биохимических исследований, а также оценке клинических проявлений. Предлагается дополнение метода данными по генотипированию гена *OAS1*, кодирующего олигонуклеотидсинтетазу, необходимую для иммунного ответа на РНК-вирусы. Генотип *OAS1* является важным фактором риска, так как различия в каталитической активности изоферментов *OAS1* приводят к различиям в восприимчивости к вирусу клещевого энцефалита.

Here, we propose a method of forecasting the development of the heavy forms of the tick-borne encephalitis using diagnostic tables. The method is based on evaluation of the patients with syndrome of endogenous intoxication using immunological and biochemical data along with evaluation of the clinical manifestations. We also propose an advanced form of the method that includes data based on the genotype of *OAS1* — the gene, coding oligonucleotidesynthetase needed for immune response to RNA viruses. *OAS1* genotype is an important risk factor since the differences in catalytic activity of *OAS1* isoenzymes result in different susceptibility to the virus of the tick-borne encephalitis.

## Введение

Прогнозирование склонности к развитию нейроинфекции и выявление лиц, склонных к неблагоприятному течению заболевания, является очень актуальным. Комплексное использование прогностических методик позволяет более эффективно осуществлять профилактические и лечебные мероприятия.

Уникальным способом прогнозирования предрасположенности человека к клещевым нейроинфекциям, возможного течения заболевания служит определение генотипа гена *OAS1*, кодирующего олигонуклеотидсинтетазу, необходимую для иммунного ответа на РНК-вирусы.

Возможность прогнозирования тяжести течения развившейся клещевой нейроинфекции обусловлена наличием у больных в первые дни болезни схожих клинических признаков. Данные клинические симптомы проявляются инфекционным синдромом, менингеальными и очаговыми неврологическими расстройствами, и лишь к 5–10-му дню болезни развивается симптомокомплекс нарушения витальных функций. У большинства больных манифестация симптоматики неблагоприятного течения происходит на 5–6-й день болезни.

## Материал и методы

Проведен анализ данных 106 случаев заболевания клещевыми нейроинфекциями с тяжелым течением в остром периоде заболевания (2-я группа), 104 случая заболевания с легким и среднетяжелым течением (1-я группа). Принимались во внимание признаки заболевания, имевшиеся у больных в первые 4 дня острого периода болезни. Рассматривались следующие признаки: пол больного; возраст с доверительным интервалом в 10 лет; наличие заболеваний внутренних органов в анамнезе; наличие в анамнезе заболеваний и травм ЦНС; наличие прививки от вируса клещевого энцефалита (вакцинация в течение ближайших 3 лет); длительность инкубационного периода заболевания; наличие транспортировки больного в остром периоде болезни из стационара в стационар; уровень лихорадки. Подвергнуты последовательному статистическому анализу [3] такие клинические проявления клещевых нейроинфекций, как степень выраженности центральных парезов конечностей по Б.С. Агте [1]: отсутствие парезов, парез 1–2 балла – легкий парез, 3 балла – умеренно выраженный парез, 4 балла – плегия; выраженность периферических парезов по тем же градациям; степень выраженности угнетения сознания (сознание не нарушено, оглушение, сопор, кома); степень выраженности изменения сознания (нарушений нет, психомоторное возбуждение, делирий); наличие эпилептического синдрома (однократный пароксизм, серийные пароксизмы, эпилептический статус); наличие нарушений функции внешнего дыхания (нет нарушений, гипервентиляция – тахипноэ 30 и более дыханий в минуту), патологические типы дыхания с изменением по частоте и амплитуде; выраженность бульбарного синдрома (отсутствие, легкие проявления – дисфония, умеренные проявления – дисфония и дисфагия, максимальные проявления – афония и афагия). Анализировались данные дополнительных исследований: группа крови; плеоцитоз в цереброспинальной жидкости; лейкоцитарный индекс интоксикации с доверительным интервалом 1,5; люциферазный индекс интоксикации; наличие фибрин-мономерных комплексов в крови; абсолютное число и процентное соотношение Т- и В-лимфоцитов крови,

индекс Т4–Т8; уровень комплемента и циркулирующих иммунных комплексов; уровень специфических иммуноглобулинов класса М и G к вирусу КЭ в крови. Статистическая обработка материала проводилась по методу последовательного анализа.

## Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам последовательного анализа [2], выявлены следующие критерии, прогнозирующие возможность летального исхода у больного клещевой нейроинфекцией [4]: длительность инкубационного периода заболевания, выраженность центральных парезов конечностей, степень угнетения сознания, наличие бульбарного синдрома и нарушений дыхания, показатели лейкоцитарного индекса интоксикации, процентного соотношения В-лимфоцитов и фибрин-мономерных комплексов в крови, титр специфических иммуноглобулинов G к вирусу клещевого энцефалита.

Выбранные указанным способом признаки пригодны для прогнозирования неблагоприятного течения клещевых нейроинфекций в остром периоде заболевания (первые 4 дня болезни).

Специфичность, чувствительность и точность прогноза тяжести течения заболевания достаточно высокая.

По данным проведенных исследований составлена диагностическая таблица.

Диагностическая таблица прогнозирования неблагоприятного течения клещевых инфекционных заболеваний с поражением ЦНС

Признак	Величина признака	Диагностический коэффициент
Длительность инкубационного периода	1 день	+1
	2–6 дней	0
	7–14 дней	+1
	15–30 дней	0
	31 день и более	-5
Выраженность центральных парезов конечностей	Отсутствуют	+1
	1–2 балла	-1
	3 балла	-2
	4 балла	-1
Нарушение дыхания	Отсутствует	2
	Имеется	-3
Бульбарный синдром	Отсутствует	+2
	Легко выражен	-1

Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии»

	Выражен умеренно	-6
	Резко выражен	-8
Угнетение сознания	Отсутствует	+2
	Оглушение	0
	Сопор	-3
	Кома	-6
Лейкоцитарный индекс интоксикации	До 3,9	+2
	4,0—9,0	-2
	9,1—12,0	-6
	12,1 и более	-8
Фибрин-мономерные комплексы в крови (этаноловый и проамин-сульфатный тесты)	Отсутствуют	+2
	Имеются	-4
Процентное соотношение В-лимфоцитов крови	4—6	-5
	7—8	-3
	9—11	-2
	12—19	+1
	20—29	+2
	30% и более	+2
Титр $\sigma$ иммуноглобулинов к вирусу КЭ (иммуноферментный анализ)	Отсутствует	0
	1:10—1:40	-3
	1:80, 1:160	-2
	1:320, 1:640	0
	1:1280 и более	+5

Способ применения: найти диагностические коэффициенты, соответствующие обнаруженным у больного градациям признаков, суммировать коэффициенты до получения итоговых сумм. Сумма +7 баллов и более соответствует прогнозу легкого или среднетяжелого течения острого периода клещевой нейроинфекции. Сумма -12 баллов и более указывает на возможность развития неблагоприятного исхода в остром периоде заболевания. В случае получения промежуточных значений сумм диагностических коэффициентов, когда ни один из указанных порогов не достигнут, прогноз неопределенный.

Возможные ошибки прогнозирования: ложная диагностика легкого или среднетяжелого течения заболевания составляет 5%; ложная диагностика неблагоприятного исхода — 20%. Таким образом, точность прогнозирования составляет не менее 75%.

Значительное увеличение в точности прогнозирования может быть достигнуто за счет использования данных по генотипу 2'-5'-олигонуклеотидсинтетазы. Фермент 2'-5'-олигонуклеотидсинтетаза (OAS) — интерферонстимулирующий фермент, важный для антивирусной клеточной защиты. Эти фер-

менты используют двойную переплетенную РНК (ДНК) как кофактор для полимеризации АТФ. Группа трех 2'-5'-олигонуклеотидсинтетаз (OAS<sub>1</sub>, OAS<sub>2</sub>, OAS<sub>3</sub>) расположена на человеческой хромосоме 12. Наименьший ген OAS<sub>1</sub> кодирует по меньшей мере три изоформы 2'-5'-олигонуклеотидсинтетаз: 40, 46, 48 кДа (или p<sub>40</sub>, p<sub>46</sub>, p<sub>48</sub>), которые идентичны в своем начале 346 аминокислот, но различаются С-концами. Недавно обнаружено, что ген OAS<sub>1</sub> у мышей дает отличительную восприимчивость к флавивирусам (семейство *Flaviviridae*, которое включает вирус желтой лихорадки, клещевого энцефалита, лихорадку Денге и ряд других).

Тетрамерное строение белка OAS<sub>1</sub> человека необходимо для каталитической активности фермента. Структурная модель белка p<sub>46</sub> отличается от изоформ p<sub>40</sub>, p<sub>48</sub> своей уникальной, неструктурированной петлей С-терминала. Эта неструктурированная петля предотвращает формирование p<sub>46</sub>-тетрамеров. Неопределенные взаимодействия неструктурированной петли могут частично блокировать доступ к активному участку белка p<sub>46</sub>. Поэтому p<sub>40</sub>- и p<sub>48</sub>-тетрамеры являются каталитически активными, а p<sub>46</sub> практически не обладает каталитической активностью. Таким образом, клетки с изоформами p<sub>40</sub> и p<sub>48</sub> подавляют репликацию вирусной РНК, а p<sub>46</sub> — практически нет. Изучение структурных и функциональных различий OAS<sub>1</sub>-изоформ важно с целью понятия роли различных изоформ в формировании восприимчивости к флавивирусам, в частности к вирусу клещевого энцефалита. Анализ, проведенный I.Yu. Torshin [5], также предоставляет обоснование функциональной значимости сплайсинг-полиморфизма гена OAS<sub>1B</sub>. Последний момент особенно важен, так как именно генотипирование функциональных полиморфизмов имеет наибольшее значение для практической медицины [5].

В настоящее время существует способ прогнозирования развития тяжелого течения очаговых форм клещевого энцефалита, основанный на выявлении у больных синдрома эндогенной интоксикации с применением сложных биохимических исследований. В ряде исследо-

*Субботин А.В., Семёнов В.А., Торшин И.Ю. и др. Комплексный подход к прогнозированию клещевых нейроинфекций*

ваний дана прогностическая оценка некоторых клинических синдромов: эпилептических припадков, психических расстройств, пирексии, бульбарного синдрома, преимущественно нейтрофильного плеоцитоза в цереброспинальной жидкости, повышенного уровня В-лимфоцитов крови, А (II) группы крови [3, 4].

Ниже приведен пример использования диагностической таблицы.

Больной М., история болезни № 3761, диагноз при поступлении: клещевой энцефалит, энцефалитическая форма. В первый день болезни отмечалась высокая лихорадка — до 40 °С, слабость в правой верхней конечности. На 3-й день болезни у больного определялся центральный правосторонний гемипарез в 2 балла, проведенные дополнительные исследования выявили: лейкоцитарный индекс интоксикации 8,6; в крови положительный этаноловый тест; В-лимфоцитов — 11%; титр противоклещевых иммуноглобулинов G составил 1 : 20. На 4-й день развился однократный генерализованный эпилептический припадок с последующим продолжительным сопорозным состоянием, церебральной гипервентиляцией (тахипноэ 34 в минуту). На 5-й день развилось сопорозное состояние сознания, по данным МРТ, у больного имеются признаки поражения продолговатого мозга и шейного отдела спинного мозга. На 6-й день присоединились резко выраженный бульбарный синдром и острая дыхательная недостаточность. Через 10 дней, несмотря на проводившиеся реанимационные мероприятия, наступила смерть больного.

Суммируя диагностические коэффициенты патогномоничных признаков заболевания на 4-й день болезни, получаем: инкубационный период 6 дней (0 баллов); центральный гемипарез (-1 балл); угнетение сознания (-3 балла); нарушение дыхания (-3 балла); отсутствие бульбарного синдрома (+2 балла); лейкоцитарный индекс интоксикации (-2 балла); положительный этаноловый тест (-4 балла); 11% В-лимфоцитов в крови (-2 балла); специфические иммуноглобулины класса G 1 : 20 (-3 балла); получаем в итоге -16 баллов. Таким образом, порог -12

баллов принятия решения о неблагоприятном течении, исходе заболевания у больного М. был достигнут за 2 дня до развития клиники тяжелого течения болезни.

Разработанный способ прогнозирования тяжести течения острого периода клещевых нейроинфекций обладает преимуществами перед другими, так как, обладая достаточно высокой точностью и доступностью в применении, не требует сложных и экономически затратных технологических процессов.

## Выводы

1. Применение диагностических тестов, определяющих процентное соотношение В-лимфоцитов, фибрин-мономерных комплексов и лейкоцитарный индекс интоксикации в крови больных с клещевыми нейроинфекциями, позволяет повысить точность прогнозирования тяжести течения, исходов заболевания до 75%.

2. Разработанный способ прогнозирования тяжести течения, исходов острого периода клещевых нейроинфекций обладает преимуществами перед другими, так как, обладая достаточно высокой точностью и доступностью в применении, не требует сложных и экономически затратных технологических процессов.

3. Выявление признаков, патогномоничных для неблагоприятного течения клещевых нейроинфекций, позволяет осуществлять в ранние сроки лечебные и реанимационные мероприятия и повышает их эффективность.

4. Использование генотипирования позволит направленно проводить профилактические мероприятия у лиц, угрожаемых по развитию клещевых нейроинфекций.

## Литература

1. *Агте Б.С.* Методы исследования в неврологии. Киев: Здоров'я, 1981. 38 с.
2. *Воробьева Н.В., Главатская И.А., Мышкина Р.К., Рысинская Т.К.* Стандарты диагностики и лечения больных клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом // Рос. мед. журн. 2000. № 4. С. 22—24.
3. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа в

**Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии»**

- распознавании патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 294 с.
4. *Природно-очаговые клещевые нейроинфекции Западной Сибири* // В.Н. Дроздов, В.Н. Коваленко, Ю.В. Веселов и др. Кемерово, 1988. 126 с.
5. *Torshin I. Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NY: Nova Biomedical Books, 2007. P. 113—122; 136—145.