

антропогенной нагрузки на окружающую среду / О.В. Сафонова, И.Ф. Сухачёва, О.Н. Исакова // Экология и здоровье человека: матер. XVII Конгресса. Самара, 2012.

4. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Программа ООН по окружающей среде / Под общ. ред. А.А. Каспарова и И.В. Санюцкого. М., 1986. 426 с.

Контактная информация:

Сухачёва Инна Федоровна,  
тел.: 8 (846) 332-26-53,  
e-mail: niigigen@yandex.ru

Contact information:

Sukhacheva Inna,  
phone: 8 (846) 332-26-53,  
e-mail: niigigen@yandex.ru

## ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИСХОДОВ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

*Н.Д. Юшук, И.П. Балмасова, О.Л. Тимченко, Н.Х. Сафиуллина, Л.Н. Стаурина*

## INTEGRAL APPROACH TO THE ESTIMATION OF COMPLICATIONS AND OUTCOMES OF THE INFECTIOUS PROCESSES

*N.D. Yushchuk, I.P. Balmasova, O.L. Timchenko, N.H. Safiullina, L.N. Staurina*

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Продемонстрированы два варианта интегральной оценки показателей: графический – на примере синдрома Гийена-Барре как осложнения многих инфекционных процессов, и при помощи уравнения регрессии – на примере оценки стадий фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. Графический анализ позволил определить антиганглиозидный профиль больных синдромом Гийена-Барре, диагностическая точность которого выше 72 %. Уравнение регрессии для цитокинового профиля больных хроническим гепатитом С позволяет определять стадию фиброзного процесса с чувствительностью 79 %.

**Ключевые слова:** Синдром Гийена-Барре, хронический гепатит С, фиброз печени.

Two versions of the integral estimation of the tests are demonstrated. One of them is graphic variant that based on the example of Guillian-Barre syndrome as the complications of many infectious processes. The second example presents the equation of regression for the definition of liver fibrotic stages in chronic hepatitis C patients. In the first case graphic analysis allows to determine the antiganglioside profile in Guillian-Barre syndrome patients for refinement of the etiological structure of the previous infectious process by the diagnostic accuracy > 72 %. The second variant is intended for determination of cytokines profile in chronic hepatitis C patients as the criteria of liver fibrotic stages with sensitivity 79 %.

**Keywords:** integral estimation, complications and outcomes of infection diseases, Guillian-Barre syndrome, chronic hepatitis C, liver fibrosis stage.

Прогнозирование осложнений и исходов инфекционных процессов – одна из важнейших задач современной инфектологии. Из литературных источников известен оптимальный способ такого прогнозирования, основанный на генетических, иммунологических и молекулярно-биологических методах. Как правило, авторы используют один из них, гораздо реже используется комплексный подход для решения такой важной прогностической задачи. В то же время, наши исследования показали, что самый эффективный прогноз основан не на комплексной, а на интегральной оценке показателей, где для каждого показателя учитывается не только его абсолютное значение, но и вклад в интегральную оценку данных (весовой коэффициент).

В данной работе демонстрируются два варианта такой интегральной оценки: графический и на основе уравнения регрессии. Графический вариант представлен на примере синдрома Гийена-Барре – как осложнения многих инфекционных процессов, а с помощью уравнения регрессии – на примере оценки стадии фиброза печени у больных хроническим гепатитом С.

В патогенезе синдрома Гийена-Барре один из ведущих механизмов связан с явлением антигенной мимикрии определенных микробных возбудителей и выработкой антител к миелин-ассоциированному гликопротеину и ганглиозидам периферических нервных волокон, что в результате приводит к развитию аутоиммунного процес-

са, связанного с нарушением нервно-мышечной передачи сигнала, сопровождающегося развитием постинфекционной демиелинизирующей полиневропатии [5]. Именно поэтому особое диагностическое значение следует придать уровню выработки антител к различным ганглиозидам миелина и миелин-ассоциированному гликопротеину [3]. Однако на практике диагностическая точность таких исследований до сих пор не подтверждена в связи с гетерогенностью получаемых данных [2].

Для решения данной задачи графическим способом определялись 95 %-ные доверительные интервалы уровней антител к ганглиозидам нервных волокон и миелин-ассоциированному гликопротеину методом иммуноферментного анализа. На рис. 1 представлены данные 95 % доверительных интервалов всех тестированных показателей 42 больных, у которых синдром Гийена-Барре развивался после кампилобактерной инфекции с различными вариантами клинических проявлений. Так, у 17 больных синдром развивался после герпесвирусных инфекций различной этиологии, в т. ч. на фоне цитомегаловирусной инфекции или Эпштейн-Барра вирусной инфекции [4]. Среди возбудителей предшествующих инфекционных процессов наибольшие отклонения антиганглиозидных профилей при развитии СГБ вызывали *Campylobacter jejuni* и цитомегаловирусы.

В антиганглиозидных профилях, инициируемых *C. jejuni*, отчетливо преобладают анти-

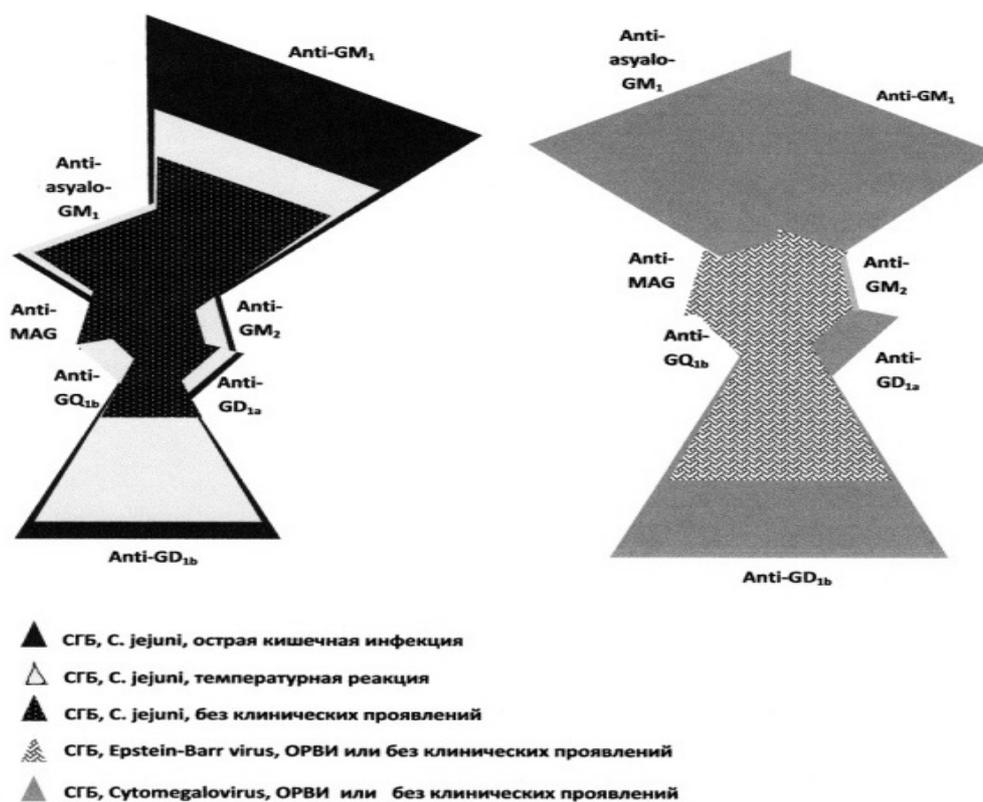


Рис. 1. Антиганглиозидные профили у больных СГБ с различной этиологией и клиническими проявлениями предшествующего инфекционного процесса

тела anti-GM1 и anti-GD1b, уровни которых вместе с количеством anti-asyalo-GM1 демонстрировали довольно четкую зависимость от клинических проявлений инфекционного процесса. Наибольший титр таких антител наблюдался при острой кишечной инфекции, значительно меньший уровень антител – при инфекционном процессе только с температурной реакцией. Самый низкий уровень антиганглиозидов был при отсутствии клинических проявлений, хотя сам факт причастности кампилобактеров к индукции аутоиммунного процесса был установлен.

Антиганглиозидный профиль при герпесвирусных инфекциях был взаимосвязан с видом возбудителя. Так, на фоне повышенного уровня IgM-антител к вирусу Эпштейн-Барр (при их отсутствии в контроле) он включал anti-MAG и anti-GD1b антитела, чем значительно отличался от такового при синдроме Гийена-Барре, спровоцированном *C. jejuni*. Столь же неповторимым был антиганглиозидный профиль при повышенном уровне IgM-антител к цитомегаловирусу. В последнем случае в анализируемый профиль входили anti-asyalo-GM1, anti-GM1, anti-GD1a, anti-GD1b – набор, не повторяющийся в других группах.

Благодаря такому подходу было установлено, что соответствие антиганглиозидного профиля у конкретного больного одному из предложенных графических стандартов на фоне инфекционного процесса установленной этиологии помогает прогнозировать возможность развития у пациента синдрома Гийена-Барре с чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью выше 72 %.

Другой подход, основанный на использовании уравнения регрессии для решения диагностической задачи, был применен при неинвазивном определении стадий фиброза печени 137 больных хроническим гепатитом С на основе их иммунологических данных. Следует учесть, что в развитии фиброзного процесса одна из ведущих ролей принадлежит цитокинам, где особое значение придается соотношению цитокинов профиброзного и противofiброзного действия [1; 4]. Однако, учитывая высокую степень колебания уровней цитокинов в крови больных хроническим гепатитом С, не удается установить жесткие параметры развития той или иной стадии фиброзного процесса в печени на основе содержания отдельных цитокинов.

В связи с этим была предпринята попытка определения критериев развития различных стадий фиброза печени путем оценки цитокинового профиля крови в целом. У всех больных цитокиновый профиль определялся путем иммуноферментного анализа сыворотки/плазмы крови, а для интегральной оценки использовались данные по уровням только тех цитокинов, информативность которых на разных стадиях фиброза печени была доказана статистически. Далее полученные данные подвергались регрессионному анализу. В результате было получено уравнение линейной регрессии следующего вида:

$$5,052 - 0,192 \times [\text{ИФН}\alpha] - 0,06 \times [\text{ИФН}\gamma] + 0,169 \times [\text{ИЛ-10}] + 0,044 \times [\text{ИЛ-12}] - 0,146 \times [\text{ИЛ-13}] - 0,145 \times [\text{ФНО}\alpha] - 0,05 \times [\text{ТФР}\beta],$$

где:

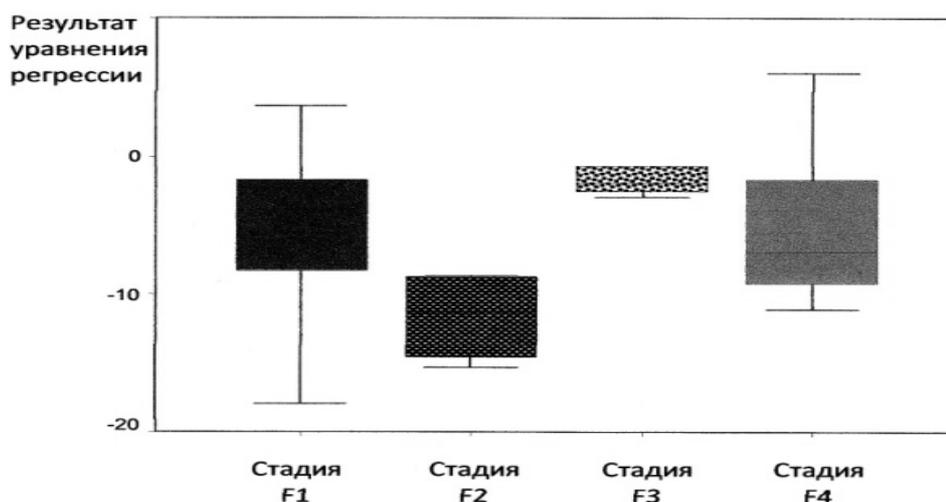


Рис. 2. 95 % доверительные интервалы результатов решения уравнения регрессии для цитокинового профиля больных хроническим гепатитом С на разных стадиях фиброза печени

[ИФНа] – показатель содержания в крови интерферона  $\alpha$  в пг/л;  
 [ИФН $\gamma$ ] – показатель содержания в крови интерферона  $\gamma$  в пг/л;  
 [ИЛ-10] – показатель содержания в крови интерлейкина-10 в пг/л;  
 [ИЛ-12] – показатель содержания в крови интерлейкина-12 в пг/л;  
 [ИЛ-13] – показатель содержания в крови интерлейкина-13 в пг/л;  
 [ФНО $\alpha$ ] – показатель содержания в крови фактора некроза опухолей  $\alpha$  в пг/мл;  
 [ТФР $\beta$ ] – показатель содержания в крови трансформирующего фактора роста  $\beta$  в пг/л.

Такой подход указал диапазоны значений для результатов решения данного уравнения регрессии, позволяющие определять у больного стадию фиброза печени (рис. 2). Предложенное уравнение регрессии с успехом можно использовать для мониторинга больных:

- (1) при результате в интервале от (-8) до (-3) у 89 % больных с установленной при биопсии печени стадии F1 по шкале METAVIR можно определить данную стадию;
- (2) при снижении результата уравнения до (-9)–(-15) в 93 % случаев можно говорить о переходе фиброза печени на стадию F2;
- (3) резкий подъем результатов уравнения регрессии до значений от (-4) до (-1) в 100 % случаев свидетельствует о наступлении у больного стадии предцирротических изменений (F3);
- (4) развитие цирроза печени (F4) сопровождается новым падением результата уравнения регрессии ниже (-3) в 79 % случаев.

Таким образом, исследования показали, что разные варианты интегрального подхода к диагностической и прогностической оценке данных

приводят к значительному росту эффективности проводимых лабораторных исследований и позволяют добиться высокого диагностического результата даже в тех случаях, когда отдельные параметры сделать подобное не позволяют.

*Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы»*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Галимова С.Ф. Надинская М.Ю., Маевская М.В. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени / С.Ф. Галимова, [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. Т. 11. № 4. С. 22–28.
2. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия: современное состояние проблемы диагностики и лечения / И.А. Строков, Л.Т. Ахмеджанова // Неврологический журнал. 2008. № 6. С. 4–12.
3. Hadden R.D. Preceding infection, immune factors, and outcome in Guillain-Barre syndrome / R.D. Hadden, H. Karch, H.P. Hartung [et al.] // Neurology. 2001. Vol. 56. P. 758–765.
4. Holt A.P. Immune interactions in hepatic fibrosis or «Leucocyte-stromal interactions in hepatic fibrosis» / A.P. Holt, M. Salmon [et al.] // Clin. Liver Dis. 2008. Vol. 12. № 4. P. 861–882.
5. Sheikh K.A. Molecular mimicry in Guillain-Barre syndrome / K.A. Sheikh, T.W. Ho [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998. Vol. 845. P. 307–321.

Контактная информация:  
**Сафиуллина** Наиля Ханифовна,  
 тел.: 8 (915) 321-44-13,  
 e-mail: safiullina06@mail.ru

Contact information:  
**Safiullina** Naila,  
 phone: 8 (915) 321-44-13,  
 e-mail: safiullina06@mail.ru

