

Прогностическая модель риска развития очаговых форм клещевого энцефалита

О.Н. Любезнова, Л.В. Караулова, А.Л. Бондаренко, Н.Е. Кушкова

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров

Prognostic risk assessment model for development of focal forms of tick-borne encephalitis

O.N. Lyubeznova, L.V. Karaulova, A.L. Bondarenko, N.E. Kushkova

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kirov, Russia

Аннотация

Клещевой энцефалит (КЭ) – это эндемичное заболевание для многих территорий Российской Федерации. Разработка способа прогнозирования развития очаговых форм заболевания является актуальной. Для построения модели бинарной логистической регрессии использованы данные о наличии или отсутствии в анамнезе факта присасывания клеща, а также иммуногенетические параметры (наличие или отсутствие аллелей гена DRB1 (DRB1*01, 04, 07, 16) 104 пациентов с установленным диагнозом «Клещевой энцефалит». Анализ полученной логит-модели свидетельствует, что достоверно чаще очаговые формы КЭ развиваются у носителей генов DRB1*1, DRB1*4, DRB1*7, DRB1*16. Коэффициент регрессии для признака «Наличие факта присасывания клеща» отрицательный и значимый. Показатель площади фигуры под ROC-кривой составил 74%, что свидетельствует о высокой прогностической значимости модели. Представленная модель поможет специалистам спрогнозировать дальнейшее неблагоприятное течение болезни и назначить своевременное и адекватное обследование и лечение в каждом конкретном случае.

Ключевые слова

Клещевой энцефалит, очаговые формы, логистическая регрессия, ROC-анализ, иммуногенетика.

Клещевой энцефалит (КЭ) – это эндемичное заболевание для многих регионов Европы и Азии. Российская Федерация является основным природным очагом КЭ на территории Евразии [1]. Заболеваемость КЭ в нашей стране составляет от 0,66 до 7,0 на 100 тысяч населения. В отдельные годы в различных регионах заболеваемость может достигать высоких цифр, например, в Кировской области в 2015 году она составила 23,6, в 2022 – 12,0 на 100 тыс. населения при среднелетних показателях 9,4 на 100 тыс. населения.

Summary

Tick-borne encephalitis (TBE) is an endemic disease for many territories of the Russian Federation. The development of a method for predicting the development of focal forms of the disease is relevant. To build a binary logistic regression model, we used data on the presence or absence of a tick bite in the anamnesis, as well as immunogenetic parameters (the presence or absence of alleles of the DRB1 gene (DRB1*01, 04, 07, 16) of 104 patients with an established diagnosis of "Tick-borne encephalitis". Analysis of the resulting logit model shows that the presence of the DRB1*1, DRB1*4, DRB1*7, DRB1*16 genes in the phenotype has a significant impact on the development of focal forms of TBE. The regression coefficient for the "Presence of a tick bite" feature is negative and significant. The area under the ROC curve above 70% indicates the high prognostic significance of the model. The presented model will help specialists predict further unfavorable outcomes of the disease and prescribe timely and adequate examination and treatment in each specific case.

Keywords

Tick-borne encephalitis, focal forms, logistic regression, ROC-analysis, immunogenetics.

В клинической классификации КЭ, которая используется в медицинской практике в России, выделяют три формы: лихорадочную, менингеальную и очаговую. Наиболее тяжёлой формой заболевания, с возможным развитием неблагоприятного исхода, является очаговая. В последние годы многими авторами отмечается рост частоты встречаемости очаговых форм КЭ [2,3]. Поэтому важно разрабатывать способы прогнозирования развития тяжёлых форм КЭ, чтобы своевременно диагностировать заболевание и начать лечение.

Одним из эпидемиологических факторов, которые способствуют развитию тяжёлых очаговых форм КЭ, является неуточнённый путь заражения [2,4,5]. У данных пациентов в анамнезе отсутствует факт присасывания клеща или употребление молока коз или коров. Однако они посещали леса, кладбища, садово-огородные участки или видели ползающего клеща. Данный путь объясняется присасыванием клещей-самцов на непродолжительный период времени, которого, однако, достаточно для передачи вируса КЭ. Риск развития тяжёлых форм повышается из-за позднего обращения за медицинской помощью, так как снижается настороженность к развитию «клещевых» инфекций у самого пациента и медицинского персонала. На ранних сроках заболевания у лиц с неуточнённым путём заражения сложнее проводить дифференциальный диагноз с неврологической (острое нарушение мозгового кровообращения) и инфекционной патологией, особенно при двухволновом течении клещевого энцефалита.

Исследования показывают, что КЭ – это генетически детерминируемое заболевание, и полиморфизм генов HLA является одним из механизмов, приводящих к развитию тяжёлых очаговых форм инфекции [6–8]. Наиболее вероятным механизмом взаимосвязи антигенов гистосовместимости с той или иной формой заболевания является генетический контроль иммунного ответа [9].

Поэтому разработка модели на основе метода логистической регрессии с учётом эпидемиологических и иммуногенетических факторов для расчёта риска развития очаговых форм КЭ является актуальной.

Цель исследования – разработать модель прогнозирования развития очаговых форм клещевого энцефалита у лиц с неуточнённым эпидемиологическим анамнезом с использованием метода логистической регрессии на основе анализа клинико-эпидемиологических и иммуногенетических факторов.

Материалы и методы

Под наблюдением в КОГБУЗ «Кировская инфекционная клиническая больница» и КОГБУЗ «Кирово-Чепецкая центральная районная больница» находились 104 пациента в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст $52,3 \pm 11,6$ года, женщины – 50%) с установленным диагнозом «Клещевой энцефалит». Для диагностики использовались данные эпидемиологического анамнеза (наличие факта присасывания клеща,

посещение лесных массивов, садово-огородных участков, сбор грибов и ягод), клинической картины (развитие интоксикационно-воспалительного, менингеального синдромов и синдрома очагового поражения головного мозга), а также серологического подтверждения (наличие и нарастание в ИФА в сыворотке крови IgM и IgG к вирусу КЭ). В 38,5% случаев была подтверждена лихорадочная форма КЭ, в 37,5% – очаговая, в 24% – менингеальная.

Молекулярное типирование на наличие HLA-генов II класса в сыворотке крови пациентов с КЭ было выполнено в лаборатории иммуногенетики КНИИГиПК ФМБА России. Методом полимеразной цепной реакции с набором отечественных сиквенс-специфических праймеров (НПФ "ДНК-Технология", Москва) было определено наличие 14 аллелей гена DRB1 (DRB1*01, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) у 104 пациентов с различными клиническими формами КЭ. В группу сравнения вошли 1528 практически здоровых лиц, постоянно проживающих на территории Кировской области [10].

На основе данных о наличии или отсутствии в анамнезе факта присасывания клеща и иммуногенетических данных человека была разработана модель прогноза развития очаговых форм клещевого энцефалита с использованием метода логистического регрессионного анализа. Построение модели логистической регрессии выполнено с помощью программного пакета STATISTICA10.

Проверка значимости (адекватности) модели и каждого её фактора рассчитывалась на уровне значимости.

Модель логистической регрессии имеет вид:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, \quad y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots$$

где: P – вероятность развития очаговой формы клещевого энцефалита; y – зависимая переменная; a_i – коэффициенты регрессии; x_i – значения вошедших в модель факторных переменных. В данной работе: x_1 – наличие (1) или отсутствие (0) в анамнезе факта присасывания клеща; x_2 – наличие (1) или отсутствие (0) в генотипе гена DRB1*1; x_3 – наличие (1) или отсутствие (0) в генотипе гена DRB1*4; x_4 – наличие (1) или отсутствие (0) в генотипе гена DRB1*7; x_5 – наличие (1) или отсутствие (0) в генотипе гена DRB1*16; x_6 – наличие (1) или отсутствие (0) в генотипе любого из представленных генов в гомозиготном состоянии.

Диагностическая способность построенной логистической модели при прогнозировании раз-

вития очаговых форм КЭ оценивалась с помощью ROC-анализа. Путём сравнения чувствительности и специфичности модели при различных порогах отсечения выявлено оптимальное значение порога отсечения, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска очаговых форм заболевания.

Результаты и обсуждение

КЭ является иммуногенетически детерминированным заболеванием [6–8]. Рядом авторов установлено, что ассоциацию данного заболевания с определёнными HLA-аллелями II класса можно использовать для прогнозирования развития КЭ, а также тяжёлых очаговых форм, которые могут приводить к неблагоприятному исходу и инвалидизации пациентов [6,7].

При анализе частоты встречаемости генов DRB1* в фенотипе выявлено, что при очаговых формах КЭ достоверно чаще, чем в группе контроля, встречаются гены DRB1*1 ($\chi^2=17,8$; $p < 0,01$; RR=4,0), DRB1*4 ($\chi^2=8,2$; $p < 0,01$; RR=3,2), DRB1*7 ($\chi^2=10,8$; $p < 0,01$; RR=3,2) и DRB1*16 ($\chi^2=48,9$; $p < 0,01$; RR=11,1). Риск развития очаговых форм заболевания у носителей данных аллелей повышается в 3-11 раз. Поэтому факт наличия у человека именно данных генов был включён в число анализируемых факторов, которые могут свидетельствовать о риске развития очаговых форм КЭ.

Встречаемость генов в гомозиготном состоянии рассматривается рядом авторов как возможный фактор риска развития тяжёлых форм болезней. Есть мнение, что гомозиготы формируют более слабый иммунный ответ в сравнении с гетерозиготами [11,12]. В частности, описаны случаи, когда при очаговых формах КЭ ген DRB1*4 встречается именно в гомозиготном состоянии [7]. Подобные находки выявлены и при других болезнях нервной системы [12].

Существует несколько механизмов и путей заражения КЭ. Ведущий – трансмиссивный механизм, через присасывание клеща. В нашем исследовании факт присасывания клеща был отмечен в 75,0% случаев. Доля неуточнённого пути составила 23,0%. Данные пациенты стряхивали клещей с одежды, посещали садово-огородные участки, леса, кладбища. Согласно собственным наблюдениям и данным литературы, у лиц с неуточнённым путём заражения очаговые формы встречаются достоверно чаще [2,4,5,13].

Модель логистической регрессии представляет собой статистическую модель, позволяющая прогнозировать вероятность возникновения некоторого события (в рамках данного исследования – очаговой формы КЭ) на основе значений факторных переменных. В последнее время данный метод широко используется в решении медицинских диагностических задач [14–16].

В модель нами были включены эпидемиологические и иммуногенетические факторы, которые имеют статистическую значимость на основании результатов наших исследований и литературных данных.

Результаты проведённого анализа представлены в таблице 1.

При анализе логит-модели было выявлено, что значимое влияние на развитие очаговых форм КЭ оказывает наличие в фенотипе генов DRB1*1, DRB1*4, DRB1*7, DRB1*16.

Наличие какого-либо из представленных генов в гомозиготном состоянии не оказывает значимого влияния на частоту развития очаговых форм КЭ.

Коэффициент регрессии для признака «Наличие факта присасывания клеща» отрицательный и значимый. Это говорит о том, что отсутствие факта присасывания существенно повышает вероятность риска развития очаговых форм КЭ.

Диагностическая способность построенной модели оценивалась с помощью её чувствитель-

Таблица 1. Модель логистической регрессии для прогноза развития очаговых форм клещевого энцефалита (n=104)

Показатели	Коэффициент регрессии ± стандартная ошибка	Оценка значимости (P)
DRB1*1	1,252±0,621	0,0464
DRB1*4	1,632±0,640	0,0122
DRB1*7	1,236±0,580	0,0356
DRB1*16	1,813±0,791	0,0240
Гомозиготное состояние антигена	-1,109±0,886	0,2133
Наличие факта присасывания клеща	-2,277±0,634	0,0005
Константа	-0,037	
Модель полностью: $\chi^2=39,897$ $p=,00000$		

ности и специфичности, которые при различных порогах отсечения показывают долю верно спрогнозированных положительных и отрицательных случаев соответственно. Соотношение чувствительности и специфичности наглядно представлено на рис. 1 с помощью ROC-кривой.

Построенная модель является статистически значимой ($p=0,0000$). Качество прогностической силы модели оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой, равной 0,823. Площадь фигуры под ROC-кривой выше 70% свидетельствует о высоком качестве диагностического теста [16]. Таким образом, можно сделать вывод о высокой прогностической силе построенной модели. На пороге отсечения 50% модель обладает высокой специфичностью (89,4%). Однако чувствительность модели является невысокой (58,9%). То есть в данном виде модель максимально направлена на выявление тяжёлых форм заболевания, но возможен пропуск больных. Для баланса чувствительности и специфичности модели представляется целесообразным снизить порог отсечения до 30%. На данном пороге чувствительность и специфичность модели равны и составляют приблизительно 74%.

Для иллюстрации приведём примеры расчёта вероятности развития очаговой формы КЭ у двух пациентов.

Пациент, 48 лет, поступил в неврологическое отделение КОГБУЗ «Кировская городская больница № 4» в мае 2023 года. Беспокоили жалобы на сильную головную боль, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, отмечалось снижение двигательной активности, болевой и температурной чувствительности в верхней правой конечности. Был выставлен предварительный диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения? Факт присасывания клеща отрицает, активно посещает лес в эндемичном по КЭ району Кировской области. Фенотип DRB1*1:7.

Расчёт:

$$y = -0,037 + 1,252 + 1,236 = 2,45$$

$$p = \frac{e^{2,45}}{1 + e^{2,45}} = 0,92$$

Риск развития очаговой формы КЭ у человека с данным фенотипом составляет 92%. Диагноз подтверждён методом иммуноферментного анализа (обнаружены IgM к вирусу клещевого энцефалита в сыворотке крови пациента) (исследование проведено на 2 день госпитализации). Переведён в инфекционную больницу для дальнейшего лечения. Окончательный диагноз: клещевой энцефалит, полиомиелитическая форма средней степени тяжести.

ROC-кривая

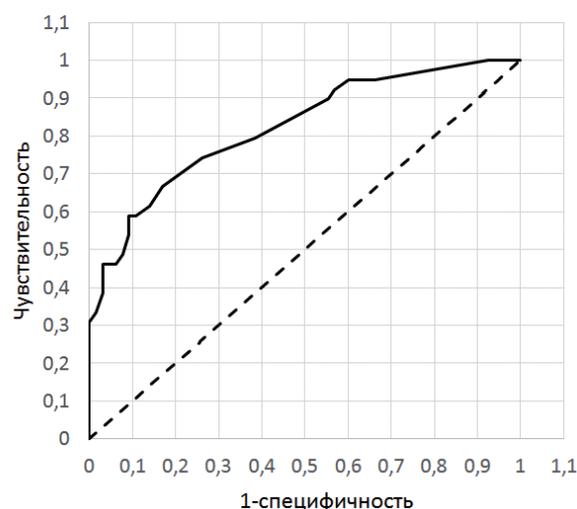


Рис. 1. ROC-кривая для шести факторной логистической модели

У представленного пациента дифференциальный диагноз проводился с острой неврологической патологией. Генетически пациент предрасположен к развитию очаговой формы КЭ. Поэтому важно в ранние сроки оказать специализированную помощь, что будет способствовать более благоприятному прогнозу течения заболевания.

Пациент, 47 лет, заболел остро в июле 2023 года. Температура тела повысилась до 38,5°C, появилась выраженная слабость, недомогание, незначительное першение в горле. Факта присасывания клеща не зарегистрировано, имеет садово-огородной участок, на котором часто работает, неоднократно смахивал с себя ползущих клещей. Данная симптоматика сохранялась на протяжении трёх суток, затем состояние значительно улучшилось. Диагноз врача участкового терапевта: «ОРЗ, средней степени тяжести». Через два дня – вновь повышение температуры тела до фебрильных цифр, многократная рвота, сильное головокружение, головная боль, тремор рук, двоение в глазах. Госпитализирован в Кировскую инфекционную больницу. Диагноз: КЭ, менингоэнцефалитическая форма, тяжёлая степень тяжести, двухволновое течение. Диагноз подтверждён серологически (IgM к вирусу КЭ +). Фенотип пациента: DRB1*1:16.

Расчёт: $y = -0,037 + 1,252 + 1,813 = 3,03$

$$p = \frac{e^{3,03}}{1 + e^{3,03}} = 0,95$$

Риск развития очаговой формы КЭ у данного пациента составляет 95%.

В представленном примере диагноз «Клещевой энцефалит» был установлен только на второй

волне заболевания. Возможно, что ранняя диагностика и назначение этиотропной терапии могли способствовать более лёгкому течению болезни.

Таким образом, в эндемичных регионах в весенне-летне-осенний период при развитии острых лихорадочных состояний, а также неврологической симптоматики в совокупности с интоксикационно-воспалительным синдромом необходимо серологическое обследование на КЭ,

особенно у лиц, генетически предрасположенных к развитию очаговых форм. Представленная модель расчёта риска развития очаговых форм КЭ на основе метода логистической регрессии с учётом эпидемиологических и иммуногенетических факторов поможет специалистам спрогнозировать дальнейшее неблагоприятное течение болезни и назначить своевременное и адекватное обследование и лечение в каждом конкретном случае.

Литература

1. Колясникова Н.М., Ишмухаметов А.А., Акимкин В.Г. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита в России и мире. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023;22(1):104-123. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-1-104-123.
2. Образцова Р.Г., Волкова Л.И., Дроздова Л.И. Патоморфоз острого клещевого энцефалита на Среднем Урале. Екатеринбург; 2008.
3. Любезнова О.Н., Утенкова Е.О., Загидуллин Р.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Кировской области. Журнал инфектологии. 2024;16(2):66.
4. 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;7:7-11. doi:10.20538/1682-0363-2008-0-7-11.
5. Ponfick M., Hacker S., Gdynia H.J., et al. Meningoencephaloradiculomyelitis after tick-borne encephalitis virus infection: a case series. Eur J Neurol. 2012;19(5):776-782. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03651.x.
6. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Клиническое значение определения генов HLA II типа (DRB1, DQA1 И DQB1) при клещевом энцефалите. Медицинская иммунология. 2025;27(2):317-328. doi:10.15789/1563-0625-SCO-3016.
7. Kovalchuka L, Eglite J, Lucenko I, Zalite M. Associations of HLA DR molecules with Lyme borreliosis in Latvian patients. BMC Res Notes. 2012;5:438. doi:10.1186/1756-0500-5-438.
8. Черницына Л.О., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. Иммуногенетические методы в прогнозе клинического течения клещевого энцефалита. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1990;90(11):38-43.
9. Бондаренко А.Л. HLA и болезни. Киров. 1999, 194 с.
10. Логинова М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Генетические особенности популяции, проживающей на территории Кировской области Вестник службы крови России. 2012;1:24-28.
11. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Роль генов системы HLA: от аутоиммунный заболеваний до COVID-19. Проблемы эндокринологии. 2020;66(4):9-15. doi:10.14341/probl12470.
12. Алисейчик М.П., Андреева Т.В., Рогаев Е.И. Иммуногенетические факторы нейродегенеративных заболеваний: роль HLA II класса. Биохимия. 2018;83(9):1385-1398. doi:10.1134/S0320972518090129.
13. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л., Конякова Е.Л., Тихомолова Е.Г., Попонин Н.М. Клинико-эпидемиологические особенности очаговых форм клещевого энцефалита. Медицинский альманах. 2015;5(40):156-158.
14. Беляева С.В., Сташкевич Д.С., Сулова Т.А., Бурмистрова А.Л. Разработка иммуногенетической модели риска развития туберкулеза легких методом логистической регрессии. Современные проблемы науки и образования. 2020;5:98-105. doi:10.17513/spno.30130.
15. Шульгина Е.М., Караулова Л.В., Симонова Ж.Г. Применение модели логит-регрессии как метода прогнозирования helicobacter pylori-ассоциированной гастродуоденальной патологии. Вятский медицинский вестник. 2021;3(71):89-96. doi:10.24412/2220-2021-3-89-96.
16. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016;8(4):36-45. doi:10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.

Сведения об авторах

Любезнова Ольга Николаевна – доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент. Адрес: Кировская область, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112. E-mail: lyubolga@mail.ru.

Караулова Лариса Владимировна – доцент кафедры физики и медицинской информатики ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент.

Бондаренко Алла Львовна – заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор.

Кушкова Надежда Евгеньевна – доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, к.м.н.

Поступила 13.05.2025.