

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

А.В. Любушкина¹, Л.Л. Попова¹, Г.В. Недугов², Д.Ю. Константинов¹, М.В. Стулова¹

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Самара, Россия

Prediction of severity of hemorrhagic fever with renal syndrome

A.V. Lyubushkina¹, L.L. Popova¹, G.V. Nedugov², D.Yu. Konstantinov¹, M.V. Stulova¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Bureau of forensic medical examination, Samara, Russia

Резюме

Цель — разработать на основе клинико-лабораторных данных метод раннего прогнозирования тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Осуществлено комплексное клинико-лабораторное обследование 144 пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в период 2–5 суток от начала заболевания. На основе дискриминантного анализа полученных данных разработана дискриминантная модель прогнозирования тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Индекс точности прогнозирования клинических форм заболевания на основе разработанной дискриминантной модели составляет 97,4%.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; тяжесть заболевания, прогнозирование, дискриминантный анализ.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — зоонозная хантавирусная инфекция, характеризующаяся системным поражением микроциркуляторного русла, тромбогеморрагическим синдромом и преимущественным поражением почек. Заболевание нередко протекает с опасными для жизни осложнениями — инфекционно-токсическим шоком, острой почечной недостаточностью, геморрагическим синдромом, спонтанными разрывами капсулы почек и др. [1].

В зависимости от выраженности токсикоза геморрагического и почечного синдромов выделяют следующие степени тяжести (формы) ГЛПС: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Указанные формы заболевания характеризуются различными сроками расстройства здоровья и различной частотой осложнений и летальных исходов [2]. В клинической практике диагностика степени тяжести ГЛПС обычно осуществляется в олигурический период (на 6–12-й день от начала заболевания). При этом от точности оценки тяжести течения болезни в наиболее ранние сроки зависят как адекватность те-

Abstract

The aim is to develop a method of early prediction of the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome on the basis of clinical and laboratory data.

A comprehensive clinical and laboratory examination of 144 patients with hemorrhagic fever with renal syndrome was carried out in the period of 2–5 days from the onset of the disease. Based on the discriminant analysis of the data obtained, a discriminant model for predicting the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome was developed. The index of accuracy of prognosis of clinical forms of the disease on the basis of the developed discriminant model is 97.4%.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome; disease severity; prediction; discriminant analysis.

рапии, так и возможность профилактики развития осложнений. Изложенное определяет необходимость разработки методов прогнозирования тяжести ГЛПС на ранних этапах развития заболевания, в частности в лихорадочный период или в начале олигурического периода.

Цель исследования — разработать на основе клинико-лабораторных данных метод раннего прогнозирования тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования явились результаты комплексного обследования 144 пациентов с ГЛПС, находившихся на лечении в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета. Каждый пациент поступал в клинику на 2–5-е сутки от начала заболевания.

В ходе исследования регистрировали полученные на 2–5-е сутки от начала заболевания результаты клинического обследования пациента, данные общего и биохимического исследования крови, общего исследования мочи. Всего у каждого

пациента был зарегистрирован 31 (29 лабораторных и 2 клинических) количественный показатель, предназначенный для дискриминантного анализа. Выбывших из под наблюдения пациентов в проведенном исследовании не было.

Наличие ГЛПС подтверждали реакцией непрямой иммуофлуоресценции (РНИФ) при использовании метода флуоресцирующих антител (МФА). Исследование проводили с помощью парных сывороток. Диагностическим считали нарастание титра антител в 4 и более раз.

Тяжесть ГЛПС определяли в олигурический период на основе комплекса общепринятых клинико-лабораторных критериев, являвшимся «золотым стандартом». При этом у 26 пациентов была установлена легкая форма, у 92 — среднетяжелая форма, у 26 — тяжелая форма ГЛПС.

Всего по указанной программе обследовали 144 пациента с ГЛПС. Результаты обследования 105 пациентов использовали для построения дискриминантной модели. Из них в 13 наблюдениях имела место легкая, в 79 — среднетяжелая и в 13 — тяжелая форма ГЛПС. Полученные данные комплексного обследования указанных 105 пациентов подвергали линейному дискриминантному анализу, используя пошаговый его алгоритм с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все регистрировавшиеся клинико-лабораторные показатели. Целью дискриминантного анализа являлось построение дискриминантной модели, позволяющей по оптимальному набору дискриминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из трех возможных классов, отражающих прогноз тяжести ГЛПС. При этом каждый прогнозируемый класс соответствовал одной из трех возможных клинических форм ГЛПС.

В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все переменные были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге устранялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу прогнозирования тяжести ГЛПС. В качестве определяющего фактора для включения или исключения переменных из модели использовали значения соответствующих F -статистик. Помимо F -статистик, для каждой из

переменных на каждом шаге алгоритма оценивали такие показатели, как λ дискриминантной модели в целом; λ каждой из переменных дискриминантной модели; частные статистики λ каждой из переменных модели; F -статистики дискриминантной модели в целом и толерантность каждой переменной дискриминантной модели.

После построения дискриминантной модели осуществляли ее кросс-проверку, используя данные обследования оставшихся 39 пациентов с ГЛПС, не участвовавшие в дискриминантном анализе. Для обеспечения одинаковой априорной вероятности каждой клинической формы ГЛПС указанная тестовая выборка из 39 пациентов была набрана случайным образом и содержала одинаковое количество клинических форм ГЛПС, а именно по 13 наблюдений легкой, среднетяжелой и тяжелой форм заболевания. В ходе проведенного тестирования определяли такие базовые показатели значимости диагностических методов, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) диагностики и индекс точности. После вычисления точечных оценок указанных параметров определяли также и их точные интервальные оценки.

Математико-статистическая обработка данных выполнялась с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2007 и Statistica (StatSoft) версии 7.0.

Результаты и обсуждение

На исходном этапе анализировали потенциальную диагностическую значимость 31 клинико-лабораторного показателя. Из них наиболее значимым и адекватным в аспекте раннего прогнозирования тяжести ГЛПС явился диагностический комплекс, включавший следующие дискриминирующие переменные: гематокрит, относительное содержание сегментоядерных (СЯЛ) и палочкоядерных (ПЯЛ) лейкоцитов, относительное содержание моноцитов, концентрация креатинина и С-реактивного белка (СРБ). Указанная модель в целом являлась статистически высоко значимой ($\lambda = 0,002$; $F = 367,44$, $p < 0,00001$). Остальные оценки качества дискриминантной модели приведены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики переменных дискриминантной модели прогнозирования тяжести ГЛПС

| Дискриминирующая переменная | Wilks' λ | Partial λ | F | p | Толерантность |
|-----------------------------|------------------|-------------------|----------|------------------------|---------------|
| Гематокрит | 0,003 | 0,598 | 32,648 | $1,440 \cdot 10^{-11}$ | 0,576 |
| СЯЛ | 0,003 | 0,670 | 23,932 | $3,564 \cdot 10^{-9}$ | 0,922 |
| ПЯЛ | 0,003 | 0,657 | 25,335 | $1,405 \cdot 10^{-9}$ | 0,922 |
| Моноциты | 0,002 | 0,772 | 14,304 | $3,598 \cdot 10^{-6}$ | 0,918 |
| Креатинин | 0,049 | 0,036 | 1300,525 | 0 | 0,609 |
| СРБ | 0,004 | 0,450 | 59,221 | $1,556 \cdot 10^{-17}$ | 0,587 |

Разработанная на основе указанных показателей дискриминантная модель содержала 3 варианта классификации тяжести ГЛПС:

$$KF_1 = 21,881x_1 + 5,282x_2 + 0,579x_3 - 2,403x_4 + 2,273x_5 + 2,429x_6 - 859,400;$$

$$KF_2 = 23,638x_1 + 3,502x_2 + 2,715x_3 - 0,572x_4 + 2,812x_5 + 2,344x_6 - 944,734;$$

$$KF_3 = 32,120x_1 + 3,600x_2 + 2,490x_3 - 4,270x_4 + 4,640x_5 + 3,440x_6 - 1900,200;$$

где KF_1 – значение функции классификации легкой формы ГЛПС; KF_2 – значение функции классификации среднетяжелой формы ГЛПС; KF_3 – значение функции классификации тяжелой формы ГЛПС; x_1 – гематокрит,%; x_2 – относительное содержание СЯЛ,%; x_3 – относительное содержание ПЯЛ,%; x_4 – относительное содержание моноцитов,%; x_5 – концентрация креатинина, мкмоль/л; x_6 – концентрация СРБ, мг/л.

При этом прогнозируемая степень тяжести ГЛПС соответствовала индексу функции классификации с наибольшим значением.

Практическое использование разработанного способа прогнозирования тяжести ГЛПС целесообразно показать на следующих клинических примерах.

Пример 1. У пациента 35 лет с ГЛПС в период лихорадки (на 4-й день болезни) при лабораторном исследовании крови определены следующие значения диагностических показателей: гематокрит – 48%, относительное содержание СЯЛ – 63%, относительное содержание ПЯЛ – 5%, относительное содержание моноцитов – 4%, концентрация креатинина – 94 мкмоль/л, концентрация СРБ – 47 мг/л.

Отсюда значения функций классификации равняются:

$$KF_1 = 21,881 \cdot 48 + 5,282 \cdot 63 + 0,579 \cdot 5 - 2,403 \cdot 4 + 2,273 \cdot 47 + 2,429 \cdot 47 - 859,400 = 844,762;$$

$$KF_2 = 23,638 \cdot 48 + 3,502 \cdot 63 + 2,715 \cdot 5 - 0,572 \cdot 4 + 2,812 \cdot 47 + 2,344 \cdot 47 - 944,734 = 796,299;$$

$$KF_3 = 32,120 \cdot 48 + 3,600 \cdot 63 + 2,490 \cdot 5 - 4,270 \cdot 4 + 4,640 \cdot 47 + 3,440 \cdot 47 - 1900,200 = 461,570.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_1 = 844,762$ является наибольшим, то у данного пациента ГЛПС должна была протекать в легкой форме. Впоследствии в олигурическом периоде заболевания на основании комплекса клинико-лабораторных показателей у данного пациента была диагностирована легкая форма ГЛПС.

Пример 2. У пациента 34 лет с ГЛПС в период лихорадки (на 3-й день болезни) при лабораторном исследовании крови определены следующие значения диагностических показателей: гемато-

крит – 44,9%, относительное содержание СЯЛ – 43%, относительное содержание ПЯЛ – 11%, относительное содержание моноцитов – 10%, концентрация креатинина – 177,9 мкмоль/л, концентрация СРБ – 57 мг/л.

Отсюда значения функций классификации равняются:

$$KF_1 = 21,881 \cdot 44,9 + 5,282 \cdot 43 + 0,579 \cdot 11 - 2,403 \cdot 10 + 2,273 \cdot 177,9 + 2,429 \cdot 57 - 859,400 = 875,342;$$

$$KF_2 = 23,638 \cdot 44,9 + 3,502 \cdot 43 + 2,715 \cdot 11 - 0,572 \cdot 10 + 2,812 \cdot 177,9 + 2,344 \cdot 57 - 944,734 = 925,206;$$

$$KF_3 = 32,120 \cdot 44,9 + 3,600 \cdot 43 + 2,490 \cdot 11 - 4,270 \cdot 10 + 4,640 \cdot 177,9 + 3,440 \cdot 57 - 1900,200 = 703,014.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_2 = 925,206$ является наибольшим, то у данного пациента была прогнозирована среднетяжелая форма ГЛПС. Впоследствии в олигурическом периоде заболевания на основании комплекса клинико-лабораторных показателей у данного пациента была диагностирована среднетяжелая форма ГЛПС.

Пример 3. У пациента 24 лет с ГЛПС в период лихорадки (на 2-й день болезни) при лабораторном исследовании крови определены следующие значения диагностических показателей: гематокрит – 58%, относительное содержание СЯЛ – 49%, относительное содержание ПЯЛ – 13%, относительное содержание моноцитов – 15%, концентрация креатинина – 422 мкмоль/л, концентрация СРБ – 112 мг/л.

Отсюда значения функций классификации равняются:

$$KF_1 = 21,881 \cdot 58 + 5,282 \cdot 49 + 0,579 \cdot 13 - 2,403 \cdot 15 + 2,273 \cdot 422 + 2,429 \cdot 112 - 859,400 = 1871,252;$$

$$KF_2 = 23,638 \cdot 58 + 3,502 \cdot 49 + 2,715 \cdot 13 - 0,572 \cdot 15 + 2,812 \cdot 422 + 2,344 \cdot 112 - 944,734 = 2073,775;$$

$$KF_3 = 32,120 \cdot 58 + 3,600 \cdot 49 + 2,490 \cdot 13 - 4,270 \cdot 15 + 4,640 \cdot 422 + 3,440 \cdot 112 - 1900,200 = 2450,840.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_3 = 2450,840$ является наибольшим, то у данного пациента ГЛПС должна была протекать в тяжелой форме. Впоследствии в олигурическом периоде заболевания на основании комплекса клинико-лабораторных показателей у данного пациента была диагностирована тяжелая форма ГЛПС.

Для определения диагностической значимости разработанной дискриминантной модели было осуществлено тестирование точности прогнозирования тяжести ГЛПС. Для этого у других 39 пациентов на основе разработанной дискриминантной модели сначала прогнозировали тяжесть заболевания в период лихорадки, а затем проверяли точность прогноза в олигурический период забо-

левания на основании комплекса общепринятых клинико-лабораторных данных, послужившего «золотым стандартом». Результаты тестирования приведены в таблице 2, из которой видно, что прогнозирование легкой формы ГЛПС было безошибочным, а при прогнозировании остальных форм ГЛПС была допущена единственная ошибка, выразившаяся ошибочным прогнозированием

ем одного наблюдения тяжелой формы ГЛПС как среднетяжелой.

На основе анализа данных проведенного тестирования были вычислены точечные и интервальные оценки базовых показателей диагностической значимости разработанного метода прогнозирования тяжести ГЛПС (табл. 3)

Таблица 2

Результаты тестирования точности дискриминантной модели прогнозирования тяжести ГЛПС

| Прогноз тяжести ГЛПС | Форма ГЛПС | | | |
|----------------------|------------|---------------|---------|-------|
| | Легкая | Среднетяжелая | Тяжелая | Всего |
| Легкая | 13 | 0 | 0 | 13 |
| Среднетяжелая | 0 | 13 | 1 | 14 |
| Тяжелая | 0 | 0 | 12 | 12 |
| Итого | 13 | 13 | 13 | 39 |

Таблица 3

Точечные и 95% интервальные оценки показателей точности прогнозирования тяжести ГЛПС

| Показатель | Форма ГЛПС | | |
|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Легкая | Среднетяжелая | Тяжелая |
| Чувствительность | 1,000 0,794 1,000 | 1,000 0,794 1,000 | 0,923 0,640 0,998 |
| Специфичность | 1,000 0,891 1,000 | 0,962 0,804 0,999 | 1,000 0,891 1,000 |
| ПЦПР | 1,000 0,794 1,000 | 0,929 0,661 0,998 | 1,000 0,779 1,000 |
| Индекс точности | | 0,974 0,865 | 0,999 |

Заключение

Разработанный метод позволяет в период лихорадки прогнозировать тяжесть ГЛПС. Точность прогнозирования по выборочным данным равняется 97,4%, а на практике с 95% вероятностью будет находиться в интервале от 86,5% до 99,9%. Метод целесообразно использовать в клинической практике для раннего прогнозирования тяжести ГЛПС.

Литература

1. Особенности современного течения среднетяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области / Любушкина А.В., Стулова М.В., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. // Евразийский союз ученых. – 2018. – № 4–2. – С. 47–50.

2. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 156–161.

References

1. Osobennosti sovremennoy techeniya srednetyazhelyy form gemorragicheskoy li-horadki s pochechnym sindromom v Samarskoj oblasti / Lyubushkina A.V., Stulova M.V., Konstantinov D.YU., Popova L.L. // Evrazijskij soyuz uchenyh. – 2018. – № 4-2. – S. 47-50.

2. Klinicheskie osobennosti gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom v Rossii / Morozov V.G., Ishmuhametov A.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. // Medicinskij sovet. – 2017. – № 5. – S. 156-61.

Авторский коллектив:

Любушкина Анна Валентиновна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)260-06-39, e-mail: infect.samgmu@mail.ru

Попова Лариса Леонидовна – профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(846)260-06-39, e-mail: ll_popova@mail.ru.

Недугов Герман Владимирович – заведующий судебно-гистологическим отделением, врач – судебно-медицинский эксперт Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, к.м.н.; тел.: 8(846)241-66-77, e-mail: nedugovh@mail.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(846)260-06-39, +7-917-157-20-50, e-mail: dk.samgmu@mail.ru

Стулова Мария Владимировна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)260-06-39, e-mail: mariastulova@gmail.ru