Материалы 4-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии», посвященной общим вопросам эпидемиологии, патогенеза и клиники нервных и инфекционных болезней

г. Новосибирск, 20—21 мая 2008 г.

УДК 616.8-036.2:616.9-036.2

НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Клещевые и другие нейроинфекции.
- Инфекционно-воспалительные заболевания.
- Демиелинизирующие заболевания.
- Сосудистые заболевания нервной системы.
- Нейродегенеративные и другие заболевания нервной системы.

Значение клинических признаков и их сочетание в ранней диагностике клинической формы клещевого энцефалита*

Проворова В.В., Толоконская Н.П., Спиридонова Э.А., Казакова Ю.В.

Value of clinical attributes and their combinations in early diagnostics of the clinical form of tick-borne encephalitis

Provorova V.V., Tolokonskaya N.P., Spiridonova E.A., Kazakova Yu.V.

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

© Проворова В.В., Толоконская Н.П., Спиридонова Э.А., Казакова Ю.В.

Вопросы раннего прогнозирования характера течения клещевого энцефалита и, как следствие, дифференцированного подхода к терапии в первые дни болезни остаются одной из острых проблем. Сопоставление выявленных клинических и лабораторных критериев позволяет существенно расширить возможности определения тяжести и прогноза этой инфекции.

Questions of early forecasting of character of current of tick-borne encephalitis and as investigation differential the approach to therapy in the first days of illness remain one of the sharpest problems. Comparison of the revealed clinical and laboratory criteria in allows essentially to expand opportunities of definition of weight and the forecast of this infection.

Введение

В Новосибирской области в период с 1998 по 2007 г. наметилась тенденция к снижению уровня заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) (с 19,6 случая на

100 тыс. населения в 1998 г. до 5,8 случая на 100 тыс. в 2007 г.), однако удельный вес очаговых форм остается высоким. В целом по области в течение последних лет он варьировал с 4,3% в 1998 г. до 16,5% в 2006 г., а в г. Новосибирске в 2001—2006 гг. достигал 17,8—22,8% [1].

* Продолжение статьи, опубликованной в «Сибирском консилиуме», 2007, № 8.

Несмотря на значительный прогресс в области вирусологии, иммунологии, клинической биохимии и других дисциплин, вопросы прогнозирования характера течения болезни и, как следствие, дифференцированного подхода к терапии в первые дни болезни остаются одной из важнейших медицинских проблем, связанных с этой инфекцией. При клещевом энцефалите врач располагает чрезвычайно малым запасом времени, когда еще можно повлиять на исход тяжелой болезни, поэтому ранняя клиническая диагностика приобретает особое значение.

Цель исследования — изучение значения отдельных клинических и лабораторных показателей, а также их сочетания для раннего прогнозирования и обоснования терапии при клещевом энцефалите.

Материал и методы

Проведен анализ 291 случая одноволнового течения острого КЭ у взрослых жителей г. Новосибирска (184 мужчины и 107 женщин), находившихся на лечении в МИКБ № 1 в эпидсезоны 2003—2006 гг. Возраст пациентов варьировал от 15 до 84 лет, составляя в среднем 48 лет. В лихорадочной форме заболевание протекало у 118 больных (40,5%), в менингеальной — у 112 (38,5%), в очаговой — у 61 (21%), в том числе в менингоэнцефалополиомиелитической (МЭП) — у 25 (8,6%). Диагноз во всех случаях был подтвержден обнаружением антител класса иммуноглобулина М (IgM) к вирусу КЭ методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования подтвержден известный факт, что совокупность клинических симптомов раннего периода клещевого энцефалита часто недостаточна для дифференциации его от других заболеваний, определения клинической формы, тяжести и прогноза [2—4]. Клинические проявления, ярко отражающие степень выраженности и характер взаимодействия макроорганизма и вируса и демонстрирующие тяжесть и прогноз КЭ, появляются или приобретают значение отсроченно. Так, гиперемия лица, выявленная в первые 3 дня болезни, не имеет прогностического значения, так как она может наблюдаться как у больных лихорадочной, так и очаговыми формами КЭ. Тогда как сохранение ее позже 4-го дня болезни в 80% случаев было сопряжено с пораже-

нием ЦНС, при этом развитие очаговых форм регистрировалось у 34% из этих больных. Такие симптомы поражения вегетативной нервной системы, как бледность кожных покровов, колебание артериального давления на низких (систолическое давление 90 мм рт. ст. и ниже) или, напротив, высоких (160 мм рт. ст. и выше) уровнях, безусловно, имеют неоспоримое неблагоприятное прогностическое значение. Выявление их на ранних сроках заболевания сопровождается высоким удельным весом (60,0—71,5%) очаговых форм. Однако ввиду возникновения этих симптомов практически параллельно с очаговыми и даже вслед за ними их самостоятельное значение для дифференциации клинических форм незначительно.

Важную роль для раннего прогноза характера течения КЭ играют проявления интоксикационного и менингеального синдромов. Среди проявлений интоксикационного синдрома наибольшее значение имеет температура тела, так как именно она наиболее полно отражает характер взаимодействия иммунной системы и вируса, а не его результат (как большинство других клинических симптомов!). Существующий на сегодняшний день принцип ее оценки, как правило, включает два показателя: высота температуры в 1-й день болезни и максимальная высота температуры [3, 5] в ходе болезни. Прогностическое значение высоты лихорадки в 1-й день болезни (ДБ) незначительно ($r = 0,14$; $t = 2,3$; $p < 0,05$). Даже у пациентов старше 59 лет (пожилого и старческого возраста) отмечалась лишь тенденция увеличения риска очагового поражения головного мозга с 13,7% при субфебрильной до 31,4% при пиретической. У пациентов молодого и зрелого возраста (до 59 лет) эта связь также не достоверна ($r = 0,11$; $t = 1,37$; $p = 0,17$).

Максимальная высота температуры во многом дублирует первый показатель и не отражает динамики лихорадки, вследствие чего не является высокоинформативным показателем ($r = 0,21$; $t = 3,7$; $p < 0,001$). Так, если максимальная температура, зафиксированная за первые 3 дня, не превышала субфебрильных значений, очаговые формы развивались в 9,4% случаев, а если достигала пиретических — в 25% ($p = 0,06$). Наиболее полно выраженность иммунных реакций, развившихся в ответ на внедрение вируса, отражает динамика лихорадки в течение первых 3 дней болезни.

Таблица 1

Значение характера лихорадочной кривой для раннего прогноза								
Характеристика температурной кривой	ЛФКЭ		МФКЭ		МЭ		МЭП	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
								<i>n</i>

Убывающая	42	70	16	26,7	1	1,7	1	1,7	60
Постоянная лихорадочная кривая (n = 166)									
Субфебрильная	21**	56,8	11	29,7	3*	8,1	2	5,4	37
38,1—39,1 °С	30***	27,8	55#	50,9	13*	12,0	10	9,3	108
Пиретическая (выше 39,1 °С)	2**	9,5	10	47,6	6	28,6	3	14,3	21
Нарастающая ко 2—3-му дню (n = 40)									
До 38,1—39,1 °С	11*°	52,4	6	28,6	3	14,3	1	4,8	21
До пиретической	3**	15,8	9	47,4	4	21,1	3	15,8	19

Примечание. Различия достоверны при сравнении с пиретической лихорадкой при сходной температурной кривой при * $p < 0,05$, $p < 0,01$, при сравнении с субфебрильной температурой при # $p < 0,05$, при сравнении с убывающей температурной кривой при ° $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, при сравнении с постоянной лихорадочной кривой при том же значении температуры ° $p < 0,05$; n — количество пациентов.

Как видно из табл. 1, выявление пиретической лихорадки (свыше 39,1 °С) в 1-й день болезни, к 3-му дню болезни сменившейся субфебрилитетом или даже нормальной температурой (убывающий тип лихорадочной кривой), гораздо благоприятнее, чем выявление в дебюте заболевания субфебрильной температуры, сменяющейся ко 2—3-му дню фебрильной или пиретической (нарастающий тип температурной кривой). При выявлении убывающего типа лихорадочной кривой в 70% случаев заболевание протекает в лихорадочной форме, а удельный вес очаговых форм не превышает 3,4%, тогда как при выявлении постоянной лихорадки выше 39,1 °С или нарастающей до этого уровня температуры очаговые формы регистрировались в 42,9 и 37% случаев соответственно ($p < 0,0001$).

Выраженность менингеального синдрома и его динамика также имели немаловажное значение для прогноза, особенно в первые 3 дня заболевания. Так, чем более выраженной была ригидность затылочных мышц у больного на 1—3-й ДБ, тем с большей вероятностью следовало ожидать развития у него очаговой формы КЭ ($r = 0,69$; $t = 10,2$; $p < 0,01$). Симптом Кернига хотя и является редким признаком (выявлялся лишь у 22% больных формами с поражением ЦНС), но обладает прогностическим значением. Его обнаружение в первые 3 дня болезни с вероятностью 73,3% было сопряжено с развитием очаговых форм, а при менингеальной форме он, как правило, появлялся позже или отсутствовал.

Следует отметить, что значимость описанных показателей с возрастом меняется. Синдром мышечных контрактур у пожилых пациентов выражен значительно слабее: ригидность затылочных мышц у них даже при развитии очаговых форм в 40% случаев не превышала 1 поперечного пальца, в 16% случаев отсутствовала, а у молодых пациентов (моложе 36 лет) в 83,3% случаев составляла 2 поперечных пальца и более. Симптом Кернига при развитии менингоэнцефалитической формы (МЭФ) у пациентов пожилого возраста встречается лишь в 30%, а при МЭП — в 10%, тогда

как у пациентов молодого возраста регистрировался в 55,6 и 60% случаев соответственно.

Общемозговая симптоматика имеет меньшее значение при определении прогноза в силу субъективности оценки выраженности ее проявлений и может использоваться лишь в качестве дополнительного прогностического критерия. Как видно из табл. 2, для дифференциации форм КЭ наряду с выраженностью таких симптомов, как рвота и головная боль, имела значение и их динамика. У большинства больных (76,6%, 223 из 291 пациента) головная боль появлялась уже в 1-й день болезни, но доля очаговых форм у них была ниже, чем у лиц с отсроченным (на 2—7-й день болезни) появлением головной боли (20,2 вместо 30,3%), а развитие МЭФ регистрировалось в 2 раза реже ($p < 0,05$).

Таблица 2

Головная боль как фактор раннего прогноза

Головная боль	ЛФКЭ		МФКЭ		МЭ		МЭП		n
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Отсутствовала	17	100	0	—	0	—	0	—	17
Время появления головной боли									
1-й день болезни	84	37,7	94	42,2	24	10,8	21	9,4	223
На 2—7-й день болезни	9	27,3	14	42,4	8*	24,2	2	6,1	33
Интенсивность головной боли в момент появления									
Умеренная	72**	43,4	70	42,2	15	9,1	9**	5,4	166
Интенсивная с первых дней	5	10,0	22	44,0	9	18,0	14	28,0	50

Примечание. Различия внутри групп достоверны при * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

При появлении интенсивной головной боли уже в первые дни болезни в 46% случаев развивались очаговые формы, а лихорадочная встречалась редко — в 10%. Нарастание интенсивности головной боли в динамике, не связанное с постпункционным синдромом, отмечалось лишь у 7 человек, у этих больных в 100% развивалась МЭФ КЭ.

При наличии в анамнезе указаний на рвоту очаговая симптоматика выявлялась у каждого третьего больного, причем частота рвоты коррелировала не с частотой разви-

тия очаговых форм в целом, а с тяжестью поражения ЦНС. Как при однократной, так и при многократной рвоте очаговые формы развивались с одинаковой частотой (соответственно 27,3 и 36,3% при появлении рвоты в 1-й день болезни и 36,8 и 38,5% при появлении ее на 2—3-й дни). Но однократная рвота чаще сопровождала менингеальную и менингоэнцефалитическую формы, а при многократной рвоте повышался удельный вес менингоэнцефалополиомиелитической. При появлении однократной рвоты на 2—3-й ДБ доля МЭП формы составляла лишь 10,5%, а при выявлении в те же сроки многократной — 30,8% ($p = 0,07$).

Следует отметить, что общемозговая симптоматика у пожилых пациентов также была выражена заметно слабее. Например, рвота в дебюте менингеальной формы у них выявлялась лишь в 22% случаев, а МЭП — у 45% больных, тогда как у молодых пациентов — у 58 и 100% соответственно.

Результаты лабораторных анализов, таких как общий анализ крови (ОАК), исследование спинномозговой жидкости и сыворотки крови методом ИФА на антитела к ВКЭ, также играют важную роль в раннем прогнозировании. Критериями тяжелого прогноза при анализе ОАК в первые 3 дня болезни являются сочетание высоких показателей уровня лейкоцитов, относительного нейтрофилии (80% нейтрофилов и более) и высоких значений ЛИИ (табл. 3—5). Однако следует отметить, что удельный вес сегментоядерных нейтрофилов более информативен, чем относительное количество всех нейтрофилов в целом ($r = 0,45$; $t = 4,2$; $p < 0,001$ и $r = 0,32$; $t = 2,8$; $p < 0,01$ соответственно). Более того, для высоты ядерного индекса степени эндотоксикоза по Г.А. Даштоянцу была характерна достоверная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,33$; $t = -2,9$; $p < 0,01$), т.е. увеличение удельного веса палочкоядерных нейтрофилов и других юных форм сопровождалось не увеличением, а снижением доли очаговых форм, особенно у пациентов молодого и зрелого возраста. Кроме того, для прогноза в первые 3 дня болезни более информативным оказалось определение ЛИИ по методу С.Ф. Химича, чем общепринятое по формулам Я.Я. Кальф-Калифа [6] ($r = 0,22$; $t = 1,9$; $p = 0,06$ и $r = 0,46$; $t = 4,2$; $p < 0,001$ соответственно), что, возможно, обусловлено широким распространением на территории НСО описторхоза, обуславливающего исходное повышение удельного веса эозинофилов и тем самым вносящего ошибку в расчет ЛИИ по методу Кальф-Калифа.

Таблица 3

Значение уровня лейкоцитов в ОАК на 1—3-й день болезни для прогноза развития очаговых форм КЭ

Уровень лейкоцитов	Лихорадочная		Менингеальная		МЭФ		МЭП		n
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нормоцитоз	22	61,1	7	19,4	4	11,1	3	8,3	36
Лейкоцитоз	6*	27,3	7	31,8	3	13,6	6*	27,3	22
Умеренный	2*	18,2	2	18,2	2	18,2	5**	45,4	11
Выраженный	4	36,4	5	45,4	1	9,1	1	9,1	11

Примечание. Различия достоверны при сравнении с группой с нормоцитозом при ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

Таблица 4

Значение удельного веса нейтрофилов в ОАК на 1—3-й день болезни для прогноза течения КЭ

Удельный вес нейтрофилов	Лихорадочная		Менингеальная		МЭФ		МЭП		n
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нормальный	23	74,2	6	19,4	1	3,2	1	3,2	31
Нейтрофилия	9	42,9	6	28,6	4	19,1	2	9,2	21
до 80% и более	10	45,5	3	13,6	3	13,6	6**	27,3	22

Примечание. Различия достоверны при сравнении с нормальным уровнем нейтрофилов при ** $p < 0,01$.

Таблица 5

Значение высоты ЛИИ по Химичу в 1—3-й день болезни для раннего прогноза развития очаговых форм

Высота ЛИИ	Лихорадочная		Менингеальная		МЭФ		МЭП		n
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
До 2,2	30	76,9	5	12,8	3	7,7	1	2,6	39
От 2,2 до 5	8**	40	6	30	1	5	5**	25	20
Более 5	4**	30,8	3	23,1	3	23,1	3*	23,1	13

Примечание. Различия достоверны при сравнении с нормальным уровнем ЛИИ при * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Анализ спинномозговой жидкости, взятой на 1—3-й ДБ, как правило, малоинформативен и позволяет лишь отличить лихорадочную форму, сопровождающуюся менингизмом, от форм с поражением ЦНС. Вспомогательным критерием степени поражения ЦНС, позволяющим отличить менингеальную форму от очаговых, является только нейтрофильный характер плеоцитоза (табл. 6). На 4—7-й ДБ значение приобретают трехзначный плеоцитоз и абсолютное число нейтрофилов в ликворе более 300 (табл. 7—8), а прогностическое значение соотношения долей нейтрофилов и лимфоцитов ослабевает ($r = 0,21$; $t = 1,9$; $p = 0,05$).

Анализ результатов ИФА показал, что неблагоприятным прогностическим фактором является обнаружение антител класса IgM в высоком титре на 1—3-й ДБ, особенно при отсутствии в это время иммуноглобулинов G (табл. 9) [7].

Таблица 6

Значение характера плеоцитоза на 1—3-й день болезни для прогноза КЭ

Плеоцитоз	Менинге- альная		МЭФ		МЭП		n
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Лимфоцитарный	5	71,4	2	28,6	0	—	7
Смешанный	7	53,9	3	23,1	3	23,1	13
Нейтрофильный	5*	25,0	9	45,0	6*	30,0	20

Примечание. Различия достоверны при сравнении с лимфоцитарным характером плеоцитоза при $*p < 0,05$.

Таблица 7

Значение высоты цитоза для дифференциации менингеальной и очаговых форм на 4—7-й день болезни

Высота цитоза	Менинге- альная		МЭФ		МЭП		n
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Двузначный	31	86,1	4	11,1	1	2,8	36
Трёхзначный	26**	55,3	12	25,5	9*	19,2	47

Примечание. Различия достоверны при сравнении с двузначным цитозом при $*p < 0,05$, $**p < 0,01$.

Таблица 8

Зависимость между высотой абсолютного количества нейтрофилов в ликворе на 4—7-й день болезни и формой течения КЭ

Абсолютное количество нейтрофилов	Менингеальная		МЭФ		МЭП		n
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
До 300 клеток	50	78,1	8	12,5	6	9,4	64
Более 300 клеток	6**	31,6	8**	42,1	5	26,3	19

Примечание. Различия достоверны при сравнении с количеством нейтрофилов менее 300 при $*p < 0,05$, $**p < 0,01$.

Таблица 9

Значение титра IgM, выявленных в сыворотке методом ИФА на 1—3-й день болезни

Титр IgM	Лихорадочная		Менинге- альная		МЭФ		МЭП		n
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Высокий	9	19,6	16	34,8	11	23,9	10	21,7	46

В том числе при
отсутствии IgG

Низкий	2	9,1	6	27,3	6	27,3	8	36,4	22
Отрицательный	17	89,5**	1	5,3**	0**	—	1	5,3	19
	24	88,9**	2	7,4**	0**	—	1	3,7*	27

Примечание. Различия достоверны при сравнении с группой с высоким титром при $**p < 0,01$, $*p < 0,05$.

Таким образом, сопоставление выявленных клинических и лабораторных критериев позволяет существенно расширить возможности ранней диагностики и определения тяжести и прогноза КЭ. Однако выявленные существенные возрастные особенности обуславливают необходимость поиска дополнительных прогностических критериев, выходящих за рамки частной нозологической формы во взаимосвязях предшествующих видов соматической патологии.

Литература

1. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Проворова В.В. Клещевой энцефалит как региональная проблема // Сиб. консилиум. 2007. № 8. С. 4—10.
2. Казакова Ю.В. Менингеальная форма клещевого энцефалита: клинические аспекты диагностики и эффективность терапии лейкинфероном: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007.
3. Аитов К.А., Тарбеев А.К., Борисов В.А. и др. Современные аспекты клиники клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии. 2007. № 5. С. 33—37.
4. Чукавина А.И., Николаевская Т.И., Мотырева А.И. Критерии тяжести клещевого энцефалита // III Всерос. съезд инфекционистов. М.; Смоленск, 1989. С. 370—372.
5. Субботин А.В., Чебаненко Н.В., Зинчук С.Ф. Клиническая характеристика синдрома эндогенной интоксикации при клещевом энцефалите // Журн. неврологии и психиатрии. 2001. № 4. С. 16—18.
6. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его прогностическом значении // Врач. дело. 1941. № 1. С. 31—33.
7. Морозова О.В., Беляевская Н.А., Мамвеев Л.Э. Репликативный комплекс вируса клещевого энцефалита. II. Влияние белка оболочки Е и антител к нему на синтез РНК *in vitro* // Биорг. химия. 1990. Т. 16. С. 1277—1279.