

МАТЕМАТИКО–СТАТИСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЛЕПТОСПИРОЗА

С.О. Майорова¹, Ю.В. Лобзин², С.Г. Григорьев³, А.А. Яковлев¹

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Development of prediction models of severity of leptospirosis

S.O. Mayorova¹, Yu.V. Lobzin², S.G. Grigoriev³, A.A. Yakovlev¹

¹ Clinical Infectious Diseases Hospital named by S.P. Botkin, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg

³ Military Medical Academy named by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. Определены и изучены признаки, характеризующие тяжесть течения лептоспироза. Уточнены клинические и лабораторные показатели, определяемые у пациентов в начальном периоде болезни. Выявлены признаки, которые, несмотря на свою неспецифичность, представляют высокую прогностическую ценность. На их основе возможно более точно прогнозировать тяжесть течения болезни и, соответственно, выбирать более эффективную лекарственную терапию в ранний и отдаленный период заболевания и тем самым оказывать медицинскую помощь более качественно и эффективно. Выделены наиболее значимые признаки для определения тяжести течения лептоспироза на догоспитальном этапе и в приемном отделении, а также в отделении инфекционного стационара на 1–2-е сутки пребывания там больного. Показаны возможности разработки и использования многофакторных математико-статистических моделей прогнозирования вариантов тяжести течения болезни при первичном осмотре пациента врачом.

Ключевые слова: лептоспироз, тяжесть течения болезни, прогноз болезни, дискриминантный анализ.

Введение

У врачей-инфекционистов, сталкивающихся с больными лептоспирозом, нередко возникают проблемы в диагностике этого заболевания. Только 11,0% пациентов поступают в приемное отделение больницы с правильным диагнозом «лептоспироз». Особенно сложно установить диагноз и, соответственно, спрогнозировать течение болезни в начальном периоде заболевания, так как характерный для лептоспироза общетоксический синдром проявляется при целом ряде других, как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний.

В клинической практике раннее прогнозирование вариантов течения лептоспироза осуществля-

Abstract. Defined and studied the signs that characterize the severity of leptospirosis. Specified clinical and laboratory parameters determined in patients in the initial stage of the disease. Showed signs that, despite its non-specific, represent a high predictive value. On this basis, perhaps more accurately predict the severity of the disease and, therefore, choose a more effective drug therapy in early and remote period of the disease, thereby providing medical assistance to more efficiently and effectively. Marked the most significant features to determine the severity of leptospirosis in the pre-hospital and emergency department, as well as in the department of infectious hospital for 1–2 day stay, the patient. The possibilities of development and use of multivariate mathematical-statistical models to predict the severity of disease variants at the initial examination the patient's physician.

Key words: leptospirosis, the severity of the disease, prognosis of the disease, discriminant analysis.

ется на основании разрозненного анализа анамнестических, клинических и лабораторных данных.

М.Г. Авдеева [1] отмечала такие неблагоприятные признаки, как возраст старше 60 лет и наличие у пациента неблагоприятного преморбидного фона (заболевания сердечно-сосудистой, гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, хронический алкоголизм), эндотоксический шок и полиорганная недостаточность. Н. Dupont et al. [4] при обследовании пациентов и определении тяжести лептоспироза использовали такие факторы, как одышка, олигоурия, лейкоцитоз (количество лейкоцитов более $12,9 \times 10^9/\text{л}$). Помимо выше изложенных критериев, как важные, связанные с быстрым ухудшением состояния Н. Dupont et al. отмечали миал-

гии, желтуху, альбуминурию и азотемию. В. Doudier et al. [3] выделили такие факторы прогнозирования тяжелого течения лептоспироза, выявляемые при первичном осмотре, как гипотензия, олигоурия и хрипы в легких. P.C. Marotto et al. [5] обследовали 203 больных лептоспирозом в возрасте 14 лет и старше. Оценивалось поражение легких и других органов. Для выявления независимых предикторов легочного кровотечения при лептоспирозе P.C. Marotto et al. использовали многомерный логистический анализ и показали, что пять факторов независимо связаны с развитием легочного кровотечения. Это гиперкалиемия, увеличение сывороточного креатинина, одышка, шок и нарушение сознания.

При подозрении на лептоспироз важно объективно оценить состояние больного и спрогнозировать возможную тяжесть течения болезни для принятия соответствующих мер по тактике ведения пациента. Важность прогнозирования тяжести течения лептоспироза определяется тем, что оно позволяет своевременно корректировать лечебно-диагностическую тактику и объем проводимой терапии. На момент поступления в стационар пациента с лихорадкой, желтухой, нарушением функции почек важно учесть эпидемиологические данные, анамнез заболевания, клинические признаки, а также такие лабораторные показатели, как общий анализ крови, мочи, биохимические исследования крови, на основании которых можно с достаточной уверенностью заподозрить у пациента лептоспироз. В дальнейшем (1–4-я недели болезни) подтверждение диагноза обеспечивается данными серологического исследования (РМА с лептоспирозным антигеном).

Цель исследования — разработка и верификация многофакторных математико-статистических моделей индивидуального прогноза тяжести течения лептоспироза.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 606 больных, находившихся на лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (город Санкт-Петербург) с 1995 по 2007 г. Мужчины составляли 432 человека (71,3%), женщины — 174 (28,7%). Возраст больных варьировал от 18 до 83 лет, в среднем $40,2 \pm 0,5$ года. Чаще всего болели люди в возрасте от 25 до 50 лет (65,5%). У 527 больных (87,0%) заболевание закончилось выздоровлением и у 79 человек (13,0%) — смертью. Летальность в разные годы была от 0 до 30,2%.

Диагноз лептоспироза основывался на клинической картине, лабораторных и эпидемиологических данных и в 94,8% случаев (572 больных) подтвержден положительными результатами реакции микроагглютинации (РМА). У 4 больных из крови была выделена культура лептоспир. У 387

человек (63,9%) выявлен лептоспироз, вызванный *L. Icterohaemorrhagiae*, у 158 человек (26,1%) — *L. Canicola*, у 29 человек (4,7%) — *L. Grippotyphosa* и у 32 человека (5,3%) серогруппа не была определена. Лечение в стационаре продолжалось в среднем 22 дня (от 1 до 66 дней).

Разработка модели осуществлялась с помощью дискриминантного анализа, входящего в состав ППП Statistika. Основным предназначением указанного метода является выявление признаков (предикторов), значимо влияющих на отнесение конкретного больного к одной из ранее известных групп или, другими словами, некоей ранее известной классификации, а также вычисление коэффициентов для этих признаков с целью последующего прогноза тяжести болезни для конкретного больного.

Результаты и обсуждение

Модель прогноза тяжести течения лептоспироза разработана для прогноза тяжести заболевания на двух уровнях — тяжелого или среднетяжелого течения заболевания. Создано две модели. Первая — для прогноза при поступлении больного с подозрением на лептоспироз в приемном отделении, вторая — на 2–3-е сутки его пребывания в стационаре.

Прогнозирование тяжести течения лептоспироза на догоспитальном этапе и в приемном отделении стационара. Выработка модели осуществлена методом пошагового отбора наиболее прогностически значимых признаков с уровнем надежности не менее 95% ($p < 0,05$). Перечень признаков, включенных в модель, уровни их градаций, коэффициенты модели и их значимость приведены в таблице 1.

Статистически значимая ($p < 0,001$) модель прогноза в приемном отделении инфекционного стационара тяжести течения лептоспироза на двух уровнях: тяжелое течение болезни (ЛДФ1), течение средней тяжести (ЛДФ2) имеет вид:

$$\text{ЛДФ1} = -24,99 + 0,65 \times X_1 + 11,42 \times X_2 + 3,25 \times X_3 + 0,27 \times X_4 + 8,16 \times X_5;$$

$$\text{ЛДФ2} = -33,87 + 0,75 \times X_1 + 15,50 \times X_2 + 4,95 \times X_3 + 0,25 \times X_4 + 8,44 \times X_5.$$

Для решения задачи прогноза тяжести течения болезни в формулы ЛДФ подставляются значения признаков, включенных в модель, полученных при обследовании конкретного больного, и производится решение уравнений. Оцениваемый пациент должен быть отнесен в ту группу, значения ЛДФ для которой оказались наибольшими. При $\text{ЛДФ1} > \text{ЛДФ2}$ прогнозируется тяжелое течение лептоспироза, при $\text{ЛДФ1} < \text{ЛДФ2}$ прогнозируется течение средней тяжести.

Признаки в порядке убывания значимости влияния на прогноз оказались в следующей последовательности: наличие желтухи и геморрагического синдрома ($p = 0,000$), день болезни при поступлении в стационар ($p = 0,003$), возраст пациента

Таблица 1

Признаки, включенные в модель прогноза тяжести течения лептоспироза

Наименование признаков	Единицы измерения и градации признаков	Условное обозначение	Коэффициенты		Уровень значимости, р
			ЛДФ1 (тяжелое течение)	ЛДФ2 (течение средней тяжести)	
День болезни при госпитализации	Количество дней	X1	0,65	0,75	0,003
Геморрагический синдром	Есть – 1 Нет – 2	X2	11,42	15,50	0,000
Желтуха	Есть – 1 Нет – 2	X3	3,25	4,95	0,000
Возраст	Количество лет	X4	0,27	0,25	0,004
Злоупотребление алкоголем	Есть – 1 Нет – 2	X5	8,16	8,44	0,261
Константы			– 24,99	– 33,87	

($p = 0,004$) и злоупотребление алкоголем ($p = 0,261$). Классификационная способность модели (табл. 2) оказалась на уровне 86,7%.

Таблица 2

Классификационная матрица*

Степень тяжести	%	Тяжелая степень	Средняя степень
Тяжелая степень	68,4	145	67
Средняя степень	98,0	8	386
Всего:	87,6	153	453

* По строкам: классификация соответственно базе данных; по столбцам: классификация соответственно прогнозу.

В группе больных лептоспирозом предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемой тяжести течения с реальным результатом в 87,6% случаев. В группе пациентов с тяжелым течением болезни совпадение прогнозируемой тяжести с реальными результатами составило 68,4% (совпадение результа-

тов у 145 из 212 тяжелых больных). В группе больных средней степени тяжести совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 98,0% (совпадение результатов у 386 из 394 больных).

Таким образом, дискриминантная модель прогноза тяжелого течения лептоспироза по данным первичного осмотра, основанная на 5 простейших клинических признаках, является статистически значимой ($p < 0,0001$) и обладает достаточно высокой классификационной способностью (87,6%).

Прогнозирование тяжести течения лептоспироза в отделении стационара на 1–2-е сутки пребывания больного. Наряду с данными, полученными в приемном отделении, есть возможность провести и оценить различные лабораторные исследования уже в 1–2-е сутки пребывания пациента на отделении. Именно эти данные были дополнительно включены в базу обучающей информации для выработки новой модели. Уровни градаций признаков, включенных в модель, их значимость и коэффициенты приведены в таблице 3.

Таблица 3

Признаки, включенные в модель прогноза тяжести течения лептоспироза на 1–2-е сутки пребывания в стационаре

Наименование признаков	Единицы измерения и градации признаков	Условное обозначение	Коэффициенты		Уровень значимости, р
			ЛДФ1 (тяжелое течение)	ЛДФ2 (течение средней тяжести)	
Острая почечная недостаточность	Есть – 1 Нет – 2	X1	7,98	13,77	0,000
Геморрагический синдром	Есть – 1 Нет – 2	X2	7,95	10,86	0,000
Менингит	Есть – 1 Нет – 2	X3	4,27	5,26	0,001
Желтуха	Есть – 1 Нет – 2	X4	6,66	8,88	0,001
Миокардит	Есть – 1 Нет – 2	X5	12,76	14,18	0,042
Лейкоцитоз	Есть – 1 Нет – 2	X6	0,39	0,45	0,164
Константы			– 34,12	– 57,45	

Статистически значимая ($p < 0,001$) модель прогноза тяжести течения лептоспироза на двух уровнях — тяжелое течение болезни (ЛДФ1) и течение средней тяжести (ЛДФ2) имеет вид:

$$\text{ЛДФ1} = -34,12 + 7,98 \times X_1 + 7,95 \times X_2 + 4,27 \times X_3 + 6,66 \times X_4 + 12,76 \times X_5 + 0,39 \times X_6;$$

$$\text{ЛДФ2} = -57,45 + 13,77 \times X_1 + 10,86 \times X_2 + 5,26 \times X_3 + 8,88 \times X_4 + 14,18 \times X_5 + 0,45 \times X_6.$$

Вновь введенные предиктные признаки (наличие острой почечной недостаточности ($p = 0,000$), геморрагический синдром ($p = 0,000$), менингит ($p = 0,001$), желтуха ($p = 0,001$), миокардит ($p = 0,042$), лейкоцитоз ($p = 0,164$)) обеспечили более высокую классификационную способность модели, которая оказалась на уровне 90,4%. При этом в группе больных лептоспирозом предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемой тяжести течения с реальным результатом в 90,4% случаев. В группе пациентов с тяжелым течением болезни совпадение прогнозируемой тяжести с реальными результатами составило 76,8% (совпадение результатов у 162 из 212 тяжелых больных). В группе больных средней степени тяжести совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 97,9% (совпадение результатов у 382 из 394 больных) (табл. 4).

Таблица 4

Классификационная матрица*

Степень тяжести	%	Тяжелая степень	Средняя степень
Тяжелая степень	76,8	162	49
Средняя степень	97,9	8	382
Всего:	90,4	170	421

* По строкам: классификация соответственно базе данных; по столбцам: классификация соответственно прогнозу.

Таким образом, дискриминантная модель прогноза тяжести течения лептоспироза, по данным наблюдения за пациентом в первые сутки пребывания на отделении, основанная на 6 клинических признаках (острая почечная, печеночная недостаточность, менингит, миокардит, геморрагический синдром, лейкоцитоз), обладает достаточно высокой информационной способностью (90,4%) и является статистически значимой ($p < 0,0001$). Важно отметить, что процент узнавания тяжелой степени течения болезни увеличился с 68,4% на этапе приемного отделения до 76,8% на этапе первичного обследования пациента.

Решение моделей может быть осуществлено с помощью элементарного калькулятора. Также может быть разработана программа для персонального компьютера. Использовать модели возможно на любом этапе медицинской помощи, куда впервые

поступает пациент. Важным моментом является то, что модель разработана на основе простейших, доступных к выявлению признаков.

Пример истории болезни с прогнозом для конкретных пациентов. Пациент Л., 42 лет, доставлен в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в октябре 2007 г. с диагнозом направления «Грипп». Предъявлял жалобы на общую слабость, боли в икроножных мышцах, головную боль, тошноту, уменьшение количества мочи.

Заболел остро с повышением температуры до 38°C. Головная боль, слабость. На вторые сутки болезни появились миалгии, боли в животе, однократно рвота, носовое кровотечение. С третьего дня болезни заметил уменьшение количества мочи, обратился в поликлинику и был госпитализирован в инфекционный стационар.

Дома у пациента живут две собаки: взрослая и щенок.

Алкоголем злоупотребляет.

При осмотре: кожа обычной окраски, сыпи нет. Инъекция сосудов склер. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 90 ударов в 1 минуту, гипотония — 110/70 мм рт. ст. В легких дыхание жесткое, без хрипов, одышки нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень пальпируется на 3 см ниже реберной дуги по правой среднеключичной линии. По клиническим и эпидемиологическим данным можно с достаточной уверенностью заподозрить у пациента лептоспироз.

На этапе приемного отделения по предиктным признакам (день болезни при поступлении пациента в стационар, наличие желтухи, геморрагического синдрома, возраст пациента и злоупотребление алкоголем) можно спрогнозировать тяжесть течения заболевания у данного пациента. При занесении данных признаков в графу 3 таблицы 5 рассчитываются значения в графах 5 и 7. Больного следует отнести в группу, для которой получено большее значение при решении уравнения.

В данном примере у пациента с большей вероятностью будет иметь место течение средней тяжести.

При обследовании на отделении у пациента были выявлены признаки менингита (менингеальный синдром, изменения в ликворе), острой почечной недостаточности (анурия с поступления и в крови повышение уровня креатинина до 0,9 ммоль/л). Сохранялся геморрагический синдром в виде продолжающихся носовых кровотечений.

Результаты лабораторных исследований при поступлении в отделение:

1) клинический анализ крови: лейкоциты — $26,5 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 72 мм/ч, гемоглобин — 105 г/л, тромбоциты — $100 \times 10^9/\text{л}$;

Таблица 5

Прогнозирование характера течения лептоспироза

Наименование признака	Код признака	Больной	Тяжелая степень		Средняя степень	
			Коэффициенты	Расчет	Коэффициенты	Расчет
1	2	3	4	5	6	7
День болезни при поступлении	X1	3	0,7	2,1	0,8	2,4
Желтуха	X2	2	11,4	22,8	15,5	31,0
Геморрагический синдром	X3	1	3,3	3,3	5,0	5,0
Возраст	X4	25	0,3	7,5	0,3	7,5
Злоупотребление алкоголем	X5	1	8,2	8,2	8,4	8,4
Константа			-25,0	-25,0	-33,9	-33,9
Прогноз				18,9		20,4

Больного следует отнести в группу, для которой получено большее значение при решении уравнения

2) биохимические анализы: билирубин – 21 мкмоль/л, креатинин – 0,9 ммоль/л, мочевина – 39,1 ммоль/л, АлТ – 120 ед/л, АсТ – 50 ед/л, кфк – 564 ед./л, лдг – 896 ед/л, глюкоза – 3,7 ммоль/л, протромбин – 70%, общий белок – 62 г/л;

3) моча: белок – 1,2 г/л, глюкоза – 0, лейкоциты 5 – 6 в поле зрения, эритроциты – 10 – 12 в поле зрения;

4) ликвор: цитоз – 1245/3, лимфоцитарный, белок – 0,6 г/л;

5) рентгенологическое исследование легких: без патологических изменений;

6) электрокардиографическое исследование: синусная тахикардия.

При занесении данных признаков в графу 3 таблицы 6 рассчитываются значения (графы 5 и 7). Больного следует отнести в группу, для которой получено большее значение при решении уравнения.

В отделении прогноз для данного пациента был пересмотрен в сторону тяжелого течения болезни.

На фоне терапии состояние больного улучшилось. К 6-му дню болезни нормализовалась температура, к 10-му дню исчезли миалгии, головная боль. Уровень лейкоцитов снизился до $4,1 \times 10^9$ /л. На третьей неделе нормализовался анализ мочи. Быстрое снижение уровня креатинина до нормы произошло ко второй неделе болезни.

На 5-й, 10-й и 15-й день болезни у пациента были произведены серологические исследования крови (РМА с лептоспирозным антигеном). В первой сыворотке антитела к лептоспирам выявлены не были. Во второй и третьей сыворотки крови были выявлены антитела к лептоспире *Canicola* с нарастанием титра 1/400 – 1/800.

Таблица 6

Прогнозирование характера течения лептоспироза

Наименование признака	Код признака	Больной	Тяжелая степень		Средняя степень	
			Коэффициенты	Расчет	Коэффициенты	Расчет
1	2	3	4	5	6	7
Острая почечная недостаточность	X1	1	8,0	8,0	13,8	13,8
Геморрагический синдром	X2	1	8,0	8,0	10,9	10,9
Менингит	X3	1	4,3	4,3	5,3	5,3
Желтуха	X4	2	6,7	6,7	8,9	8,9
Миокардит	X5	2	12,8	25,6	14,2	28,4
Лейкоцитоз	X6	1	0,4	0,4	0,4	0,4
Константы			-34,1	-34,1	-57,4	-57,4
Прогноз				18,9		10,3

Больного следует отнести в группу, для которой получено большее значение при решении уравнения

Пациент находился в стационаре 21 день. Выписан на 27-й день болезни в удовлетворительном состоянии. Диагноз: лептоспироз *Icterohaemorrhagiae*, безжелтушная форма, тяжёлое течение. Серозный менингит. Острая почечная недостаточность.

Выводы

1. В работе получены математико-статистические модели в результате многофакторного анализа, что является существенным дополнением в прогнозировании тяжести течения и исхода лептоспироза.

2. На основе минимально достаточного числа наиболее простых и всегда исследуемых симптомов и синдромов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и не включающих применения специальных дополнительных инструментальных методов исследования, рассчитана статистически значимая ($p < 0,0001$) информационно способная на 87,6% дискриминантная модель прогноза тяжести течения лептоспироза, которая предназначена для использования в приемном отделении инфекционного стационара. Статистически значимыми предикторами стали: день болезни

при госпитализации, геморрагический синдром, желтуха, возраст и употребление алкоголя.

3. По данным, полученным на 1–2-е сутки пребывания в стационаре, разработана статистически значимая ($p = 0,000$), с большей классификационной способностью (90,4%) модель прогноза тяжести лептоспироза. При этом статистически значимыми предикторами стали: острая почечная недостаточность, геморрагический синдром, менингит, желтуха, миокардит и лейкоцитоз.

Литература

1. Авдеева, М.Г. Причины летальных исходов лептоспироза / М.Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 6 — С. 30–33.
2. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2005. — 292 с.
3. Doudier, B. Prognostic factors associated with severe leptospirosis / B. Doudier [et al.] // Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — 2006. — № 12. - P. 299–300.
4. Dupont, H. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality / H. Dupont [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 1997. — V. 25, № 3 — P. 720–724.
5. Marotto P.C. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model / P.C. Marotto [et al.] // J. Infect. — 2010. — V. 60, № 3 — P. 218–223.

Авторский коллектив:

Майорова Светлана Олеговна — заведующая отделением СПб ГУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; тел.: 8(812)717-71-94, e-mail: svetmaj@yandex.ru;

Лобзин Юрий Владимирович — директор ФГУ «НИИДИ ФМБА России», заведующий кафедрой инфекционных болезней СПбМАПО, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru;

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник кафедры автоматизации управления и военной медицинской статистики ВМедА им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru;

Яковлев Алексей Авенирович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского факультета СПбГУ, главный врач СПб ГУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», д.м.н., профессор; тел. 8(812)717-48-28, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru.