

УДК 61.616-002.1+616.8-00:005+616.98+519.235:237
DOI: 10.56871/RBR.2022.87.33.003

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

© Андрей Николаевич Колесников¹, Юлия Николаевна Поляхова²

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. 283003, Донецкая народная республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16.

² Республиканский многопрофильный медицинский центр. 100001, Республика Южная Осетия, г. Цхинвал, ул. Осетинская, д. 78

Контактная информация: Андрей Николаевич Колесников — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии. E-mail: akolesnikov1972@gmail.com

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Инфекционные поражения нервной системы занимают 40% в когорте неврологических заболеваний детского возраста. Зачастую тяжелое течение увеличивает риск развития осложнений и инвалидизации. В работе исследованы церебральные нарушения у детей на фоне течения бактериальных, вирусных менингоэнцефалитов, токсической энцефалопатии, а также поражения нервной системы при новой коронавирусной инфекции. На основании сформированных групп изучены данные клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа ликвора, интегральных лейкоцитарных индексов, данные шкалы SOFA, ROX-индекса и индекса оксигенации. При помощи метода многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением независимых переменных были сформированы математические модели прогнозирования риска церебральных осложнений в каждой из трех групп в зависимости от этиологии. В модель включены переменные, доступные практикующему врачу на всем протяжении лечения. Выбранные значения не требуют дополнительных дорогостоящих анализов или оборудования, что имеет важное практическое значение.

Ключевые слова: менингит; энцефалит; инфекция; лейкоцитарный индекс; церебральные осложнения.

PREDICTION OF THE RISK OF CEREBRAL COMPLICATIONS AMONG CHILDREN WITH INFECTIONS LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF VARIOUS ETIOLOGIES

© Andrey N. Kolesnikov¹, Yu. N. Polyakhova²

¹ Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyich Avenue, 16

² Republican Multidisciplinary Medical Center. 100001, Republic of South Ossetia, Tskhinval, Osetinskaya str., 78

Contact information: Andrey N. Kolesnikov — MD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Neonatology. E-mail: akolesnikov1972@gmail.com

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Infectious lesions of the nervous system occupy 40% of the cohort of neurological diseases of childhood. Often severe course increases the risk of complications and disability. The work investigated cerebral disorders in children against the background of bacterial, viral meningoencephalitis, toxic encephalopathy, as well as damage to the nervous system in a new coronavirus infection. Based on the formed groups, the data of clinical blood analysis, biochemical blood analysis, clinical analysis of cerebrospinal fluid, integral leukocyte indices, SOFA scale data, ROX index and oxygenation index were studied. Using the method of multifactorial binary logistic regression analysis with step-by-step inclusion of independent variables, mathematical models for predicting the risk of cerebral complications in each of the three groups, depending on the etiology, were formed. The model includes variables available to the practitioner throughout the treatment, the selected values do not require additional expensive analyses or equipment, which is of great practical importance.

Key words: meningitis; encephalitis; infection; leukocyte index; cerebral complications.

Инфекционные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) имеют большой удельный вес в структуре заболеваний нервной системы — около 40%. В зависимости от этиологии течение заболевания и осложнения имеют большое количество патогенетических звеньев и обладают полиморфной клинической картиной.

Наряду с бактериальными и вирусными возбудителями, с развитием пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) появилась проблема поражения ЦНС в результате заражения коронавирусом (SARS-CoV-2), развития мульти-системного воспалительного ответа (MIS-C).

При развернутой клинической картине бактериального поражения ЦНС имеет место сочетание общих инфекционных проявлений и признаков системной воспалительной реакции. В зависимости от клинической формы заболевания также могут выявляться симптомы септического шока, внутричерепной гипертензии [1]. Тяжелое течение и высокий процент инвалидизации оставляет открытым вопрос о возможностях прогнозирования церебральных осложнений и методах их предотвращения.

Вне зависимости от этиологии при бактериальном менингите (БМ) в остром периоде зачастую развиваются следующие церебральные осложнения: отек-набухание головного мозга, вентрикулиты, гидроцефалия, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому или ишемическому типу, синус-тромбоз [7]. В 90% случаев из всех цереброваскулярных осложнений диагностируют ОНМК по ишемическому типу и только в 10% случаев по геморрагическому типу [11, 12].

При вирусных энцефалитах возникает острое воспаление и активная репликация вируса в нервных клетках, что приводит к некротическому повреждению мозга. В других случаях возбудитель без репликации вызывает воспаление клеток мозга по типу периваскулярной демиелинизации.

При энцефалитах, индуцированных вирусом простого герпеса (ВПГ), процесс зачастую локализуется в лобно-височных областях и стволе мозга. В периоде реконвалесценции возможно формирование постнекротических кист [4]. С ВПГ-1 зачастую связаны кровоизлияния с локализацией внутри височной доли. Ишемический инсульт чаще всего связан с ВПГ-2 с основным звеном патогенеза в виде васкулита крупных сосудов [10].

Ограниченное кровоизлияние является неотъемлемой частью токсической энцефалопатии. Как правило, возникает в результате ослабления нервно-сосудистой единицы мозга из-за повышенной проницаемости мембран вследствие действия медиаторов воспаления.

Факторами риска тяжелого течения COVID-19 у детей являются наличие коморбидных состояний (в первую очередь органического поражения ЦНС) в сочетании с ярко выраженными клиническими проявлениями инфекционного процесса и острого респираторного дистресс-синдрома [2]. Поражения ЦНС при COVID-19 варьируют от краниальных мононевропатий до тяжелых поражений головного и спинного мозга в

виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии и миелопатий. Неврологические нарушения могут быть обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза (энцефалопатия критических состояний), нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 (изолированное поражение черепных нервов, очаговые и диффузные поражения ЦНС), цитокиновым штормом, а также смешанным воздействием перечисленных факторов [6].

Максимально ранние мероприятия интенсивной терапии, начатые в течение 15 минут от момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, ассоциируются с уменьшением риска осложнений и летального исхода критических состояний у детей на фоне инфекционных заболеваний [3]. Таким образом, необходимым является разработка простых и доступных методов прогноза тяжелого течения заболевания с целью своевременной коррекции терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Снижение осложнений у детей с инфекционными поражениями ЦНС различной этиологии путем создания математической модели прогноза развития инвалидизирующих церебральных нарушений на основании данных клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, клинического анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) и интегральных лейкоцитарных индексов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдение и анализ клинических случаев проходили на базе отделения интенсивной терапии (ОИТ) для детей с инфекционной патологией г. Донецка в период с 2016 по 2021 год. Число клинических наблюдений составляет 168. Все случаи разделены на 3 группы: первая — бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты (47 пациентов), вторая — вирусные менингоэнцефалиты и токсическая энцефалопатия (54 пациента), третья — поражения ЦНС при COVID-19 и MIS-C (67 пациентов). В первой группе частыми возбудителями выступали менингококк, пневмококк, золотистый стафилококк, отмечены 2 случая листериозного менингита. У 11 пациентов в исходе заболевания отмечены церебральные осложнения. Во второй группе возбудителями зачастую выступали энтеровирусы, ВПГ 1-го и 2-го типов, диагностированы единичные случаи гриппозного и коревого энцефалитов. Во второй группе церебральные нарушения выявлены в 13 случаях. Среди пациентов с COVID-19 церебральные осложнения отмечены у 3 больных.

Исследование статистической взаимосвязи между качественным признаком и клиническим исходом осуществляли при помощи анализа таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса с достигнутым уровнем статистической значимости (p) и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Исследование

взаимосвязи между количественным и качественным признаками осуществлялось при помощи однофакторного логистического регрессионного анализа с вычислением статистики χ^2 Вальда с достигнутым уровнем статистической значимости и ОШ с 95% ДИ. Построение математических моделей прогноза риска осложнений осуществлялось при помощи метода многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением независимых переменных. Влияние независимой переменной на вероятность исхода определяли при помощи ОШ и 95% ДИ [8].

Вероятность P отнесения пациента к одной из двух категорий вычисляется по формуле:

$$p = \frac{\exp(y)}{1 + \exp(y)}, \quad (1)$$

здесь значение зависимой переменной y линейно зависит от независимых переменных $x_1, \dots, x_n$, то есть выражается регрессионным уравнением вида:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_n x_n, \quad (2)$$

где $b_0, b_1, \dots, b_n$ — регрессионные коэффициенты.

Для выполнения бинарного логистического регрессионного анализа соблюдались следующие условия: в первом случае зависимая переменная принимала два значения: 1 — благоприятный исход, 2 — неблагоприятный исход (абсцесс головного мозга, апаллический синдром, ОНМК).

В качестве независимых переменных использованы данные, полученные в результате анализа лабораторных показателей крови, ликвора, лейкоцитарных индексов, оценки ROX-индекса, индекса оксигенации, данных шкалы SOFA при поступлении и на 4–5-е сутки нахождения в стационаре. В результате получен массив данных из качественных и количественных переменных, характеризующих тяжесть состояния пациента, степень ответа организма на воспаление, уровень приспособительно-компенсаторных механизмов, а также состояние клеточного и гуморального иммунитета в динамике. Оценка дискриминирующей способности математической модели выполнялась на основе анализа таблицы классификаций. Оценку прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривых с вычислением показателя площади под ROC-кривой, называемой AUC (Area Under Curve) [9].

В процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень статистической значимости (p), критическое значение которого составляло 0,05 [5]. Результаты исследования были подвергнуты статистическому анализу и математической обработке данных с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007, IBM SPSS Statistics 10.0 на персональном компьютере.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При отборе переменных для построения моделей прогноза развития неврологических осложнений ориентировались

на результаты содержательного и формального анализов, а также использовали переменные, доступные медицинскому работнику независимо от наличия специализированного оборудования и уровня оказания помощи медицинского учреждения.

На первом этапе проведен одномерный анализ независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом заболевания, пригодных для построения модели. Для каждой из трех групп исследования были отобраны индивидуальные независимые переменные.

Особое внимание необходимо обратить на те интегральные индексы, которые включены в математические модели. Лейкоцитарный индекс определяется как отношение лимфоцитов к нейтрофилам (%). Индекс Гаркави — это отношение лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам (%). Оба показателя отражают соотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Уровень эндогенного токсикоза характеризует показатель интоксикации (ПИ) и определяется по формуле:

$$\text{ПИ} = \frac{\text{ЛИИ} \cdot \text{лейкоциты} \cdot \text{СОЭ}}{1000}, \quad (3)$$

где ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации, вычисляемый по формуле Кальф–Калифа:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \text{ мил.} + 3 \text{ юн.} + 2 \text{ п.я. нейтр.} + \text{с.я. нейтр.}) \cdot (\text{плаз.} + 1)}{(\text{лимфоц.} + \text{моноц.}) \cdot (\text{эоз.} + 1)}. \quad (4)$$

Оценку комплексного влияния лабораторных показателей крови, ликвора, лейкоцитарных индексов и шкал оценки органной дисфункции на изучаемый клинический исход осуществляли при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа, в результате которого были построены математические модели прогноза риска церебральных осложнений.

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа из большого количества уравнений отобрано по одному для прогнозирования исследуемого явления в каждой группе. Каждое уравнение имело оптимальное значение показателя корректности прогноза модели более 80% и соответствовало вышеперечисленным условиям.

В математическую модель прогноза риска неврологического дефицита при БМ вошли четыре независимые переменные, описанные в таблице 1.

Подставив значения коэффициентов регрессии b_0 – b_4 из таблицы 1 в уравнение 2, получим математическую модель прогноза церебральных осложнений в группе бактериальных поражений ЦНС:

$$y = 5,79 + (0,03 \cdot x_1) + (1,04 \cdot x_2) + (-0,59 \cdot x_3) + (-1,04 \cdot x_4),$$

где x_1 – x_4 — значения переменных, представленных в норме в таблице 2.

Таблица 1

Независимые переменные, включенные в модель прогноза риска неврологического дефицита при бактериальном менингите

Код	Переменные	Значение переменных	B	χ^2 Вальда	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
X_1	Лимфоциты в 4-е сутки	N=35–65%	0,03	0,42	0,05	1,03	0,95–1,11
X_2	Лейкоцитарный индекс в 1-е сутки	N=0,41±0,03	1,04	0,67	0,04	2,83	0,22–36,71
X_3	Уровень мочевины в 1-е сутки	N=1,8–6,4 мкмоль/л	–0,59	3,547	0,05	0,5	0,29–1,04
X_4	SOFA	N=0 баллов	–1,04	7,87	0,005	0,35	0,17–0,75
b_0	Константа	–	5,79	5,39	0,02		

Примечание: B — коэффициент регрессии; P — достигнутый уровень статистической значимости для статистики χ^2 Вальда; Exp (B) — отношение шансов (ОШ); 95% ДИ для Exp (B) — 95% доверительный интервал для ОШ.

Таблица 2

Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе бактериальных поражений центральной нервной системы

Группа	Вариант исхода	Фактический исход	Прогноз математической модели		Процент корректных прогнозов
Бактериальные поражения центральной нервной системы	Выздоровление	31	Верный	26	83,9
			Ложный	5	
	Церебральное осложнение	11	Верный	9	81,8
			Ложный	2	

Подставив полученное значение u в уравнение 1, рассчитаем прогнозируемый риск P наступления неврологических осложнений в данной группе.

В таблице 2 приводятся результаты классификации спрогнозированного и фактического неврологического дефицита в группе бактериальных поражений ЦНС в результате применения математической модели.

В данной таблице представлены наблюдаемые и прогнозируемые значения зависимой переменной по результатам логистического регрессионного анализа. Прогнозируемая вероятность наличия неврологического дефицита совпадает с реальными результатами в 81,8% случаев (чувствительность), в группе пациентов с прогнозируемой вероятностью отсутствия неврологического дефицита совпадение с реальными данными составляет 80,9% (специфичность).

Предсказательная способность математической модели (точность) составляет 83,3%, что является хорошей степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда 29,28, $p=0,00001$.

Таким образом, многофакторная математическая модель характеризуется достаточной специфичностью, то есть способностью правильно определять пациентов с благоприятным исходом, а также чувствительностью, то есть способностью правильно определять наличие неврологических осложнений в результате перенесенного заболевания.

Дискриминирующую способность математической модели оценивали при помощи ROC-кривой (рис. 1). Показатель площади AUC под ROC-кривой используют для анализа дис-

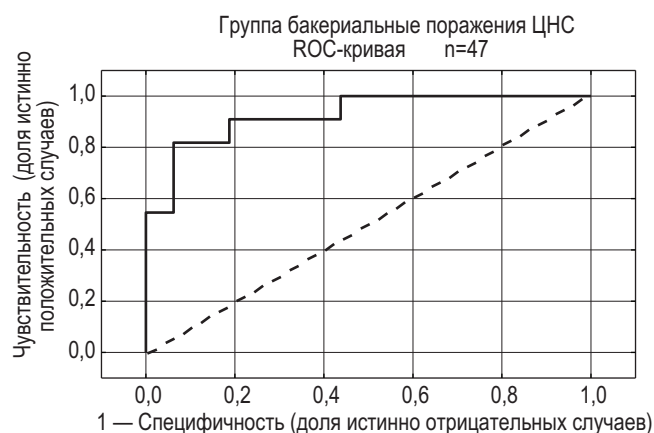


Рис. 1. ROC-кривая прогностической эффективности модели

криминирующей способности математической модели. В представленной математической модели показатель AUC составил $0,926 \pm 0,025$ с достигнутыми значениями уровня статистической значимости 0,004 и границами доверительного интервала от 0,876 до 0,974, что соответствует хорошему качеству предсказательной способности математической модели.

В состав второй математической модели для прогноза риска неврологических осложнений в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии также вошли четыре независимые переменные (табл. 3).

Подставив коэффициенты регрессии b_0 – b_4 из таблицы 3, полученные в результате процедуры многофакторного

Таблица 3

Независимые переменные, включенные в модель прогноза риска неврологического дефицита при поражениях центральной нервной системы вирусной этиологии и токсической энцефалопатии

Код	Переменные	Значение переменных		B	χ^2 Вальда	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
X ₁	День заболевания	Значение показателей	Значение в днях	−0,14	1,96	0,01	0,87	0,72–1,06
X ₂	Шкала SOFA при поступлении		N=0 баллов	−0,49	8,31	0,004	0,62	0,44–0,86
X ₃	Лейкоциты в 4-е сутки		N=4,5–9,5 г/л	−0,08	0,37	0,05	0,93	0,72–1,19
X ₄	Показатель интоксикации на 4-е сутки		N=0,5–0,75	0,03	0,01	0,01	1,03	0,6–1,75
b ₀	Константа			3,66	8,75	0,003		

Таблица 4

Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе вирусных поражений центральной нервной системы и токсической энцефалопатии

Группа	Вариант исхода	Фактический исход	Прогноз математической модели		Процент корректных прогнозов
Вирусные поражения центральной нервной системы	Выздоровление	40	Верный	33	82,5
			Ложный	7	
	Церебральное осложнение	13	Верный	11	84,6
			Ложный	2	

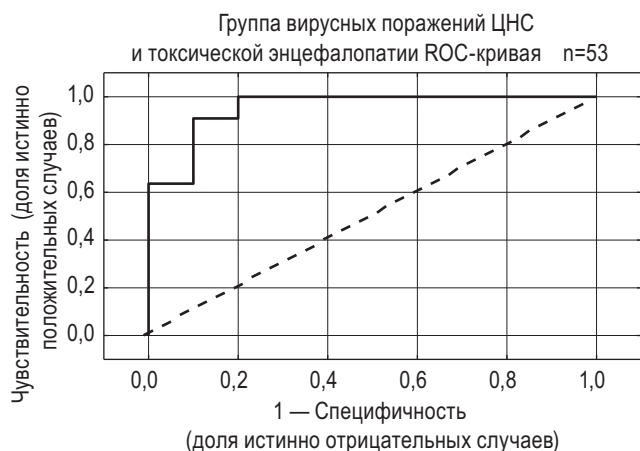


Рис. 2. ROC-кривая прогностической эффективности модели

регрессионного анализа, в уравнение 2, построим математическую модель прогноза риска неврологического дефицита у пациентов второй группы:

$$y = 3,66 + (-0,14 \cdot x_1) + (-0,49 \cdot x_2) + (-0,08 \cdot x_3) + (0,03 \cdot x_4),$$

где x_1 – x_4 — значения переменных, представленных в норме в таблице 3.

При введении значения y в уравнение 1 рассчитывается прогнозируемый риск P церебральных осложнений у пациентов второй группы. В таблице 4 приведена оценка способности к переклассификации представленной математической модели.

По результатам переклассификации чувствительность модели составляет 84,6%, специфичность — 82,5%. Точность математической модели составляет 83,0%, что является хорошей степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда 18,63, $p=0,0009$.

Анализ ROC-кривой на рисунке 2 оценивает дискриминирующую способность модели прогноза риска неврологических нарушений в исследуемой группе. Показатель AUC под ROC-кривой составил $0,995 \pm 0,012$ с достигнутыми значениями уровня статистической значимости 0,05 и границами доверительного интервала от 0,953 до 1,0, что соответствует отличному качеству предсказательной способности математической модели.

В состав математической модели прогноза риска неврологического дефицита в группе поражения ЦНС при COVID-19 и MIS-C вошли пять независимых переменных (табл. 5).

Подставив коэффициенты регрессии b_0 – b_5 из таблицы 5, полученные в результате процедуры многофакторного регрессионного анализа, в уравнение 2, построим математическую модель прогноза риска неврологических осложнений у пациентов данной группы:

$$y = 12,32 + (-0,42 \cdot x_1) + (-3,46 \cdot x_2) + (-0,15 \cdot x_3) + (-0,45 \cdot x_4) + (-0,9 \cdot x_5),$$

где x_1 – x_5 — значения переменных, представленных в таблице 5.

Подставив полученное значение y в уравнение 1, можно рассчитать прогнозируемый риск P неврологического дефицита у пациентов с поражением ЦНС при COVID-19 и MIS-C.

Таблица 5

Независимые переменные, включенные в модель прогнозирования неврологического дефицита при поражениях центральной нервной системы в результате COVID-19

Код	Переменные	Значение переменных		B	χ^2 Вальда	P	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
X_1	Индекс Гаркави в 1-е сутки	N=0,3–0,5		–0,42	1,66	0,01	0,66	0,34–1,26
X_2	МНО в 1-е сутки	N=0,85–1,15		–3,46	2,02	0,01	0,03	0,0002–4,06
X_3	Лейкоциты в 4-е сутки	N=4,5–9,5 г/л		–0,15	6,39	0,01	0,86	0,76–0,97
X_4	SOFA	N=0 баллов		–0,45	3,76	0,05	0,64	0,4–1,01
X_5	Наличие флоры по результатам бактериального посева	нет	1	–0,9	1,98	0,02	0,41	0,11–1,46
		грибковая	2					
		бактериальная	3					
b_0	Константа			12,32	8,06	0,004		

Таблица 6

Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе поражений центральной нервной системы при COVID-19 и MIS-C

Группа	Вариант исхода	Фактический исход	Прогноз математической модели		Процент корректных прогнозов
COVID-19+ MIS-C	Выздоровление	58	Верный	55	94,8
			Ложный	1	
	Церебральное осложнение	5	Верный	4	80,0
			Ложный	1	

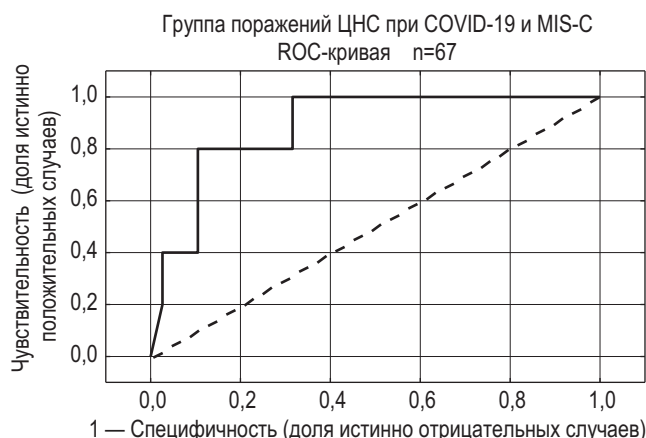


Рис. 3. ROC-кривая прогностической эффективности модели

В таблице 6 проведена оценка способности к переклассификации представленной математической модели.

Результаты переклассификации показали, что чувствительность модели составляет 80,0%, специфичность — 94,8%. Точность математической модели составляет 93,7%, что является высокой степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда 18,52, $p=0,002$.

Оценка дискриминирующей способности модели прогноза риска церебральных осложнений в третьей группе проведена при помощи анализа ROC-кривой и отражена на рисунке 3. Показатель площади под ROC-кривой (AUC) составил $0,89 \pm 0,01$ с достигнутыми значениями уровня статистической

значимости 0,02 и границами доверительного интервала от 0,836 до 0,923, что соответствует удовлетворительному качеству предсказательной способности математической модели.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Независимые переменные, входящие в состав математических моделей прогноза, имеющие значения ОШ $>1,0$, называются факторами риска, значения ОШ $<1,0$ носят название протективных переменных.

В математической модели прогноза церебральных осложнений в группе бактериальных поражений ЦНС наиболее значимым фактором риска является лейкоцитарный индекс при поступлении, при этом ОШ составляет 2,83 (95% ДИ 0,22–36,71). Так, в группе лиц с повышенным значением лейкоцитарного индекса в первые сутки при неизменных значениях других переменных в модели риск развития неврологических последствий выше почти в 3 раза по сравнению с пациентами с нормальным лейкоцитарным индексом. На втором ранговом месте по значимости в формировании риска — уровень лимфоцитов в 4-е сутки, при этом ОШ составляет 1,03 (95% ДИ 0,95–1,11). При выраженной лимфопении к 4-м суткам у пациентов с БМ при неизменных значениях других переменных в модели риск развития осложнений выше в 1,03 раза по сравнению с пациентами с лимфоцитами в пределах нормы.

Среди протективных переменных в вышеописанной математической модели первое место занимает оценка по шкале SOFA, где ОШ равно 0,35 (95% ДИ 0,17–0,75). У па-

циентов без нарушений органов и систем, которые оцениваются по данной шкале на 65% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,35) = 65,0$), меньше риск неврологических осложнений. На втором ранговом месте находится уровень мочевины при поступлении с ОШ, равным 0,5 (95% ДИ 0,29–1,04). Так, риск развития неврологического дефицита на 50% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,5) = 50,0$) ниже у больных с нормальным уровнем мочевины, чем у пациентов с повышенным показателем.

В математической модели для прогноза неврологического дефицита в группе поражений ЦНС вирусной этиологии и токсической энцефалопатии фактором риска выступает показатель интоксикации в 4-е сутки, где ОШ равен 1,03 (95% ДИ 0,6–1,75). У пациентов с нарастанием ПИ к 4-м суткам при нормальных остальных значениях показателей в математической модели риск развития церебральных нарушений в 1,03 раза выше, чем у пациентов с ПИ в пределах допустимых значений.

Среди протективных факторов на первом месте по влиянию находится оценка SOFA, где ОШ составил 0,62 (95% ДИ 0,44–0,86). Это значит, что при нормальных иных показателях в модели снижение балла SOFA на 1 единицу уменьшает риск церебральных осложнений на 38% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,62) = 38,0$). На втором статистически значимом месте находится день госпитализации от момента начала заболевания с ОШ, равным 0,87 (95% ДИ 0,72–1,06). Таким образом, при сокращении отсроченности госпитализации на 1 день риск дальнейшего развития осложнения меньше на 13% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,87) = 13,0$) по сравнению с пациентами с более поздним обращением в стационар. На третьем ранговом месте по влиянию на исход заболевания находится уровень лейкоцитов в 4-е сутки, где ОШ составила 0,93 (95% ДИ 0,72–1,19). Если все остальные показатели в математической модели находятся в пределах нормы, снижение уровня лейкоцитов на 1 г/л уменьшает риск развития церебральных осложнений на 7% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,93) = 7,0$).

Математическую модель прогноза развития осложнений в группе COVID-19 и MIS-C составили только протективные факторы. По влиянию на прогноз исследуемого исхода на первое место выступает МНО в первые сутки, где ОШ составило 0,03 (95% ДИ 0,0002–4,06). При нормальном значении МНО риск развития церебральных осложнений (в частности ОНМК) снижается на 97% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,03) = 97,0$) по сравнению с больными с повышенным показателем. Второе ранговое место по статистической значимости отведено наличию флоры в организме пациента по данным бактериологического исследования, где ОШ равно 0,41 (95% ДИ 0,11–1,46). Таким образом, у больных в отсутствии бактериальной инфекции и микоза риск развития неврологических осложнений уменьшается на 59% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,41) = 59,0$). На третьем месте по значимости находится оценка по шкале SOFA с ОШ, равным 0,64 (95% ДИ

0,4–1,01). В условиях нормальных значений остальных показателей, используемых в модели, снижение балла SOFA на 1 единицу уменьшает риск осложнений на 36% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,64) = 36,0$). Четвертое место отведено индексу Гаркави в 1-е сутки, ОШ составило 0,66 (0,34–1,26). Нормальный уровень Гаркави в 1-е сутки при неизменных остальных значениях уменьшает вероятность церебральных осложнений на 34% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,66) = 34,0$). Последнее место по степени влияния на исход в данной группе отведено уровню лейкоцитов в 4-е сутки с ОШ, равным 0,86 (95% ДИ 0,76–0,97). При иных составляющих модели, значения которых в пределах нормы, снижение уровня лейкоцитов к 4-м суткам на 10 г/л уменьшает риск развития неврологического дефицита на 14% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,86) = 14,0$).

В целях упрощения расчетов по разработанным уравнениям регрессии в условиях практического здравоохранения данные формулы необходимо внести на платформу Microsoft Excel персонального компьютера медицинского работника. Оператору достаточно лишь ввести информацию, характеризующую пациента, в соответствующую ячейку, и значение прогнозируемого риска отобразится в процентах.

ВЫВОДЫ

При введении в практику математических моделей прогноза риска развития неврологического дефицита необходимо акцентировать внимание, что в исследовании были рассмотрены последствия в виде апаллического синдрома, развития абсцесса головного мозга и ОНМК. При прогнозировании необходимо учитывать, что в группе бактериальных поражений ЦНС среди осложнений на первое место выходит развитие абсцесса (63,6%), на втором месте — ОНМК (27,3%), третье место отводится крайне тяжелому исходу заболевания — апаллическому синдрому (9,1%).

В случае поражений ЦНС вирусной этиологии и токсической энцефалопатии в большинстве случаев наступают неврологические осложнения за счет ОНМК (83,3%), второе место занимает абсцедирование или формирование кистозных изменений головного мозга (16,7%). В этой группе у исследованных пациентов апаллического синдрома не встречалось.

При поражении ЦНС в результате коронавирусной инфекции и/или развитии MIS-C удельный вес рассматриваемых осложнений равен: у одного больного исход в виде апаллического синдрома, у одного больного — развитие абсцесса головного мозга, у одного больного — ОНМК.

Предложенные математические модели могут быть использованы в повседневной практике врачом анестезиологом-реаниматологом или инфекционистом, не владеющим специальными знаниями в области математического моделирования, для выявления риска развития неврологических

осложнений у пациентов с инфекционным поражением ЦНС с учетом этиологии заболевания. В связи с полученными результатами появится возможность корректировать лечение с целью изменения переменных и снижения вероятности неблагоприятных прогнозируемых клинических исходов. В состав математических моделей вошли переменные, доступные практикующему врачу на всем протяжении лечения. Выбранные значения не требуют дополнительных дорогостоящих анализов или оборудования, что имеет важное практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2010.
2. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 4: 29–34.
3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Шмаков А.Н. и др. Факторы ятрогенного риска развития критических состояний у детей с инфекционной патологией. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018; 2: 16–9.
4. Петрухин А.С. Детская неврология. Учебное пособие. Т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
5. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Учебное пособие. СПб.; 2002.
6. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020; 11(2): 60–80.
7. Мартынов В.А., Жданович Л.Г., Карасева Е.А. и др. Осложнения бактериальных менингитов. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018; 1: 54–9.
8. Lang T.A., Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers, 3rd Edition; ACP Press; 2011.
9. Petri A., Sebin K. Medical Statistics at a Glance; 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2009.
10. Hauer L., Slaven P., Schulte E.C. et al. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review. Journal of Neuroinflammation; 2019; 1(16): 19.
11. Kastenbauer S., Pfister H.W. Pneumococcal meningitis in adults Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 case. Brain. 2003; 126: 1015.
12. Muller M., Merkelbach S., Hermes M., Konig J. Relationship between short-term outcome and occurrence of cerebral artery stenosis in survivors of bacterial meningitis. Journal of Neuroinflammation; 1998; 245 (2): 87–92.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeyev V.I., Pshenishnov K.V. Intensivnaya terapiya infektsionnykh zabolevaniy u detey [Intensive therapy of infectious diseases in children]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2010. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoy D.V., Mironov P.I. i dr. Prediktory letal'nogo iskhoda novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 u detey [Predictors of death of a new coronavirus infection COVID-19 in children]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2021; 4: 29–34. (in Russian).
3. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Shmakov A.N. i dr. Faktory yatrogennoogo riska razvitiya kriticheskikh sostoyaniy u detey s infektsionnoy patologiyey [Iatrogenic risk factors for the development of critical conditions in children with infectious pathology]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2018; 2: 16–9. (in Russian).
4. Petrukhin A.S. Detskaya nevrologiya [Pediatric neurology]. Uchebnoye posobiye. T. 1. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (in Russian).
5. Yunkero V.I., Grigor'yev S.G. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy [Mathematical and statistical processing of medical research data]. Uchebnoye posobiye. Sankt-Peterburg; 2002. (in Russian).
6. Belopasov V.V., Yashu Ya., Samoylova Ye.M., Baklaushev V.P. Porazheniye nervnoy sistemy pri SOVID-19 [Damage to the nervous system in COVID-19]. Klinicheskaya praktika. 2020; 11(2): 60–80. (in Russian).
7. Martynov V.A., Zhdanovich L.G., Karaseva Ye.A. i dr. Oslozhneniya bakterial'nykh meningitov [Complications of bacterial meningitis]. Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2018; 1: 54–9. (in Russian).
8. Lang T.A., Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers, 3rd Edition; ACP Press; 2011.
9. Petri A., Sebin K. Medical Statistics at a Glance; 2nd ed. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2009.
10. Hauer L., Slaven P., Schulte E.C. et al. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review. Journal of Neuroinflammation; 2019; 1(16): 19.
11. Kastenbauer S., Pfister H.W. Pneumococcal meningitis in adults Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 case. Brain. 2003; 126: 1015.
12. Muller M., Merkelbach S., Hermes M., Konig J. Relationship between short-term outcome and occurrence of cerebral artery stenosis in survivors of bacterial meningitis. Journal of Neuroinflammation; 1998; 245 (2): 87–92.

