

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЧАГОВОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА*

LABORATORY PREDICTIONAL CRITERIA FOR ENCEPHALITIC FORM OF ACUTE TICK-BORNE ENCEPHALITIS

*E. Ilyinskikh
E. Zamyatina
N. Ilyinskikh*

Summary The aim of this study was to identify laboratory predictors and develop a regression model to early detect a focal encephalitic form (EF) of tick-borne encephalitis (TBE). The study was involved 33 patients diagnosed with febrile form (FF) of acute TBE, 54 patients with meningeal form (MF), 14 patients with EF with good outcome and 6 patients with EF with fatal outcome (EFO). The results of medical laboratory tests obtained in a day of hospitalization were analyzed. It was found that the significant predictive power for diagnosis of EF and EFO demonstrated the following parameters: leukocytes levels above $11.9 \times 10^6/L$, segmented neutrophils levels in the blood above 73%, lymphocytes level in the blood below 10%, index of erythrocyte sedimentation rate below 20 mm/h, the blood glucose concentration above 6.5 mmol/L, the total bilirubin level above $10 \mu\text{mol/L}$, the activity of aspartate aminotransferase above 25 IU/L, alanine aminotransferase above 24 IU/L, pleocytosis below 100 cells/ μL , lymphocytes level in the cerebrospinal fluid below 49 cells/ μL and hypochlorarchy is less than 118 mmol/L. We developed a model using logistic regression analysis that showed the significant predictive power for diagnosis of EF of TBE (AUC = 0.95). Thus, we demonstrated the possibility of the risk prediction of EF in patients with TBE using the regression model and diagnostic scoring system on the base of medical laboratory tests.

Keywords: tick-borne encephalitis, predictors, logistic regression, cerebrospinal fluid, blood, leukocytes, lymphocytes, glucose, aminotransferases

Ильинских Екатерина Николаевна

*Д.м.н., профессор, Сибирский государственный
медицинский университет Минздрава России (Томск)
infconf2009@mail.ru*

Замятина Евгения Владимировна

*Ассистент, Сибирский государственный медицинский
университет Минздрава России (Томск)
e_zamyt@mail.ru*

Ильинских Николай Николаевич

*Д.б.н., профессор, Сибирский государственный
медицинский университет Минздрава России (Томск)
nauka-tomsk@yandex.ru*

Аннотация. Целью работы было выявить основные лабораторные прогностические критерии и создать регрессионную модель ранней диагностики очаговой формы (ОФ) клещевого энцефалита (КЭ). В исследование было включено 33 пациентов с диагнозом лихорадочной формы (ЛФ) КЭ, 54 больных с менингеальной формой (МФ), 14 больных ОФ с благоприятным исходом и 6 больных ОФ с летальным исходом (ОФЛИ). Проведен анализ результатов общеклинических лабораторных тестов, взятых при поступлении больных в стационар. Установлено, что высокую прогностическую силу для диагноза ОФ КЭ и ОФЛИ КЭ показали значения следующих показателей: число лейкоцитов в крови более $11,9 \text{ Г/л}$, число сегментоядерных нейтрофилов в крови более 73%, число лимфоцитов в крови менее 10%, значение показателя СОЭ более 20 мм/ч, концентрация глюкозы в крови более 6,5 ммоль/л, общий билирубин выше 10 мкмоль/л, активность аспартат аминотрансферазы более 25 МЕ/л, аланин аминотрансферазы — выше 24 МЕ/л, плеоцитоз менее 100 клеток/мкл, число лимфоцитов в ликворе менее 49 клеток/мкл и гипохлорархия менее 118 ммоль/л. С помощью логистического регрессионного анализа разработана модель, которая имеет «отличное» качество прогноза развития ОФ (AUC = $0,95 \pm 0,03$). Таким образом, показана возможность улучшения диагностики, раннего прогнозирования развития ОФ КЭ благодаря использованию разработанной модели и диагностического алгоритма на основе общеклинических лабораторных показателей.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, предикторы, логистическая регрессия, ликвор, кровь, лейкоциты, лимфоциты, глюкоза, аминотрансферазы.

Известно, что клещевой энцефалит (КЭ) является одной из наиболее распространенных природно-очаговых инфекций, сопровождающихся развитием как относительно благоприятно протекающих лихорадочных форм (ЛФ), так и более тяжелых — менингеальных (МФ) и, в особенности, очаговых форм (ОФ) с тяжелым поражением центральной нервной системы, высоким риском инвалидизации и летального

исхода [1]. К числу наиболее трудных проблем диагностики КЭ относится раннее распознавание ОФ, которую в начале заболевания сложно дифференцировать от МФ [1]. Одной из современных направлений диагностики некоторых тяжело протекающих инфекционных заболеваний является разработка компьютерных диагностических алгоритмов и шкал, которые могли бы использоваться практическими врачами для опреде-

* Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 16-40-700149.

ления тяжести и прогнозирования исходов заболевания [2]. Поэтому целью данной работы было помощью ретроспективного анализа результатов общеклинических исследований крови и ликвора выявить основные лабораторные прогностические критерии ранней диагностики ОФ КЭ и составить диагностические алгоритмы, позволяющие дифференцировать ОФ и МФ этой инфекции.

Материал и методы

Работа выполнена в дизайне ретроспективного клинического исследования типа «случай-контроль» на базах клиники инфекционных заболеваний Сибирского государственного медицинского университета и инфекционного отделения ОГАУЗ 3-ей Городской больницы г. Томска в период эпидсезонов КЭ в 2009–2016 годов. В исследование было включено 33 пациентов с диагнозом ЛФ, 54 больных с МФ и 14 больных ОФ острого КЭ с благоприятным исходом и 6 больных ОФ с летальным исходом (ОФЛИ). Группы были сопоставимы по полу и возрасту, который варьировал от 18 до 62 лет. Среди больных ОФ и ОФЛИ преобладали больные с менингоэнцефалитическим вариантом, но у 7 этих пациентов был диагностирован полиоэнцефаломиелитический вариант [1].

Диагноз был верифицирован обнаружением IgM и IgG к вирусу КЭ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Кольцово, Россия). Исследование было одобрено Этическим комитетом СибГМУ Минздрава РФ (протокол № 4308 от 19.10.2015 г.) и проводилось только после получения информированного согласия на участие в соответствии с правилами «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (2002 г.) и «Правилами клинической практики» (Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.03).

Проведено изучение историй болезни, откуда получена информация о результатах общеклинических лабораторных тестов (общего и биохимического анализов крови и ликвора, бактериологического посева материала из носоглотки) при поступлении больных в стационар.

Оценку различий между выборками осуществляли с использованием *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении переменных), *U*-теста Манна-Уитни (в случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением), критерия значимости гипотезы χ^2 или точного критерия Фишера [3]. При проверке статистических гипотез значения $P < 0,05$ считались как статистически значимые. Данные были представлены как медиана (*Me*) и квартили [*Q*₂₅; *Q*₇₅] или как $\bar{X} \pm s$, где \bar{X} — выбо-

рочное среднее, а *sx* — стандартная ошибка. Результаты изучения структуры сопутствующей патологии в обследованных группах больных были представлены как $p \pm Sp$, где *p* — выборочная доля, а *Sp* — стандартная ошибка выборочной доли. С помощью специализированных модулей приложения Scorecard программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) [4, 5], предназначенных для разработки и оценки моделей оценочных алгоритмов, были созданы алгоритмы диагностического поиска, позволяющие дифференцировать ОФ и МФ КЭ. С помощью модулей, определяющих информационную ценность каждого показателя, была дана оценка их прогностической силы и присвоены весовые коэффициенты доказательности. На основе результатов бинарной логистической регрессии модели была создана оценочная система и сгенерирована шкала в баллах [5]. Прогностическая оценка диагностической модели проведена с помощью ROC (receiver operating characteristic)-анализа в координатах графиков «чувствительность–специфичность» с вычислением AUC (area under ROC curve) — площади под ROC-кривой и COV (cut-off value) — значения оптимального порога отсечения переменной [6]. Среди лабораторных параметров был выполнен поиск наиболее информативных предикторов прогнозирования ОФ КЭ. Во внимание принимались показатели со «средним» (AUC > 0,6), «хорошим» (AUC > 0,7), «очень хорошим» (AUC > 0,8) и «отличным» качеством прогнозирования (AUC > 0,9) [6].

Результаты и их обсуждение

В результате изучения данных общего анализа крови установлено, что показатель числа лейкоцитов у больных ОФ ($10,9 \pm 0,8$ Г/л), ОФЛИ ($11,3 \pm 0,9$ Г/л) и МФ ($10,2 \pm 0,3$ Г/л) КЭ был статистически значимо выше, чем у больных ЛФ ($7,2 \pm 0,5$ Г/л, $P < 0,001$ во всех случаях). Частота палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов у пациентов с ОФ ($3,1 \pm 0,8\%$ и $69,2 \pm 2,6\%$), с ОФЛИ ($5,3 \pm 1,0\%$ и $68,7 \pm 2,2\%$) и МФ ($3,7 \pm 0,5\%$ и $65,2 \pm 1,3\%$) также была существенно выше, по сравнению с больными с ЛФ ($0,88 \pm 0,4\%$, $P < 0,001$, $P < 0,001$ и $P = 0,019$; $54,1 \pm 2,6\%$, $P = 0,001$, $P = 0,001$ и $P = 0,003$). В тоже время, число лимфоцитов в периферической крови у больных ОФ ($19,3 \pm 3,3\%$), ОФЛИ ($17,3 \pm 3,0\%$), и МФ ($21,0 \pm 1,1\%$) оказалась значительно ниже, по сравнению с соответствующими значениями этого показателя у больных ЛФ ($30,0 \pm 2,2\%$, $P < 0,001$ во всех случаях). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) как у больных ОФ ($18,7 \pm 2,4$ мм/ч) и ОФЛИ ($19,1 \pm 2,7$ мм/ч), так и у пациентов с МФ ($14,1 \pm 1,2$ мм/ч) была достоверно выше, чем у больных ЛФ КЭ ($8,3 \pm 1,3\%$, $P = 0,001$, $P = 0,001$ и $P = 0,003$). Кроме того, число моноцитов и эозинофилов, а также концентрации гемоглобина и число эритроцитов в периферической крови не имели статистически значимых различий между этими группами больных ($P > 0,05$).

Эти данные в целом совпадают с результатами, полученными многими другими авторами [7–9]. Известно, что выраженная лимфопения была фактором риска ОФ, в особенности, в случае летального исхода заболевания [8], а ускоренное СОЭ наиболее часто выявлялось у больных с менингеальной и очаговой формами болезни [9].

Анализ различных параметров ликвора позволил установить, что показатель плеоцитоза у больных ОФ (84,5[51,0; 388,0] клеток/мкл) был существенно ниже, чем у больных с МФ (332,5[117,0; 501,0] клеток/мкл, $P=0,021$, с помощью критерия Манна-Уитни). Аналогичные достоверные различия были выявлены между группами больных с ОФ и МФ в отношении числа лимфоцитов (45,0[29,0; 127,5] против 252,7[74,0; 388,5] клеток/мкл, $P=0,001$), но не числа нейтрофилов (72,0[17,5; 274,0] против 66,0[22,0; 180,0]) клеток/мкл, и $P=0,65$ в спинномозговой жидкости. У больных с ОФЛИ показатель плеоцитоза (216,5[75,8; 601,0] клеток/мкл) не имел достоверных отличий от МФ ($P>0,05$). В отличие от данных, полученных в этом исследовании, многие авторы сообщают о высоком уровне нейтрофильного или смешанного плеоцитоза и гиперпротеинарии у больных ОФ, по сравнению с больными с МФ КЭ, у которых доминировал более умеренно выраженный лимфоцитарный плеоцитоз и гипопропротеинария [7, 8] что, по-видимому, связано с отсутствием или незначительной выраженностью менингеального синдрома у 7 из 20 обследованных нами больных ОФ и ОФЛИ, у которых был диагностирован полиоэнцефаломиелитический, а не менингоэнцефалитический вариант.

Интересно отметить, что у больных ОФЛИ было установлено существенное снижение концентрации хлоридов в ликворе (102,1[100,0; 111,6] ммоль/л), по сравнению с соответствующими значениями этого показателя у больных ОФ с благоприятным исходом заболевания (119,0 [114,0; 120,0] ммоль/л, $P<0,004$) и у пациентов с МФ (120,0[115,0; 124,0] ммоль/л, $P<0,001$). Известно, что гипохлорархия часто наблюдается при туберкулезном и бактериальных менингитах [10], а также при деструктивных патологических процессах в головном мозге, таких как нейросифилис, опухоль и абсцесс мозга, а также при остром некротизирующем энцефалите [11], поэтому, по-видимому, снижение концентрации хлоридов в ликворе можно рассматривать как один из показателей тяжести течения ОФ. Вместе с тем, нами не было выявлено статистически значимых различий значений показателей содержания белка или глюкозы в ликворе между обследованными группами больных КЭ ($P>0,05$).

Кроме того, мы проанализировали некоторые показатели биохимического анализа крови у больных КЭ. В частности, установлено, что концентрация глюкозы в крови больных с ОФЛИ была значительно выше

(7,6[6,4;8,2] ммоль/л), чем у пациентов с ЛФ (5,0[4,0;5,4] ммоль/л, $P<0,001$) и МФ (6,1[4,9;6,9] ммоль/л, $P=0,025$), но статистически значимо не отличалась от группы больных ОФ КЭ с благоприятным исходом (6,3[4,4;7,1] ммоль/л, $P=0,059$). Эта закономерность, по-видимому, связана с тем, что сахарный диабет 2-го типа регистрировался у 83,3±37,3% больных ОФЛИ, у 11,1±31,4% больных ОФ без летального исхода и только у 3,8±19,1% больных с МФ и у 4,5±20,7% с ЛФ соответственно (при сравнении групп с МФ и ЛФ с группой ОФЛ, $P<0,05$ в обоих случаях). Роль сахарного диабета в патогенезе ОФ КЭ изучена не достаточно, однако известно, что это заболевание ассоциировано с тяжелым течением и неблагоприятными исходами, другой флавивирусной инфекции — лихорадки Западного Нила [12]. Установлено, что, по-видимому, это связано с Т-клеточным иммунодефицитом и активацией окислительного стресса у больных сахарным диабетом [13].

Активность аланин аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат аминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови была значительно выше у больных с ОФЛИ (57,0[31,0;78,0] и 71,0[27,0;83,0] МЕ/л) и больных с ОФ (36,0[26,0;49,0] и 24,0[20,0;34,0] МЕ/л), по сравнению с пациентами с МФ (17,4[16,3;25,0] и 21,0[18,0;28,6] МЕ/л, $P<0,001$ и $P=0,002$) и ЛФ (22,0[18,0;26,0] и 20,0[17,0;25,0] МЕ/л, $P<0,001$ и $P=0,002$). Кроме того, нами показано, что концентрация общего билирубина в сыворотке крови больных с ОФЛИ (17,0[15,0;19,0] ммоль/л) была также существенно выше, чем у других групп больных: ОФ без летального исхода (12,0[9,0;16,9] ммоль/л, $P=0,007$), МФ (13,9[12,0;15,0] ммоль/л, $P=0,014$) и ЛФ (10,0[8,0;10,0] ммоль/л, $P<0,001$). Прогностическое значение показателей биохимического анализа крови при КЭ изучено не достаточно. Вместе с тем, известно, что тяжелое течение флавивирусных энцефалитов, включая Японский энцефалит [14] и лихорадку Западного Нила [15], ассоциировано с повышением содержания в сыворотке креатинина, АСТ, АЛТ и общего билирубина, что можно рассматривать как проявление сердечно-сосудистой и полиорганной недостаточности.

В таблице 1 приведены результаты изучения показателя отношения шансов (ОШ) для каждого параметра, которые показывают во сколько раз шанс иметь изучаемый признак в группе больных ОФ больше, чем в группе МФ КЭ. Установлено, что к числу параметров, имеющих прогностическое значение для диагноза ОФ и ОФЛИ КЭ (группы проанализированы вместе), в первые дни болезни можно было отнести: число лейкоцитов в крови более 11,9 Г/л, число сегментоядерных нейтрофилов в крови более 73%, число лимфоцитов в крови менее 10%, значение показателя СОЭ более 20 мм/ч, концентрация глюкозы в крови более 6,5 ммоль/л, общий билирубин выше 10 мкмоль/л, активность АСТ более 25

Таблица 1. Лабораторные предикторы очаговой формы КЭ

Предикторы	Частота (%) в группах больных КЭ		ОШ (95%ДИ)	χ^2	P
	ОФ n=20	МФ n=54			
Общий анализ крови					
Лейкоциты, > 11,9 × 10 ⁶ /л	35,0	12,9	3,6 (1,1–12,2)	4,6	0,031
Сегментоядерные нейтрофилы, > 73%	30,0	9,3	4,2 (1,1–15,8)	4,9	0,025
Лимфоциты, < 10%	30,0	7,4	5,4 (1,3–21,7)	6,4	0,011
СОЭ, > 20 мм/час	40,0	12,9	4,5 (1,3–14,8)	6,6	0,015
Биохимический анализ					
Глюкоза, > 6,5 ммоль/л	70,0	12,9	15,7 (4,5–54,3)	23,4	<0,001
Общий билирубин, > 10 мкмоль/л	70,0	29,6	5,5 (1,8–16,9)	9,9	<0,001
АЛТ, > 24 МЕ/л	70,0	22,2	8,2 (2,6–25,8)	14,6	<0,001
АСТ, > 25 МЕ/л	70,0	25,9	6,7 (2,1–20,7)	12,1	<0,001
Показатели ликвора					
Плеоцитоз, < 100 клеток/мкл	55,0	24,1	3,9 (1,3–11,3)	6,4	0,011
Лимфоциты, < 49 клеток/мкл	70,0	18,5	10,3 (3,2–33,3)	17,7	< 0,001
Хлориды, < 118 ммоль/л	65,0	37,0	3,2 (1,1–9,2)	4,6	0,032
Бакпосев отделяемого носоглотки	60,0	29,6	3,6 (1,2–10,4)	5,8	0,016

Примечание: КЭ — клещевой энцефалит; МФ — менингеальная форма; ОФ — очаговая форма; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ОШ — отношение шансов; 95%ДИ — 95% доверительный интервал; P — значимость различий

Таблица 2. Лабораторные алгоритмы прогноза очаговой формы КЭ

Предикторы	Баллы	B (95% ДИ)	χ^2	P
Модель		3,34 (1,62–5,06)		<0,001
Лимфоциты крови, %				
< 10	47	0,024 (0,008–0,041)	12,6	<0,001
10–13	112			
14–15	190			
16–23	136			
>23	82			
СОЭ, мм/ч				
< 4	112	0,007 (–0,002–0,016)	6,6	0,009
4–5	170			
6–19	156			
19–20	130			
> 20	130			
Лимфоциты ликвора, клеток/мкл				
< 12	81	0,017 (0,006–0,028)	21,2	<0,001
12–49	69			
50–119	162			
120–371	169			
> 371	172			
Хлориды, ммоль/л				
< 104	73	0,016 (0,004–0,029)	8,9	0,003
104–114	110			
115–118	139			
119–124	172			
> 124	151			

Примечание: B — коэффициент регрессии; 95%ДИ — 95% доверительный интервал; χ^2 — критерий «хи-квадрат»; P — значимость различий

МЕ/л, АЛТ выше 24 МЕ/л, плеоцитоз менее 100 клеток/мкл, число лимфоцитов в ликворе менее 49 клеток/мкл и гипохлорархия менее 118 ммоль/л.

Кроме того, показано (табл. 1), что у больных с ОФ существенно чаще, чем в группе больных с МФ ($\chi^2=6,8$, $P=0,009$), при микробиологическом посеве материала из носоглотки выделяли различные виды условно-патогенных бактерий (*Streptococcus viridans*, *Str. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др.). Более того, установлено, что *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и *Str. pyogenes*, значительно более часто, по сравнению с другими видами бактерий были выделены от больных с нарушением сознания ($\chi^2=10,4$, $P=0,004$), а также от больных с ОФ и, в особенности, от ОФЛИ ($\chi^2=13,3$, $P=0,003$). Известно, что различные бактериальные осложнения, включая нозокомиальную инфекцию, довольно часто встречаются у больных с тяжелыми вирусными менингоэнцефалитами [15], а также при наличии сопутствующего сахарного диабета [16], однако их роль в развитии исходов энцефалитов в литературе мало изучена.

ROC-анализ с определением AUC и COV, а также с оценкой чувствительности и специфичности изученных количественных показателей в качестве предикторов ОФ КЭ показал, что «хорошее» и «очень хорошее» качество прогноза ОФ имели глюкоза (AUC=0,71, COV=6,5 ммоль/л), общий билирубин (AUC=0,72, COV=10,0 мкмоль/л), АЛТ (AUC=0,70, COV=24,0 МЕ/л) и АСТ (AUC=0,85, COV=25,0 МЕ/л).

В таблице 2 приведены результаты логистической регрессионного анализа. Установлено, что модель имеет «отличное» качество прогноза развития ОФ (AUC = 0,95±0,03). Для каждого показателя в таблице приведены коэффициенты регрессии (B) и указана условная шкала, которая позволяет рассчитать сумму баллов для каждого пациента.

Установлено, что при сумме баллов 475 (COV модели) чувствительность составит 70,0%, специфичность — 98,1%, а отрицательные и положительные прогностические значения — 0,93 и 0,89. Это означает, что если COV в балльной шкале равен 475, то вероятность развития ОФ составит 70%, а вероятность МФ только 1,9%. В случае получения суммы баллов ниже 435 вероятность развития МФ равна нулю, а ОФ — 55% (чувствительность — 55,0%, специфичность — 100%). Если COV достигнет 564 баллов и выше, то вероятность МФ составит 64,8%, а вероятность ОФ достигнет нуля (чувствительность равна 100%, специфичность — 64,8%).

Заклучение

Таким образом, результаты настоящего исследования показали возможность улучшения диагностики, раннего прогнозирования развития и дифференцировки ОФ от МФ КЭ благодаря использованию разработанной модели и диагностического алгоритма на основе общеклинических лабораторных показателей. Практическое применение этой модели поможет врачу в определении тактики ведения пациентов при поступлении в стационар.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-эпидемиологические особенности очаговых форм клещевого энцефалита / О. Н. Любезнова, А. Л. Бондаренко, Е. Л. Конякова, Е. Г. Тихомолова, Н. М. Попонин // Медицинский альманах. — 2015. — № 5 (40). — С. 156–158.
2. Sensitivity and specificity of a novel classifier for the early diagnosis of dengue / N. M. Tuan, H. T. Nhan, N. V. Chau, N. T. Hung, H. M. Tuan, T. V. Tram, D. Ha Nle, P. Loi, H. K. Quang, D. T. Kien, S. Hubbard, T. N. Chau, B. Wills, M. Wolbers, C. P. Simmons // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2015. — vol. 9, no. 4. — e0003638. URL: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003638> (дата обращения: 07.02.2018).
3. Боровиков В. П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Учебное пособие для вузов. — М.: Горячая линия — Телеком, 2013. — 288 с.
4. Statistical methods in biology: design and analysis of experiments and regression / S. J. Welham, S. A. Gezan, S. J. Clark, A. Mead. — NY: CRC Press Taylor & Francis Group, 2015. — 563 p.
5. Siddiqi N. Credit risk scorecards: developing and implementing intelligent credit scoring. — NJ: John Wiley & Sons, 2006. — 254 p.
6. Fawcett T. An introduction to ROC analysis // Pattern Recognition Letters. — 2006. — vol. 27, no. 8. — pp. 861–874.
7. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В. И. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на Южном Урале // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 103, № 4. — С. 92–95.
8. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Кировской области / А. Л. Бондаренко, Е. Л. Конякова, Е. Г. Тихомолова, И. В. Зыкова, И. В. Коржова, С. В. Аббасова, А. В. Кропанев // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 1. — С. 83–87.
9. Волкова Л.И., Образцова Р.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острого клещевого энцефалита в Свердловской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2002. — № 5. — С. 37–41.
10. Prediction of cerebrospinal fluid parameters for tuberculous meningitis / Y. Zou, J. He, L. Guo, H. Bu, Y. Liu // Diagn. Cytopathol. — 2015. — vol. 43, no. 9. — pp. 701–704.
11. Abramsky O., Carmon A., Feldman S. Cerebrospinal fluid in acute necrotizing encephalitis. Hypochlorhachia as a diagnostic aid // J Neurol. Sci. — 1971. — vol. 14, no. 2. — pp. 183–187.

12. Clinical features of West Nile virus epidemic in Dallas, Texas, 2012 / L. Racsa, R. Gander, W. Chung, P. Southern, J. Le, S. Beal, F. Lee, D. Cavuoti, J. Reisch, A. Alatoon // *Diagn Microbiol Infect Dis*. — 2014. — vol. 78, no. 2. — pp. 132–136.
13. Reduced immune cell infiltration and increased pro-inflammatory mediators in the brain of Type 2 diabetic mouse model infected with West Nile virus / M. Kumar, K. Roe, P.V. Nerurkar, B. Orillo, K. S. Thompson, S. Verma, V. R. Nerurkar // *J. Neuroinflammation*. — 2014. — Vol. 11. — pp. 80. URL: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-11-80> (дата обращения: 07.02.2018).
14. Clinical features in children hospitalized during the 2005 epidemic of Japanese encephalitis in Uttar Pradesh, India / R. Kumar, P. Tripathi, S. Singh, G. Bannerji // *Clin. Infect. Dis*. — 2006. — vol. 43, no. 2. — pp. 123–131.
15. A case of central nervous system infection due to West Nile Virus lineage-1 in Ankara province, Turkey / M. Ocal, H. Onder, E. M. Arsava, S. Alp, A. Ozkul, K. Ergünay // *Mikrobiyol Bul.* — 2013. — vol. 47, no. 1. — pp. 164–172.
16. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview / S. Prasad, R. K. Sajja, P. Naik, L. Cucullo // *J. Pharmacovigil.* — 2014. vol. 2, no. 2. — pp. 125. URL: <https://www.omicsonline.org/open-access/diabetes-mellitus-and-bloodbrain-barrier-dysfunction-an-overview-2329-6887-2-125.php?aid=24558> (дата обращения: 07.02.2018).

© Ильинских Екатерина Николаевна (infconf2009@mail.ru),

Замятина Евгения Владимировна (e_zamut@mail.ru), Ильинских Николай Николаевич (nauka-tomsk@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (Томск)