На правах рукописи

Замятина Евгения Владимировна

**КЛИНИКО-ИММУНОЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО
КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

14.01.09 – инфекционные болезни

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Ильинских Екатерина Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Аитов Курбандурды

(Иркутский государственный медицинский университет, профессор кафедры инфекционных болезней)

доктор медицинских наук, доцент

Миноранская Наталья Сергеевна

(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования)

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2018 года в « ____ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://ngmu.ru/dissertation/445>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы. Проблемой диагностики клещевого энцефалита (КЭ) является раннее распознавание очаговой формы (ОФ), которую сложно прогнозировать в начале заболевания и отличить от менингеальной формы (МФ) (Иерусалимский А. П., 2001; Vogovic P. et al., 2015). Выявление наиболее информативных прогностических критериев ОФ КЭ в начальном периоде заболевания потенциально может быть использовано для формирования групп риска тяжелого течения и совершенствования диагностики КЭ.

Известно, что поскольку клинические формы инфекционных заболеваний, включая КЭ, могут иметь отличия по паттернам цитокинового статуса, активности окислительного стресса и цитогенетической нестабильности (Крылова Н. В. 2014; Мионов И. Л., 2013; Ратникова Л. И. и соавт., 2014), то потенциально эти показатели также могут быть применены в качестве предикторов течения и исходов болезней. В частности, помимо оценки продукции цитокинов, в качестве прогностических критериев течения КЭ возможно использовать определение продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) и связанные с ним показатели цитогенетической нестабильности, так как известно, что многие вирусные инфекции, включая КЭ, сопровождаются индукцией повреждений ДНК (Новицкий В. В. и соавт., 2003; Moro-García M. A. et al., 2018).

Тяжесть клинического течения КЭ может также зависеть от присутствия в генотипе больного определенных типов мутаций в некоторых генах, контролирующих иммунный ответ и антиоксидантную систему при инфекционных заболеваниях (Хасанова Г. М. и соавт., 2016; Fernandes R. C. et al., 2015).

Степень разработанности темы диссертации. Тема построения математических моделей для раннего прогнозирования клинических форм КЭ в настоящее время разработана весьма слабо, поскольку большинство авторов ограничивались только описанием факторов риска, показателей и симптомов, характерных для течения той или иной клинической формы КЭ (Ермакова Н. В., 2007; Проворова В. В., 2010; Vogovic P., 2015). Результаты изучения цитокинового и иммунного статусов при КЭ остаются противоречивыми и в основном позволяют интерпретировать роль дисбаланса ответов Т-хелперов (Th) 1 и 2-типов в патогенезе этой инфекции (Бондаренко А. Л. с соавт., 2010; Крылова Н. В., 2014; Ратникова Л. И.

с соавт., 2014). Хотя установлено, что инфекция, вызванная вирусом КЭ, сопровождается активацией окислительного стресса и повреждением ДНК (Рязанцева Н. В. с соавт., 2006, Захарычева Т. А., 2012), тем не менее, взаимосвязь между показателями активности окислительного стресса, продукцией цитокинов и уровнем цитогенетической нестабильности у больных КЭ остается не изученной. Значение мутаций генов глутатион-S-трансферазы в патогенезе КЭ также не исследовались, но доказан повышенный риск для более тяжелого течения некоторых других инфекций (Fernandes R. C. et al. 2015; Степанова Н. А. и соавт., 2017).

Цель исследования. Выявить наиболее информативные клинико-эпидемиологические, иммунологические и цитогенетические критерии прогнозирования риска тяжелых клинических форм острого клещевого энцефалита в ранние сроки заболевания.

Задачи исследования

1. Определить среди клинико-эпидемиологических и лабораторных параметров наиболее информативные прогностические критерии очаговой формы острого клещевого энцефалита в раннем периоде заболевания (от момента начала лихорадки до появления очаговых симптомов).

2. Идентифицировать наиболее значимые показатели цитокинового статуса, окислительного стресса и цитогенетической нестабильности как предикторов повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита в ранние сроки заболевания.

3. Выявить взаимосвязь между активностью окислительного стресса, показателями цитокинового статуса и цитогенетической нестабильностью у больных острым клещевым энцефалитом.

4. Изучить влияние носительства функционирующих или нефункционирующих вариантов генов глутатион-S-трансфераз (одной из наиболее важных групп ферментов системы антиоксидантной защиты) в генотипе больных острым клещевым энцефалитом на уровень цитогенетической нестабильности.

5. Разработать на основе анализа клинико-эпидемиологических данных, а также показателей цитокинового и цитогенетического статусов, математические модели с целью формирования групп повышенного риска очаговой и менингеальной форм острого клещевого энцефалита в начальном периоде заболевания.

Научная новизна. Впервые с применением пошагового бинарного логистического регрессионного анализа и ROC-анализа идентифицированы основные клинико-эпидемиологические, иммунологические и цитогенетические прогностические критерии повышенного риска ОФ КЭ, на основе которых разработаны математические модели прогноза МФ и ОФ острого КЭ в раннем периоде болезни. Доказано, что к значимым предикторам ОФ КЭ относятся значения показателя активности окислительного стресса – МДА, критерии цитогенетической нестабильности, включающие частоту клеток буккального эпителия с микроядрами (МЯ) и частоту Т-лимфоцитов с МЯ в культуре клеток периферической крови, а также изменения таких параметров цитокинового статуса как продукция ИФ- α , ИФ- γ , интерлейкина (ИЛ)-10, ФНО- α и соотношение концентрации ФНО- α к концентрации ИЛ-4. У больных КЭ впервые выявлена прямая взаимосвязь между концентрацией МДА, секрецией ФНО- α и уровнями клеток с цитогенетическими нарушениями.

На примере ЛФ КЭ впервые установлена связь между повышением уровня клеток с цитогенетическими нарушениями и присутствием в генотипе больного нефункционирующих вариантов генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1(0/0)* и/или *GSTT1(0/0)*, одной из наиболее важных групп ферментов системы антиоксидантной защиты.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые теоретические данные о взаимосвязи между показателями активности окислительного стресса, продукцией провоспалительных цитокинов и уровнем хромосомных нарушений, что позволяет рассматривать активацию окислительного стресса как один из важных механизмов повышения уровня цитогенетической нестабильности при КЭ. Доказано, что частота клеток с цитогенетическими нарушениями у больных КЭ зависит от присутствия в генотипе больного нефункционирующих генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1(0/0)* и *GSTT1(0/0)*. Идентифицированы наиболее значимые клинико-эпидемиологические и иммуноцитогенетические прогностические критерии и построены три взаимозаменяемые математические модели, позволяющие формировать группы риска ОФ и МФ КЭ в начальный период заболевания и расширять представления о возможностях прогнозирования ОФ КЭ.

Методология и методы исследования. Работа основана на использовании общенаучной методологии, включающей формально-логические и специфические методы. Исследование выполнено в дизайне рандомизированного выборочного клинического исследования типа «случай-контроль» с использованием клинико-эпидемиологических, лабораторных, биохимических, иммунологических, цитогенетических, молекулярно-генетических и статистических методов. Применены методы описательной, сравнительной и аналитической статистики, включая бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование наиболее информативных клинико-эпидемиологических и лабораторных показателей в качестве ранних предикторов очаговой формы клещевого энцефалита, а именно: возраста больного, локализации присасывания клеща, наличия фоновых заболеваний, показателей пульса, частоты дыхания, артериального давления, данных общего анализа крови, а также выявление хотя бы одного из таких признаков, как оглушенность, дезориентация, появление спутанной речи, рвоты, грубой ригидности затылочных мышц, симптомов Кернига и Брудзинского – позволит сформировать группу повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита и улучшить диагностику этой инфекции.

2. Повышение концентрации малонового диальдегида, фактора некроза опухоли- α и соотношение концентраций фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-4, а также увеличение частоты встречаемости клеток с микроядрами, являются наиболее информативными иммуноцитологическими прогностическими критериями повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита в первые дни болезни.

3. Уровень клеток с цитогенетическими нарушениями у больных клещевым энцефалитом находится в прямой корреляционной зависимости от активности образования продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, секреции провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли- α , а также от присутствия в генотипе больного нефункционирующих вариантов генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1(0/0)* и/или *GSTT1(0/0)*, одной из наиболее важных групп ферментов системы антиоксидантной защиты.

Степень достоверности. Высокая степень достоверности данных обеспечена достаточным объемом групп участников исследования, использованием современных методов, а также применением для обработки материала статистических компьютерных программ. Легитимность исследования подтверждена решением этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протоколы № 993 от 27.04.2009 г., № 4308 от 19.10.2015 г.) и соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности: 14.01.09 – «Инфекционные болезни» по областям исследований: п. 1 – изучение взаимодействия возбудителей с организмом человека, а также иммунологических, биохимических и патофизиологических изменений в организме в процессе болезни; п. 2 – исследование клинических проявлений инфекционного процесса, а также прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов; п. 3 – диагностика инфекционных болезней с использованием различных методов.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 7-м Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с Международным участием (Москва, 2015), на 15-м Всероссийском научном форуме с Международным участием имени академика В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), на 8-м Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с Международным участием (Москва, 2016), на 9-м Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с Международным участием (Москва, 2017), на 2-м Международном конгрессе «Инновационные технологии в иммунологии и аллергологии» (Москва, 2017), на научно-практической конференции «Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири» (Екатеринбург, 2017), на 10-м Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с Международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2018) и на 5-м конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Новосибирск, 2018).

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России по дисциплине «Инфекционные болезни»

для студентов, обучающихся по специальностям «31.05.01 Лечебное дело» и «31.05.02 Педиатрия», для врачей-инфекционистов и ординаторов, а также в лечебно-диагностический процесс инфекционной клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах, состоит из введения, 4 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), практических рекомендаций, выводов, списка условных сокращений и списка литературы, включающего 183 источника, из которых 72 отечественных и 111 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 14 рисунками.

Личный вклад автора. Автором лично получены основные первичные данные, разработаны программа и дизайн исследования. Самостоятельно осуществлены статистическая обработка данных, написание текста диссертации и статей в журналы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено решением этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протоколы № 993 от 27.04.2009 г., № 4308 от 19.10.2015 г.). В исследование включено 274 человека, в том числе 53 больных лихорадочной формой (ЛФ) КЭ (50,9 % мужчин и 49,1 % женщин в возрасте $43,2 \pm 2,6$ лет), 138 больных менингеальной формой (МФ) КЭ (69,6 % мужчин и 30,4% женщин в возрасте $35,9 \pm 1,1$ лет), 20 больных очаговой формой (ОФ) КЭ с благоприятным исходом (60,0 % мужчин и 40,0 % женщин в возрасте $47,5 \pm 3,5$ лет), 6 пациентов очаговой формой с летальным исходом (ОФЛИ) (66,7 % мужчин и 33,3 % женщин в возрасте $54,7 \pm 7,0$ лет), госпитализированных в стационары г. Томска в весенне-летний период 2003–2017 гг., а также контрольная группа, состоящая из 57 здоровых добровольцев (54,4 % мужчин и 45,5 % женщин в возрасте $44,8 \pm 3,3$

лет), не болевших ранее КЭ или иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ), не подвергавшихся укусам клещей и имевших отрицательные результаты иммуноферментного анализа (ИФА) на маркеры КЭ и ИКБ. Среди больных ОФ КЭ преобладали больные с менингоэнцефалитом, за исключением 5 пациентов, у которых диагностированы полиомиелитический (3) или полиоэнцефаломиелитический (2) варианты. У всех (6) пациентов ОФЛИ диагностирован менингоэнцефалитический вариант течения заболевания.

Критериями включения в исследование для групп больных КЭ служили: поступление в стационар в срок не позднее 8-го дня от начала лихорадки, при условии отсутствия очаговой симптоматики, обнаружение антигена и/или иммуноглобулинов IgM или одновременно IgM и IgG в диагностических титрах методом ИФА в крови пациента, отрицательные результаты исследования ИФА на определение в крови IgM или/и IgG к боррелиям ИКБ в сыворотке крови спустя 21 день от момента заболевания, отрицательные результаты ПЦР на обнаружение РНК энтеровирусов в спинномозговой жидкости, а также отрицательный результат бактериологического исследования ликвора на менингококк, стрептококк, стафилококк и группу условно-патогенных бактерий.

Данные получены двумя способами: 1) проспективно, в результате обследования больных – участников исследования, имевших различные клинические формы острого КЭ, с использованием общеклинических, иммунологических и цитогенетических методов в период с 2015 по 2017 год; 2) ретроспективно, в результате отбора и анализа эпидемиологических, анамнестических, клинических и лабораторных данных из архивных историй болезни больных с диагнозом острый КЭ в период с 2003 по 2017 год (таблица 1).

Культуры мононуклеарных клеток получали *in vitro* инкубируя во флаконах 0,3 мл гепаринизированной крови (около $1,0 \times 10^6$ клеток/мл) в 4,7 мл среды RPMI-1640 («ПанЭко», г. Москва, РФ) при 37 °С в присутствии 5 % CO₂.

Цитогенетический анализ бинуклеарных цитокинез-блокированных Т-лимфоцитов проводили в 72-часовых фитогемагглютинин (ФГА)-стимулированных культурах мононуклеарных клеток после добавления 300 мкг/мл цитохалазина В («Sigma-Aldrich», США) за 28 ч до конца культивирования в качестве цитокинез-блокирующего агента в соответствии со

стандартной методикой (Bolognesi C., Fenech M., 2013). Для фиксации клеток использовали смесь абсолютного этанола и ледяной уксусной кислоты в соотношении 5 : 1. Цитологические препараты окрашивали по методу Гимзе и анализировали частоту Т-лимфоцитов с МЯ в не менее чем 1000 клеток.

Таблица 1 – Методы исследования и численность групп

Методы	ЛФ	МФ	ОФ	ОФЛИ	Контроль
Клинические данные	53	138	20	6	57
Лабораторные тесты	33	54	20	6	—
Цитогенетический анализ в культурах моноклеарных клеток	22	23	15	—	22
Цитогенетический анализ клеток буккального эпителия	53	23	15	—	57
Анализ продукции цитокинов	22	23	15	—	22
МДА крови	22	23	15	—	22
Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз	53	—	—	—	57

Определение спонтанной продукции цитокинов (ИФ- α , ИФ- γ , ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10) в супернатантах (пг/мл) проводилось в 24-часовых культурах моноклеарных клеток периферической крови с помощью твердофазного ИФА в соответствии с инструкциями, предлагаемыми производителем тест-систем (ООО «Протеиновый контур», РФ).

Определение концентрации МДА в сыворотке крови проводили флуориметрически согласно В. Б. Гаврилову с соавт. (1987) в реакции с тиобарбитуровой кислотой.

Цитогенетический анализ клеток буккального эпителия. Пробы буккальных клеток со слизистой оболочки левой и правой щек помещали в фиксатор Саккоманно («Diapath», Италия). Приготовление препаратов буккальных клеток,

окрашивание по методу Фельгина, анализ частоты клеток с МЯ в не менее чем 1 000 эпителиоцитах проводили в соответствии со стандартной методикой (Holland N. et al., 2008; Bolognesi C., Fenech M., 2013).

Определение полиморфизма по делеции генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1* (GenBank № X68676) и *GSTT1* (GenBank № AP000351) проводилось с помощью мультиплексной ПЦР (Bigatti M.P., Santovito A., 2007; Григорьева С.А. и соавт., 2007). ДНК выделяли из образцов клеток буккального эпителия согласно стандартному протоколу. Нормальные аллели генов, обозначенные знаком «+» характеризуются присутствием ПЦР-продуктов. Такие доноры могут быть либо гетерозиготны (*GSTM1* (+/0) и *GSTT1*(+/0)), либо гомозиготны (*GSTM1* (+/+) и *GSTT1*(+/+)) по нормальному активному аллелю. Мутантный генотип *GSTM1*(0/0) или *GSTT1*(0/0) означает отсутствие на электрофореграмме фрагментов размером 271 и 480 пар оснований, и такие индивидуумы имеют резкое снижение активности соответствующего фермента (Bigatti M. P., Santovito A., 2007).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) (Боровиков В. П., 2013) и программы Epi Info, версия 3.3.2 (CDC, США). Количественные данные проверяли на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическая значимость различий независимых выборок определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни или *t*-критерия Стьюдента в случае нормального распределения данных. В зависимых выборках для парных сравнений применялись критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона (Гланц С., 1999). Корреляционная связь между параметрами вычислялась с помощью ранговой корреляции Спирмена. Различия качественных данных между группами проанализированы с помощью критерия значимости гипотезы χ^2 с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера (Лакин Г. Ф., 1980; Гланц С., 1999).

Данные представлены как медиана (*Me*) и первый и третий квартили – [*Q0,25* ; *Q0,75*], отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (95 %ДИ) или как $\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$, где $\bar{X}$ – выборочное среднее, а $s_{\bar{x}}$ – стандартная ошибка, а также как $p \pm S_p$, где p – выборочная доля, а S_p – стандартная ошибка выборочной доли. При проверке статистических гипотез двусторонние значения $P < 0,05$ интерпретированы как статистически значимые.

С помощью пошагового бинарного логистического регрессионного анализа и специализированных модулей приложения Scorecard программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) (Welham S.J. et al., 2015; Siddiqi N., 2006), предназначенных для разработки и оценки моделей, созданы алгоритмы и сгенерирована шкала в баллах, позволяющие прогнозировать риск ОФ или МФ КЭ в ранний период болезни. Определение прогностической силы моделей проведено с помощью ROC (receiver operating characteristic)-анализа с вычислением AUC (area under ROC curve) – площади под ROC-кривой, которая может варьировать от 0 до 1, и COV (cut-off value) – значения оптимального порога отсечения переменной (Fawcett T., 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эпидемиологические и анамнестические предикторы ОФ КЭ. Установлено, что различные фоновые соматические заболевания отмечались у 39,1 % ± 48,8 % больных МФ КЭ, у 65 % ± 47,7 % пациентов с ОФ и у 83,3 % ± 37,3 % больных ОФЛИ ($P < 0,001$). Сахарный диабет 2-го типа регистрировался у 83,3 % ± 37,3 % больных ОФЛИ, у 35,0 % ± 47,6 % больных ОФ и только у 3,6 % ± 18,6 % больных с МФ ($P < 0,001$). Гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностированы у 5,8 % ± 23,4 % и 3,6 % ± 18,6 % пациентов с МФ, у 40,0 % ± 48,9 % и 25,0 % ± 43,3 % больных ОФ без летального исхода и у 83,3 % ± 37,3 % и 83,3 % ± 37,3 % умерших больных с ОФ соответственно ($P < 0,001$ во всех случаях). Ожирение встречалось у 2,9 % ± 16,8 % больных с МФ, 15,0 % ± 35,7 % больных ОФ и у 50,0 % ± 50,0 % больных ОФЛИ ($P < 0,001$ во всех случаях). Установлено наличие связи между вероятностью развития ОФ КЭ и такими фоновыми заболеваниями, как сахарный диабет 2-го типа (ОШ = 14,3 (3,9 – 51,6), $\chi^2 = 24,5$, $P < 0,001$), ГБ (ОШ = 8,6 (2,9 – 25,3), $\chi^2 = 19,6$, $P < 0,001$), ИБС (ОШ = 8,8 (2,2 – 34,2), $\chi^2 = 13,5$, $P < 0,001$) и ожирение (ОШ = 6,1 (1,4 – 26,1), $\chi^2 = 6,0$, $P = 0,01$). В группе больных ОФ чаще встречались одновременно несколько различных фоновых заболеваний (более двух) у одного пациента (70,0 % ± 45,8 %), по сравнению с группой больных с МФ КЭ (3,6 % ± 18,6 %, $P < 0,001$). Анализ локализации укуса клеща на теле показал, что вероятность развития ОФ в случае присасывания клеща в области головы и шеи выше, чем МФ КЭ (ОШ = 14,3

(3,9 – 51,6), $\chi^2 = 24,5$, $P < 0,001$). Установлено, что ОФ чаще развивалась, по сравнению с МФ КЭ, у больных в возрасте старше 41 года (ОШ = 4,9 (2,0 – 12,1), $\chi^2 = 14,1$, $P < 0,001$, AUC = 0,71) и в случае позднего поступления больного в стационар – в срок более 7 дней от начала заболевания (ОШ = 4,3 (1,8 – 10,4), $\chi^2 = 12,1$, $P < 0,001$).

Клинические предикторы ОФ КЭ. Анализ данных жалоб, объективного статуса у больных МФ и ОФ КЭ позволил установить, что «хорошее» качество раннего прогноза развития ОФ имел показатель систолического давления выше 140 мм рт. ст. (ОШ = 8,0 (2,9 – 22,2), $\chi^2 = 19,9$, $P < 0,001$ AUC = 0,72), «среднее» качество прогноза продемонстрировали такие предикторы, как диастолическое давление 90 мм рт. ст. (ОШ = 11,9 (4,1 – 34,3), $\chi^2 = 28,5$, $P < 0,001$, AUC = 0,66), тахикардия выше 90 в мин (ОШ = 26,0 (8,9 – 75,4), $\chi^2 = 54,4$, $P < 0,001$, AUC = 0,63), частота дыхательных движений более 20 в мин. (ОШ = 3,6 (1,5 – 8,6), $\chi^2 = 9,0$, $P = 0,003$, AUC = 0,67), а также повышение температуры тела в первые дни болезни выше 39,5°C (ОШ = 5,4 (2,2 – 13,3), $\chi^2 = 14,9$, $P < 0,001$, AUC = 0,62).

Наиболее ранними прогностическими неврологическими симптомами ОФ КЭ, которые встречались как при тяжелой МФ, так и предшествовали очаговой симптоматике в случае ОФ, были дезориентация (ОШ = 16,3 (5,7 – 46,4), $\chi^2 = 38,3$, $P < 0,001$), оглушенность (ОШ = 36,7 (11,3 – 118,7), $\chi^2 = 56,9$, $P < 0,001$), спутанная речь (ОШ = 88,7 (24,7 – 317,8), $\chi^2 = 90,9$, $P < 0,001$), симптомы Кернига (ОШ = 7,7 (2,9 – 19,8), $\chi^2 = 21,7$, $P < 0,001$) и Брудзинского (ОШ = 3,4 (1,4 – 8,1), $\chi^2 = 7,9$, $P = 0,005$), а также грубая ригидность затылочных мышц (ОШ = 4,9 (1,7 – 13,6), $\chi^2 = 10,4$, $P < 0,001$) и рвота (ОШ = 9,9 (3,5 – 28,2), $\chi^2 = 24,3$, $P < 0,001$).

Лабораторные предикторы ОФ КЭ. Наиболее информативными ранними лабораторными прогностическими критериями повышенного риска ОФ КЭ (в период до появления очаговой симптоматики) были лейкоцитоз более $11,9 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ = 3,6 (1,1 – 12,2), $\chi^2 = 4,6$, $P = 0,031$), нейтрофилез более 73 % (ОШ = 4,2 (1,1 – 15,8), $\chi^2 = 4,9$, $P = 0,025$), относительная лимфопения менее 10 % (ОШ = 5,4 (1,3 – 21,7), $\chi^2 = 6,4$, $P = 0,011$), повышение показателя СОЭ более 20 мм/час (ОШ = 4,5 (1,3 – 14,8), $\chi^2 = 6,6$, $P = 0,010$) и увеличение концентрации глюкозы более 6,5 ммоль/л в крови (ОШ = 15,7 (4,5 – 54,3), $\chi^2 = 23,4$, $P < 0,001$). В ранние сроки

заболевания «среднее» качество прогноза ОФ КЭ имел показатель концентрации глюкозы более 6,5 ммоль/л в крови (AUC = 0,61).

Показатели цитокинового статуса, имеющие прогностическое значение для ОФ КЭ. Показано, что продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-4 выше, чем значения этого показателя в контроле только у больных МФ (3,3 [2,5;4,9] vs. 2,5 [1,7;2,9] пг/мл, $P < 0,001$), но не у пациентов с ОФ или ЛФ ($P > 0,05$). Кроме того, установлено, что секреция ИФ- α и ИФ- γ в культуре клеток больных ЛФ (35,3 [32,0; 44,8] и 19,3 [12,3; 33,4] пг/мл), МФ (25,3 [14,4; 32,8] и 16,2 [12,4; 25,6] пг/мл) и ОФ (15,3 [13,4; 25,3] и 14,2 [10,8; 16,0] пг/мл) достоверно выше, чем в контрольной группе (3,1 [2,2; 5,7] и 6,9 [5,5; 8,4] пг/мл, $P < 0,001$ во всех случаях). Аналогичные статистически значимые различия выявлены в отношении продукции провоспалительного цитокина ФНО- α и соотношения ФНО- α /ИЛ-4 у больных ЛФ (18,3 [13,9; 22,2] пг/мл и 6,1 [2,7; 9,5]), МФ (39,1 [15,9; 48,3] пг/мл и 7,9 [6,8; 13,5]) и у пациентов с ОФ (56,5 [45,9; 58,8] пг/мл и 14,2 [2,9; 11,2]), по сравнению с контролем (5,0 [3,8; 6,9] пг/мл и 2,4 [1,4; 3,3], $P < 0,001$ во всех случаях), что свидетельствует о поляризации иммунного ответа по пути Th типа 1 у больных КЭ. Показано, у больных ОФ продукция ИЛ-10 (33,6 [25,0; 37,1]), выше, чем у больных ЛФ (17,0 [12,4; 29,3], $P = 0,039$).

Установлено, что прогностическое значение для ОФ КЭ имеют значения продукции ИФ- α ниже 20 пг/мл (ОШ = 6,3 (1,5 – 26,8), $\chi^2 = 6,7$, $P = 0,011$), ИФ- γ ниже 15 пг/мл (ОШ = 7,2 (1,7 – 31,0), $\chi^2 = 7,7$, $P = 0,006$). Кроме того, показано, что «хорошее» или «очень хорошее» качество прогноза высокого риска развития ОФ КЭ имели значения продукции ИЛ-10 более 28 пг/мл (ОШ = 7,2 (1,5 – 31,0), $\chi^2 = 7,7$, $P = 0,006$, AUC = 0,72), ФНО- α более 43 пг/мл (ОШ = 26,7 (4,6 – 153,9), $\chi^2 = 14,3$, $P < 0,001$, AUC = 0,83) и показателя ФНО- α /ИЛ-4 свыше 11 (ОШ = 5,7 (1,4 – 23,5), $\chi^2 = 6,1$, $P = 0,013$, AUC = 0,88).

Цитогенетические показатели и концентрация МДА, имеющие прогностическое значение для ОФ КЭ. Установлено, что у больных МФ и ОФ концентрация МДА в сыворотке крови (4,3 [3,5; 6,6] и 7,3 [6,1; 8,5] мкмоль/л), а также частота выявления клеток буккального эпителия с МЯ (4,7 [3,2; 6,6] и 10,6 [7,8; 12,4] %) и частота Т-лимфоцитов с МЯ (5,6 [4,7; 7,5] и 11,5 [10,9; 21,8] %) выше не только, чем в контроле (1,0 [0,4;1,7] мкмоль/л, 0,3 [0,3; 0,4] % и

0,4 [0,2; 0,6] ‰, при $P < 0,001$ во всех случаях), но и по сравнению с пациентами с ЛФ (2,6 [2,2; 4,1] мкмоль/л, 2,6 [2,3; 3,3] ‰ и 3,2 [2,3; 4,5] ‰, $P < 0,001$ во всех случаях). Известно, что ФНО- α активирует окислительный стресс и также как и МДА может характеризовать степень эндогенной интоксикации при инфекционном процессе (Bel'skaya L. V. et al., 2016), о чем свидетельствует положительная корреляционная связь между содержанием МДА в сыворотке крови больных КЭ и продукцией ФНО- α в супернатантах культур или соотношением концентраций ФНО- α /ИЛ-4 ($r = 0,60$ и $r = 0,55$, $P < 0,001$ в обоих случаях). У больных КЭ выявлена прямая корреляционная зависимость между частотой клеток буккального эпителия с МЯ, лимфоцитов с МЯ и концентрацией МДА в сыворотке или продукцией ФНО- α ($r = 0,57$, $r = 0,60$, $P < 0,001$ в обоих случаях; $r = 0,55$, $r = 0,53$, $P < 0,001$ в обоих случаях), что говорит о важной роли окислительного стресса в индукции цитогенетических нарушений при этой инфекции (Moro-García M. A. et al., 2018). Установлено, что «очень хорошее» качество прогноза высокого риска развития ОФ имели концентрация МДА в сыворотке крови более 6 мкмоль/л (ОШ = 13,3 (2,6 – 67,3), $\chi^2 = 9,3$, $P < 0,001$; AUC = 0,87), частота клеток буккального эпителия с МЯ свыше 6 ‰ (ОШ = 6,3 (1,5 – 26,8), $\chi^2 = 6,7$, $P = 0,011$; AUC = 0,86) и частота бинуклеарных Т-лимфоцитов с МЯ в периферической крови более 9‰ (ОШ = 18,3 (3,5 – 97,2), $\chi^2 = 11,7$, $P < 0,001$; AUC = 0,89).

Математические модели и формулы для формирования групп риска очаговой формы клещевого энцефалита. С целью создания трех математических моделей для формирования групп повышенного риска ОФ КЭ в начальном периоде болезни (от момента начала лихорадки до появления очаговых симптомов) выявлены основные клинические, эпидемиологические, иммунологические и цитогенетические предикторы (независимые переменные), которые приведены на рисунке 1.

Для всех параметров, включенных в каждую из трех моделей, приведены шкалы, которые позволяют рассчитать сумму баллов для каждого пациента. Полученный результат вычислений необходимо сравнить со значениями порогов отсечения (COV), приведенными на рисунке 2, для оценки вероятности развития ОФ КЭ.

Модель 1		Модель 2		Модель 3	
Возраст, в годах	Баллы	Сознание		ФНО-альфа/ИЛ-4	
< 20	164	• Ясное	569	< 5,5	218
20-22	151	• Оглушенность	517	5,5-8,4	218
22-27	136	• Сопор	-596	8,5-11	197
27-32	156	• Делирий	-566	>11	75
32-35	164	• Кома	-566	ИЛ-10, пг/мл	
35-41	156	Речь		< 10	218
42-49	99	• Норма	532	11-19	200
49-53	133	• Спутанная	-27	20-28	227
53-69	99	• Отсутствие	-562	>28	114
>69	75	Рвота		Частота буккальных клеток с МЯ, %	
День поступления от начала болезни		• Нет	-3	< 2,5	218
< 3	108	• Есть	-35	2,5-5,0	218
3-4	153			5,1-10,4	98
4-5	193			10,5-13,9	122
5-6	133			> 13,9	122
6-7	110				
>7	97				
Пульс, в мин					
< 64	113				
65-71	130				
72-80	133				
81-92	47				
> 92	26				
Дезориентация					
• Нет	165				
• Возбуждение	102				

Рисунок 1 – Математические модели прогноза менингеальной и очаговой форм моноинфекции острого клещевого энцефалита в начальном периоде заболевания

Модель	Сумма в баллах (COV)	Вероятность диагноза	
		ОФ КЭ	МФ КЭ
Модель 1	< 405	более 85 %	0
	478 – 405	85 %	не более 3,7 %
	478 – 595	между 85 % и 0	3,7 % – 40,7 %
	> 595	0	более 40,7 %
Модель 2	<-1123	более 85 %	0
	-1123 – -67	85 %	не более 1,85 %
	-67 – 750	между 85 % и 0	1,85 % – 100 %
	>750	0	100 %
Модель 3	<388	более 78 %	0
	388 – 454	78 %	не более 4,4 %
	454 – 558	между 78 % и 0	4,4 % – 52,2 %
	>558	0	более 52,2 %

Рисунок 2 – Вероятность диагноза очаговой или менингеальной форм клещевого энцефалита в зависимости от значений количественной оценки в баллах (COV) условной шкалы для разработанных моделей

Динамика показателей цитогенетических нарушений у больных КЭ в зависимости от носительства в генотипе активных и неактивных вариантов генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1* и *GSTT1*. Проанализирована в динамике частота буккальных клеток с МЯ у 53 больных с ЛФ КЭ в острый и реконвалесцентный периоды болезни в зависимости от вариантов генов глутатион-S-

трансфераз *GSTM1* и *GSTT1* в генотипе больного. Известно, что делеции в этих генах, являющихся эффективной ловушкой свободных радикалов, приводят к нарушению функционирования ферментов и повышению повреждающего действия различных мутагенов (Леготкин А. Н. и соавт. 2016; Zeng Y. et al., 2016). Результаты настоящего исследования показали повышение частоты клеток буккального эпителия с МЯ у больных ЛФ КЭ с различными сочетаниями аллелей генов *GSTM1* и *GSTT1* по сравнению с соответствующими подгруппами в контроле ($P < 0,001$ во всех случаях). Наиболее значительное повышение частоты клеток с МЯ было установлено у больных-носителей мутантных неактивных аллелей генов *GSTM1(0/0)* и *GSTT1(0/0)* в период поступления в стационар по сравнению с группами больных ($P < 0,001$ во всех случаях), имевших активные варианты этих генов (*GSTM1(+)/GSTT1(0/0)*, *GSTM1(0/0)/GSTT1(+)* или *GSTM1(+)/GSTT1(+)*). Через 1 месяц после курса терапии снижение частоты клеток с МЯ до значений неотличимых от группы контроля ($P > 0,05$) установлено во всех подгруппах больных ЛФ КЭ, имеющих сочетания аллелей *GSTM1(+)/GSTT1(0/0)*, *GSTM1(0/0)/GSTT1(+)* или *GSTM1(+)/GSTT1(+)*, за исключением реконвалесцентов КЭ с неактивными вариантами обоих генов *GSTM1(0/0)/GSTT1(0/0)*. В этой подгруппе частота клеток с МЯ не отличалась от соответствующих показателей в контроле только спустя 3 месяца. Установлено «отличное» качество прогноза частоты клеток буккального эпителия с МЯ более 2,5 % у больных ЛФ КЭ, имеющих нулевой аллель гена *GSTM1(0/0)* (AUC = 0,94), но не гена *GSTT1(0/0)* (AUC = 0,57, $P > 0,05$). Таким образом, наиболее существенное повышение уровня цитогенетической нестабильности было выявлено у больных ЛФ КЭ, в генотипе которых присутствовали неактивные формы генов *GSTM1(0/0)/GSTT1(0/0)* и, в особенности, гена *GSTM1(0/0)*.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологическими и анамнестическими предикторами повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита являются: возраст старше 41 года, локализация укуса клеща в области головы и шеи, поздние сроки госпитализации более 7 дней после начала заболевания, а также наличие более двух фоновых соматических заболеваний, в особенности, сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и/или ожирения.

2. Среди клинико-лабораторных данных информативными ранними прогностическими критериями повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита являются тахикардия выше 90 в мин, частота дыхательных движений более 20 в мин, повышение температуры тела выше 39,5 °С, систолическое и диастолическое давление выше 140 и 90 мм рт. ст. соответственно, появление хотя бы одного из таких признаков, как оглушенность, дезориентация, спутанная речь, рвота, грубая ригидность затылочных мышц, симптомов Кернига и Брудзинского, а также относительная лимфопения, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов и увеличение концентрации глюкозы в крови.

3. К наиболее значимым, ранним иммунологическим и цитогенетическим предикторам очаговой формы клещевого энцефалита относятся: повышение продукции в культуре мононуклеарных клеток интерлейкина-10, фактора некроза опухоли- α , соотношения концентраций фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-4, а также увеличение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови и частоты встречаемости лимфоцитов крови и буккальных клеток с микроядрами.

4. Уровень клеток с цитогенетическими нарушениями у больных клещевым энцефалитом находится в прямой корреляционной зависимости от активности образования продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, секреции провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли- α , а также от присутствия в генотипе больного нефункционирующих вариантов генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1(0/0)* и/или *GSTT1(0/0)*, одной из наиболее важных групп ферментов системы антиоксидантной защиты.

5. Математические модели, разработанные на основе анализа эпидемиологических, клинических, иммунологических и цитогенетических показателей, позволяют формировать в раннем периоде заболевания группы пациентов с повышенным риском развития очаговой и менингеальной форм клещевого энцефалита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве ранних предикторов повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита до появления очаговых симптомов необходимо принимать во внимание такие признаки, как возраст больного старше 41 года, локализацию присасывания клеща в области головы и шеи, поступление в стационар после 7 дня от

начала болезни, наличие более двух фоновых соматических заболеваний, в особенности, сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и ожирения, тахикардию более 90 в мин, частоту дыхания более 20 в мин, показатели систолического и диастолического давления более 140 и 90 мм рт. ст. соответственно, повышение температуры тела выше 39,5 °С, а также появление хотя бы одного из следующих симптомов: оглушенности, дезориентации, спутанной речи, рвоты, грубой ригидности затылочных мышц, симптомов Кернига и Брудзинского.

2. Для формирования групп повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита рекомендовано использовать три математические модели с применением бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. Для всех параметров, включенных в модели, приведены шкалы, которые позволяют рассчитать сумму баллов для каждого пациента. Полученный результат вычислений необходимо сравнить со значениями порогов отсечения (COV).

Прогностический риск очаговой формы также может быть рассчитан по формуле:

$$P(X) = \frac{1}{1+e^{-z}}, \text{ где } z = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i,$$

где α – константа, β_i – коэффициенты регрессии, рассчитанные в результате логистического регрессионного анализа, X_i – значения независимых переменных.

Для модели 1 $z = -1,62 + 0,009 \times \text{Возраст (годы)} + 0,014 \times \text{ЧП (мин)} + 0,017 \times \text{ЧД} + 1,1 \times \text{Дезориентация}$, где, ЧП – частота пульса, ЧД – число дней, прошедших от начала заболевания до поступления больного в стационар, а параметр «Дезориентация» может принимать значение 0 – при отсутствии симптома и 1 – при наличии симптома.

Для модели 2 $z = -18,85 + 20,4 \times \text{Нарушение сознания} + 19,1 \times \text{Нарушение речи} + 0,6 \times \text{Мозговая рвота}$, где качественные переменные X_i принимают значение 0 – при отсутствии симптома и 1 – при наличии симптома.

Для модели 3 $z = 0,58 + 0,038 \times \text{ИЛ10} \left(\frac{\text{пг}}{\text{мл}} \right) + 0,030 \times \text{ФНО альфа} / \text{ИЛ4} + 0,020 \times \text{Частота буккальных клеток с МЯ} (\%)$.

Следует подчеркнуть, что разработанные прогностические модели могут быть использованы практическими врачами при поступлении больного клещевым энцефалитом в стационар только для формирования групп повышенного риска очаговой формы, но не для определения клинической формы, тяжести течения заболевания или рисков его исхода.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цитогенетические последствия микст- или моноклещевых инфекций в зависимости от вариантов генов глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* или *GSTT1*) в генотипе больного / Н. Н. Ильинских [и др.; в том числе **Е. В. Замятина**] // **Журнал инфектологии.** – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 37–42.

2. Ильинских, Е. Н. Клинические прогностические критерии очаговой формы острого клещевого энцефалита / Е. Н. Ильинских, Н. Н. Ильинских, **Е. В. Замятина** // **В мире научных открытий.** – 2018. – Т. 10, №4. – С. 51–71.

3. Иммуноцитологические прогностические критерии острого клещевого энцефалита / Е. Н. Ильинских [и др.; в том числе **Е. В. Замятина**] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27486> (Электронный научный журнал, дата обращения: 02.04.2018).

4. Ильинских, Е. Н. Лабораторные прогностические критерии очаговой формы острого клещевого энцефалита / Е. Н. Ильинских, **Е. В. Замятина**, Н. Н. Ильинских // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки».** – 2018. – № 4. – С. 142–147.

5. Ильинских, Е. Н. Особенности пролиферативного ответа Т-лимфоцитов периферической крови у больных острым клещевым энцефалитом / Е. Н. Ильинских, О. И. Галактионова, **Е. В. Замятина** // Материалы 7-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с Международным участием (Москва, 30 марта – 1 апреля 2015 г.) / **Инфекционные болезни.** – 2015. – Т. 13, Приложение № 1. – С. 138-139.

6. Ильинских, Е. Н. Продукция цитокинов, активация окислительных процессов и индукция цитогенетических нарушений у больных иксодовым клещевым

боррелиозом и клещевым энцефалитом / Е. Н. Ильинских, **Е. В. Замятина**, О. И. Галактионова // Дни иммунологии в Санкт-Петербурге : материалы 15-го Всероссийского научного форума с Международным участием имени академика В. И. Иоффе (Санкт-Петербург, 1–4 июня 2015 г) / Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, Специальный выпуск. – С. 111.

7. **Замятина, Е. В.** Оценка продукции цитокинов лимфоцитами периферической крови больных острым клещевым энцефалитом / **Е. В. Замятина**, Е. Н. Ильинских, Н. Н. Ильинских // Материалы 8-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с Международным участием (Москва, 28–30 марта 2016 г.) / Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, Приложение № 1. – С. 105.

8. Патологические изменения клеток буккального эпителия и эритроцитов крови у больных клещевым энцефалитом / Е. Н. Ильинских [и др.; в том числе **Е. В. Замятина**] // Материалы 9-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с Международным участием (Москва, 27–29 марта 2017 г.) / Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, Приложение № 1. – С. 114.

9. Продукция цитокинов, апоптоз мононуклеарных клеток и активация окислительных процессов у больных различными клиническими формами острого клещевого энцефалита / Е. Н. Ильинских [и др.; в том числе **Е. В. Замятина**] // Инновационные технологии в иммунологии и аллергологии : материалы 2-го Международного конгресса (Москва, Россия, 17–19 мая 2017) / Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 54.

10. Анализ клинико-эпидемиологических данных и микроядерного теста у больных с различными клиническими формами клещевого энцефалита / **Е. В. Замятина** [и др.] // Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири : материалы научно-практической конференции (Екатеринбург, Россия, 1-2 июня 2017 г) / Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – Приложение. – С.44–45.

11. Ильинских, Н. Н. Цитогенетические последствия клещевого энцефалита и полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы у жителей Томской области / Н. Н. Ильинских, Е. Н. Ильинских, **Е. В. Замятина** // Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири : материалы научно-

практической конференции (Екатеринбург, Россия, 1–2 июня 2017 г) // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – Приложение. – С. 46–47.

12. Количественная оценка тяжести острого клещевого энцефалита / Е. Н. Ильинских [и др.; в том числе **Е. В. Замятина**] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов 10-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с Международным участием (г. Москва, 26–28 февраля 2018 г.) / под ред. В. И. Покровского. – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2018. – С. 88.

13. Ильинских, Е. Н. Иммунологические и цитогенетические прогностические критерии очаговой формы клещевого энцефалита / Е. Н. Ильинских, **Е. В. Замятина**, Н.Н. Ильинских // Материалы 5-го конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Новосибирск, 16–18 мая 2018 г.) // Журнал инфектологии. – 2018. – Том 10, № 2. – Приложение 1. – С. 51–52.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГБ – гипертоническая болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз
ИЛ – интерлейкин
ИФ – интерферон
ИФА – иммуноферментный анализ
КЭ – клещевой энцефалит
ЛФ КЭ – лихорадочная форма клещевого энцефалита
МДА – малоновый диальдегид
МФ КЭ – менингеальная форма клещевого энцефалита
МЯ – микроядра
ОШ – отношение шансов
ОФ КЭ – очаговая форма клещевого энцефалита
ОФЛИ – очаговая форма клещевого энцефалита с летальным исходом
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
ФГА – фитогемагглютинин
ФНО- α – фактор некроза опухоли
Ig – иммуноглобулин
ROC-анализ – англ. receiver operating characteristic
Th – Т-хелперы