



ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Е.Н. Ильинских¹, Е.Н. Филатова¹, А.В. Семенова¹, Ю.И. Буланьков², В.Н. Некрасов²,
Ю.В. Минакова¹, С.В. Аксёнов¹, О.В. Воронкова¹, К.В. Самойлов¹, Н.С. Бужак¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Assessment of prognostic factors for differential diagnostics between mono- and mixed infection of the febrile form of tick-borne encephalitis

E.N. Ilyinskikh¹, E.N. Filatova¹, A.V. Semenova¹, Yu.I. Bulankov², V.N. Nekrasov², Yu.V. Minakova¹, S.V. Axyonov¹,
O.V. Voronkova¹, K.V. Samoylov¹, N.S. Buzhak¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценка клинических и лабораторных прогностических факторов для разработки модели дифференциальной диагностики между моноинфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита и микст-инфекцией клещевого энцефалита с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в начале заболевания.

Материалы и методы. В результате клинического обследования у 56 больных с лихорадочной формой клещевого энцефалита (средний возраст: 46,1 ± 3,1 лет) и 27 пациентов с микст-инфекцией клещевого энцефалита с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза (средний возраст: 47,2 ± 3,2 лет) проанализированы 65 клинических и лабораторных параметров в первую неделю заболевания, включая 14 показателей стандартного и расширенного профилей гемограммы и 6 лейкоцитарных индексов интоксикации. Для статистического анализа применяли критерий согласия Пирсона. Прогностическая ценность изученных параметров определялась с использованием отношения шансов и ROC-анализа с вычислением AUC. Модель логистической регрессии разработана с помощью STATISTICA 12.0.

Результаты. Для дифференциальной диагностики в начале заболевания между моно- и микст-инфекцией клещевого энцефалита могут быть применены следующие гематологические параметры, имеющие «среднюю» или «хорошую» прогностическую ценность: относительное количество палочкоядерных нейтрофилов (AUC=0,65), индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (AUC=0,66), показатели скорости оседания эритроцитов (AUC=0,70), гранулярности нейтрофилов – NEUT-GI (AUC=0,66), реактивности нейтрофилов – NEUT-RI (AUC=0,72) и абсолютное количество реактивных лимфоцитов – RE-LYMPH (AUC=0,72). Построенная модель логистической регрессии, имеющая «очень хорошую» прогностическую значи-

Abstract

Objective: is to assess clinical and laboratory prognostic factors to develop a differential diagnostic model between the mono-infection of tick-borne encephalitis febrile form and the mixed infection of tick-borne encephalitis with Lyme borreliosis non-erythematous form at the onset of the disease.

Materials and methods. The clinical examination involving 56 patients with tick-borne encephalitis febrile form (mean age: 46.1 ± 3.1 years) and 27 patients with the mixed infection of tick-borne encephalitis with Lyme borreliosis non-erythematous form (mean age: 47.2 ± 3.2 years) has resulted in the assessment of 65 clinical and laboratory parameters in the first week of the disease including 14 indicators of standard and extended hemogram profiles and 6 blood leukocyte indices. Pearson's goodness-of-fit test was used for statistical analysis. The predictive values of the parameters were determined by the odds ratio and ROC analysis with AUC. The logistic regression model was developed using STATISTICA 12.0.

Results. To make differential diagnosis between mono- and mixed infection at the onset of the disease the following hematological parameters with "average" or "good" predictive values can be used: band neutrophil count (AUC=0.65), the index of leukocytes and erythrocyte sedimentation rate ratio (AUC=0.66), erythrocyte sedimentation rate (AUC=0.70), neutrophil granularity intensity (AUC=0.66), neutrophil reactivity intensity (AUC=0.72) and reactive lymphocytes count (AUC= 0.72). A logistic regression model with a "very good" predictive value (AUC=0.83) is developed which includes the following four predictors: band neutrophil count, erythrocyte sedimentation rate, NEUT-RI and NEUT-GI in peripheral blood.

Conclusion. The model is allowed to make a differential diagnosis between the mono- and the mixed infection of tick-borne encephalitis with good sensitivity and specificity values in the first week of disease.

мость ($AUC=0,83$), включала следующие 4 предиктора: количество палочкоядерных нейтрофилов, показатели скорости оседания эритроцитов, $NEUT-RI$ и $NEUT-GI$ в периферической крови.

Выводы. Разработанная модель, имеющая высокую чувствительность и специфичность, позволяет провести дифференциальный диагноз между моно- и микст-инфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита в первую неделю болезни.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, лихорадочная форма, смешанная инфекция, иксодовый клещевой боррелиоз, реактивные нейтрофилы, реактивные лимфоциты, лейкоцитарные индексы крови, модель логистической регрессии.

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) являются наиболее распространенными клещевыми инфекциями на территории Сибирского федерального округа и Томской области [1–3]. За последние годы, несмотря на тенденцию к снижению, заболеваемость КЭ и ИКБ в Томской области остается на высоком уровне, по-прежнему превышая средние общероссийские показатели в несколько раз [1–3].

Известно, что КЭ и ИКБ вследствие общности природных очагов, сезонности и резервуаров инфекции нередко могут протекать в виде смешанной или микст-инфекции, в результате одновременного инфицирования двумя или несколькими различными патогенами [4]. В то время как основные клинические аспекты моноинфекций КЭ и ИКБ достаточно хорошо изучены, дифференциальный диагноз между моноинфекцией КЭ и микст-инфекцией КЭ с ИКБ является трудной задачей из-за позднего появления специфических антител к боррелиям, сходства клинических проявлений и преобладания безэритемной формы (БЭФ) ИКБ в последние годы на территории Томской области [3, 5]. Известно, что к концу второй недели болезни приблизительно только у 9% и 60% больных с микст-инфекцией КЭ и ИКБ выявляются иммуноглобулины (Ig) класса М к боррелиям и к вирусу КЭ соответственно [5]. Следствием этого является гиподиагностика смешанной инфекции и отсутствие необходимой антибиотикотерапии, что существенно увеличивает риск развития хронических форм заболевания.

Поиск клинических и клинико-лабораторных прогностических критериев и построение математических моделей в настоящее время широко применяется для дифференциальной диагностики или определения вероятности неблагоприятного исхода заболевания при инфекционной патологии [6–8].

Цель исследования — оценка клинических и лабораторных прогностических факторов для раз-

Key words: tick-borne encephalitis, febrile form, mixed infection, Lyme borreliosis, reactive neutrophils, reactive lymphocytes, blood leukocyte indices, logistic regression model.

работки модели дифференциальной диагностики между моноинфекцией лихорадочной формы (ЛФ) КЭ и смешанной инфекции КЭ с БЭФ ИКБ в начале заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование были отобраны 83 больных с окончательными диагнозами моноинфекции ЛФ КЭ или микст-инфекции ЛФ КЭ с острой БЭФ ИКБ, госпитализированных в первую неделю заболевания в инфекционную клинику Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) в период с 2016 по 2022 г. Письменное информированное согласие было получено от всех больных, принимавших участие в исследовании, проведение которого было одобрено этическим комитетом СибГМУ (протоколы № 7939 от 21.10.2019 г. и № 9119/1 от 30.05.2022 г.).

Группа 1 включала 56 больных ЛФ КЭ, в том числе 30 (53,6%) мужчин и 26 (46,4%) женщин. Средний возраст пациентов в этой группе составил $46,1 \pm 3,1$ лет ($45,3 \pm 2,9$ лет — мужчины и $47,9 \pm 2,7$ лет — женщины). Группа 2 состояла из 27 больных микст-инфекцией ЛФ КЭ с БЭФ ИКБ, в том числе 15 (55,6%) мужчин и 12 (44,4%) женщин, средний возраст которых был равен $47,2 \pm 3,2$ лет ($48,0 \pm 3,8$ лет — мужчины и $46,3 \pm 5,6$ лет — женщины).

Диагноз моноинфекции ЛФ КЭ был поставлен в соответствии классификацией КЭ, предложенной А.П. Иерусалимским [9], а в случае микст-инфекции учитывались клиническая форма и течение болезни [10]. Лабораторное подтверждение диагнозов КЭ и/или ИКБ проводилось на основании обнаружения антигена вируса КЭ, IgM и IgG к вирусу КЭ и/или *Borrelia burgdorferi s. l.* в диагностических титрах в парных пробах сыворотки периферической крови в день поступления пациента в стационар, а также в динамике через 14 дней, 21 день и 3 месяца, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы АО «Вектор-Бест» (Россия).

При отборе пациентов для участия в исследовании принималось во внимание поступление в стационар в течение первой недели от начала заболевания, однородность клинической формы болезни в каждой из сравниваемых групп, клиническая и лабораторная верификация окончательных диагнозов моноинфекции ЛФ КЭ или смешанной инфекции с острым течением ЛФ КЭ и БЭФ ИКБ, возраст от 20 до 76 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, беременность, менингеальный синдром и другие признаки поражения нервной системы, декомпенсированная хроническая фооновая соматическая патология или сопутствующие инфекционные болезни (ВИЧ-инфекция, туберкулез и др.).

В результате клинического обследования от каждого пациента была получена информация о 65 параметрах, включая 40 характеристик различных эпидемиологических и клинических данных. В случае наличия менингеальных признаков для исключения менингеального синдрома у всех больных проводилось исследование спинномозговой жидкости.

Кроме того, изучены 14 параметров стандартного и расширенного профилей гемограммы, позволяющих дать не только количественную, но и функциональную характеристику нейтрофилов и лимфоцитов, которые определяли с помощью автоматического гематологического анализатора «Sysmex XN-1000» (Sysmex Corp., Япония). Проанализированы следующие показатели гемограммы: абсолютное количество лейкоцитов (WBC, $\times 10^9/\text{л}$), относительное количество лимфоцитов (LYMPH, %), моноцитов (MONO, %), нейтрофилов (NEUT, %), эозинофилов (EO, %), базофилов (BASO, %), абсолютное количество тромбоцитов (PLT, $\times 10^9/\text{л}$), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), абсолютное количество незрелых гранулоцитов, включавших метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты (IG, от англ. immature granulocytes, $\times 10^9/\text{л}$), относительное количество незрелых гранулоцитов (IG, %), показатель реактивности нейтрофилов (NEUT-RI, от англ. neutrophil reactivity intensity, в единицах интенсивности флуоресценции, fluorescence intensity, FI), показатель цитоплазматической гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI, от англ. neutrophil granularity intensity, в единицах интенсивности рассеяния света, scatter intensity, SI), абсолютное количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMPH, от англ. reactive lymphocytes, $\times 10^9/\text{л}$), относительное количество активированных В-лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMPH, %) [11, 12]. Кроме того, дополнительно была подсчитана лейкоцитарная формула с использованием метода

ручного микроскопического анализа для определения 5 показателей: относительного количества миелоцитов, юных клеток, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также плазмодитарных клеток.

Кроме того, были рассчитаны 6 лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ), характеризующих степень выраженности эндогенной интоксикации, а также состояние иммунного гомеостаза организма: ЛИИ по В.К. Островскому (ЛИИО), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИСЛСОЭ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) и индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) [13–16]. Нормативные значения ЛИИО в среднем равны $1,90 \pm 0,02$ усл. ед. [13]. По данным литературы, у здоровых лиц средние значения ИСЛСОЭ составляют $1,87 \pm 0,76$ усл. ед., ИЛГ – $4,56 \pm 0,37$ усл. ед., НЛИ – $2,47 \pm 0,65$ усл. ед., ИСНМ – $11,83 \pm 0,31$ усл. ед., а ИСЛМ равен $5,24 \pm 0,39$ усл. ед., [14–16].

Для статистического анализа использовались программы STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) и Epi Info версия 7.2.1.0 (CDC, США). Предварительно рассчитывался размер случайной выборки [17]. Проверка нормальности распределения количественных данных в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей применяли параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводился с использованием критерия согласия Пирсона «хи-квадрат» (χ^2) с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера при количестве ожидаемых наблюдений менее 5 в любой из ячеек четырехпольной таблицы [17]. Для оценки силы взаимосвязи между номинальными переменными применяли критерий ϕ [18]. Для оценки влияния признака использовалось определение отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Данные были представлены как $M \pm SE$, где M – выборочное среднее, а SE – стандартная ошибка. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез было равно 0,05.

Для построения модели прогноза, которая позволяет проводить дифференциальный диагноз между моноинфекцией ЛФ КЭ и микстинфекцией КЭ с БЭФ ИКБ, применялся модуль множественной логистической регрессии программы STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) с пошаговым включением предикторов [17, 19]. Уравнение логистической регрессии, которое позволяет вы-

числить прогнозируемую вероятность $P(X)$ исхода, включает константу α и коэффициенты регрессии β для каждой переменной-предиктора [17, 19]. Статистическая значимость константы α и коэффициентов β уравнения логистической регрессии оценивалась с использованием статистики Вальда «хи-квадрат» (W).

Для оценки прогностической ценности изученных параметров и модели логистической регрессии в целом были получены кривые операционных характеристик (ROC, от англ. receiver operating characteristic) с вычислением соответствующей площади под ROC-кривой (AUC, от англ. area under ROC curve) при оптимальном пороге отсечения COV (от англ. cut-off value), а также определялись чувствительность (Ч), специфичность (С), прогностическая ценность положительного (ПЦ⁺) и отрицательного (ПЦ⁻) результатов [17].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате статистического анализа установлено, что из 25 изученных нами клинико-лабораторных показателей и гематологических ЛИИ только 6 параметров имели статистически значимые различия между группами больных с моноинфекцией ЛФ КЭ и пациентов с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ (табл. 1).

Показано, что в группе 1 больных с моноинфекцией ЛФ КЭ по сравнению с пациентами из группы 2 с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ из всех 6 проанализированных ЛИИ статистически значимо был повышен только уровень ИСЛСОЭ ($0,97 \pm 0,090$ усл. ед. против $0,69 \pm 0,050$ усл. ед., $p = 0,041$), хотя средние значения этого показателя не выходили за пределы референсного диапазона [14]. Кроме того, уровни других изученных ЛИИ, включая ЛИИО, ИЛГ, НЛИ, ИСНМ и ИСЛМ, не

Таблица 1

Результаты сравнения клинико-лабораторных показателей и лейкоцитарных индексов между группами больных с моноинфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита и пациентов с микст-инфекцией клещевого энцефалита и безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза, $M \pm SE$

Показатели	Группы больных		p
	Группа 1 n = 56	Группа 2 n = 27	
ЛИИО, усл. ед.	1,81 ± 0,14	2,06 ± 0,25	0,38
ИЛГ, усл. ед.	5,33 ± 0,37	4,73 ± 0,44	0,30
НЛИ, усл. ед.	2,41 ± 0,21	2,88 ± 0,42	0,32
ИСНМ, усл. ед.	8,17 ± 0,78	8,27 ± 0,64	0,92
ИСЛМ, усл. ед.	3,98 ± 0,30	3,52 ± 0,29	0,27
ИСЛСОЭ, усл. ед.	0,97 ± 0,090	0,69 ± 0,050	0,041
Лейкоциты (WBC), $\times 10^9/\text{л}$	6,81 ± 0,37	6,56 ± 0,49	0,68
Нейтрофилы (NEUT), %	58,55 ± 1,56	61,53 ± 2,24	0,28
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,56 ± 0,070	3,00 ± 0,090	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	54,99 ± 1,28	58,53 ± 2,28	0,18
Лимфоциты (LYMPH), %	29,89 ± 1,32	28,72 ± 1,85	0,61
Эозинофилы (EO), %	2,34 ± 0,66	1,90 ± 0,53	0,60
Базофилы (BASO), %	0,45 ± 0,16	0,26 ± 0,091	0,30
Моноциты (MONO), %	8,77 ± 0,44	7,49 ± 0,69	0,12
IG, $\times 10^9/\text{л}$	0,026 ± 0,005	0,018 ± 0,0012	0,12
IG, %	0,65 ± 0,11	0,45 ± 0,029	0,08
СОЭ, мм/ч	13,85 ± 0,94	10,25 ± 1,12	0,016
NEUT-GI, SI	152,01 ± 0,55	154,17 ± 0,31	<0,001
NEUT-RI, FI	49,29 ± 0,39	48,08 ± 0,30	0,016
RE-LYMPH, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 ± 0,027	0,056 ± 0,007	<0,001
AS-LYMPH, %	0,005 ± 0,003	0,004 ± 0,002	0,78
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	216,5 ± 7,43	208,25 ± 8,21	0,46

Группа 1 – больные с лихорадочной формой клещевого энцефалита; группа 2 – больные с микст-инфекцией клещевого энцефалита и безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза; p – значимость различий значений показателя между группами 1 и 2, t-критерий Стьюдента.

имели существенных различий как между группами 1 и 2, так и от соответствующих нормативных значений у здоровых лиц [13, 15, 16]. Кроме того, у больных в группе 1 уровень СОЭ был достоверно выше, чем соответствующие средние значения этого параметра в группе 2 ($p=0,016$). При изучении показателей расширенного профиля гемограммы у больных с моноинфекцией ЛФ КЭ, по сравнению с пациентами со смешанной инфекцией, было обнаружено статистически существенное увеличение показателей: NEUT-RI – реактивности нейтрофилов ($p=0,016$) и RE-LYMPH – абсолютного количества реактивных лимфоцитов ($p<0,001$). В то же время у больных в группе 1 по сравнению с группой 2 уровень показателя гранулярности нейтрофилов NEUT-GI был статистически значимо снижен ($p<0,001$). Средние значения этих параметров в обеих группах пациентов оставались в пределах референсных диапазонов значений: 38,8 – 51,0 FI для NEUT-RI, 142,8 – 159,3 SI для NEUT-GI и 0,0 – $0,5 \times 10^9/\text{л}$ для RE-LYMPH. Кроме того, в результате дополнительного подсчета лейкоцитарной формулы методом микроскопии было показано, что пациенты с моноинфекцией ЛФ КЭ по сравнению с больными с микст-инфекцией имели существенное увеличение относительного количества палочкоядерных нейтрофилов ($3,56 \pm 0,070\%$ против $3,00 \pm 0,090\%$, $p<0,001$). Однако в отношении как относительного количества сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, так и показателей гемограммы – NEUT, состоящего из суммы палочкоядерных и сегментоядерных клеток, а также абсолютного и относительного количества IG, включавших метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты, статистически значимых различий между группами 1 и 2 в первую неделю болезни выявить не удалось ($p=0,18$,

$p=0,28$, $p=0,12$, $p=0,08$ соответственно). Средние значения других показателей гемограммы, включая количество WBC, LYMPH, MONO, EO, BASO, AS-LYMPH и PLT, а также относительное количество плазмоцитов, миелоцитов и юных клеток в лейкоцитарной формуле, определенной методом микроскопии, не выходили за границы референсных диапазонов и не имели существенных различий между группами 1 и 2 ($p>0,05$ во всех случаях), поэтому они были исключены из дальнейшего анализа.

Изучение частоты встречаемости в группах больных 40 эпидемиологических и клинических параметров, включая проявления синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма, не выявило каких-либо статистически значимых различий между больными с моно- и микст-инфекцией ЛФ КЭ в начале заболевания. В группах 1 и 2 отмечалась одинаковая частота присасывания клеща в анамнезе (у 45 (80,36%) и у 19 (70,37%) больных, $\chi^2=1,29$, $p=0,31$) и продолжительность инкубационного периода ($10,12 \pm 1,05$ дней против $12,18 \pm 1,88$ дней, $p=0,31$), что совпадало с результатами, полученными другими исследователями [20, 21]. Средние значения максимальной высоты лихорадки в начале заболевания существенно не различались между группами 1 и 2 ($38,38 \pm 0,14$ °C против $38,16 \pm 0,23$ °C, $p=0,30$), что соответствовало преобладанию легкой и средней степени тяжести течения заболевания [22].

Вместе с тем, установлено, что прогностическими факторами для дифференциальной диагностики между моноинфекцией ЛФ КЭ и микст-инфекцией КЭ с ИКБ в первую неделю заболевания являются 6 клинико-лабораторных параметров, имеющих статистически значимые различия между группами обследованных нами больных (табл. 2).

Таблица 2

Оценка валидности прогностических факторов для ранней дифференциальной диагностики между моноинфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита и микст-инфекцией клещевого энцефалита с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ),	Ч, %	С, %	ПЦ+, %	ПЦ-, %
	Группа 1 n=56	Группа 2 n=27					
ИСЛСОЭ, > 0,50 усл. ед.	54 (96,43)	21 (77,78)	7,71 (1,44 – 41,30) $p=0,013$	96	22	72	75
ПНф, >2,20%	51 (91,07)	19 (70,37)	4,29 (1,25 – 14,77) $p=0,035$	91	29	73	62
СОЭ, > 4,0 мм/ч	54 (96,43)	17 (62,96)	15,88 (3,16 – 79,70) $p<0,001$	96	37	76	83
NEUT-GI, < 150,0 SI	22 (39,29)	3 (11,11)	5,18 (1,39 – 19,27) $p=0,010$	39	89	88	41

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ),	Ч, %	С, %	ПЦ ⁺ , %	ПЦ ⁻ , %
	Группа 1 n = 56	Группа 2 n = 27					
NEUT-RI, > 48,0 FI	55 (98,21)	17 (62,96)	32,35 (3,86 – 271,27) p<0,001	98	37	76	91
RE-LYMPH, > 0,04×10 ⁹ /л	55 (98,21)	17 (62,96)	32,35 (3,86 – 271,27) p<0,001	98	37	76	91

ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; Ч – чувствительность; С – специфичность; ПЦ⁺ и ПЦ⁻ – прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов; COV – оптимальный порог отсечения; p – значимость различий показателя между группами 1 и 2, критерий согласия Пирсона «хи-квадрат» (χ^2) с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера при количестве ожидаемых наблюдений менее 5 в любой из ячеек четырехпольной таблицы.

Определение оптимальных порогов отсечения и оценка прогностической ценности изученных количественных параметров для дифференциальной диагностики между моноинфекцией ЛФ КЭ и микст-инфекции КЭ с БЭФ ИКБ проводилась с помощью вычисления площади AUC под ROC-кривой. Установлено, что при соответствующих значениях COV такие показатели, как относительное количество палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови (AUC = 0,65), ИСЛСОЭ (AUC = 0,66), NEUT-GI (AUC = 0,66) и СОЭ (AUC = 0,70), имели «среднее» качество прогноза риска развития моноинфекции ЛФ КЭ, в то время как параметры NEUT-RI и RE-LYMPH продемонстрировали «хорошую» прогностическую ценность (AUC = 0,72 в обоих случаях).

Кроме того, показано, что в группе 1 больных с моноинфекцией ЛФ КЭ шансы иметь значения превышающие значения COV 0,5 усл. ед. для ИСЛСОЭ, 2,20% для относительного количества палочкоядерных нейтрофилов, 4 мм/ч для СОЭ, 48,0 FI для NEUT-RI и 0,04×10⁹/л для RE-LYMPH во много раз выше, чем в группе пациентов, имевших смешанную инфекцию КЭ с БЭФ ИКБ ($\chi^2 = 5,29$, p = 0,013; $\chi^2 = 4,45$, p = 0,035; $\chi^2 = 13,95$, p < 0,001; $\chi^2 = 16,74$, p < 0,001 и $\chi^2 = 16,74$, p < 0,001 соответственно). В то же время в группе 1 по сравнению с группой 2 с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ были существенно повышены шансы иметь значения COV ниже 150,0 SI для показателя NEUT-GI ($\chi^2 = 5,60$, p = 0,010). Сила связи для параметров ИСЛСОЭ, количества палочкоядерных нейтрофилов, NEUT-GI была средней (критерий $\phi = 0,29$, 0,28 и 0,29 соответственно), а для показателей СОЭ, NEUT-RI и RE-LYMPH – относительно сильной (критерий $\phi = 0,45$, 0,49 и 0,49 соответственно). Чувствительность при соответствующих выше-названных оптимальных порогах отсечения таких параметров, как ИСЛСОЭ, количество палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ, NEUT-RI и RE-LYMPH,

была очень высокой, варьируя для этих показателей от 91% до 98%, в то время как специфичность, напротив, была низкой и не превышала 37%. Чувствительность показателя NEUT-GI составила лишь 39%, но специфичность была достаточно высокой – 89%. Прогностическая ценность положительного результата показала хорошие значения для всех вышеперечисленных предикторов. Прогностическая ценность отрицательного результата также была хорошей или высокой для всех параметров, кроме NEUT-GI.

Уровни ИСЛСОЭ, СОЭ или количество нейтрофилов в периферической крови отражают интенсивность эндогенной интоксикации, обусловленной инфекционным или воспалительным процессом различной этиологии [13 – 15], а также прямо коррелируют с тяжестью течения не только бактериальных инфекций, но и некоторых вирусных заболеваний, например, COVID-19, лихорадки Западного Нила и клещевого энцефалита [7, 9, 23, 24]. У здоровых людей нейтрофилы составляют около половины популяции лейкоцитов в кровотоке [25]. После воспалительного стимула происходят изменения в подвижности этих клеток, выход из костного мозга в периферическую кровь палочкоядерных и незрелых форм (IG), а также появление нейтрофилов, отличающихся повышенной метаболической активностью, обильной зернистостью и вакуолеобразованием, которые характеризуются увеличением интенсивности сигналов флуоресценции (NEUT-RI) или светорассеяния (NEUT-GI) [12, 25]. Известно, что эти реактивные нейтрофилы играют важную роль в процессе раннего врожденного иммунного ответа, в том числе и при инфекциях, вызванных как флавивирусами – вирусом КЭ или вирусом лихорадки Западного Нила, так и боррелиями [23, 24, 26]. На примере изучения расширенного профиля гемограммы у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 или с сепсисом было продемонстрировано, что в то время

как показатель NEUT-RI признан предиктором тяжести и повышенного риска летального исхода при этих заболеваниях, то параметр NEUT-GI не играет такой роли и часто даже не имеет статистически значимых различий между группами пациентов с тяжелым и нетяжелым течением, что может быть связано с появлением в периферической крови при активном воспалительном процессе палочкоядерных и незрелых нейтрофилов, обладающих меньшей способностью к светорассеиванию, а также, возможно, обусловлено повышенной интенсивностью дегрануляции нейтрофилов [6, 12, 27]. Поэтому, по-видимому, выявленное нами в начале заболевания в группе 1 статистически значимое повышение уровней показателей NEUT-RI, количества палочкоядерных нейтрофилов, уровней СОЭ и ИСЛСОЭ в периферической крови отражает несколько более тяжелое клиническое течение моноинфекции ЛФ КЭ по сравнению с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ, что, в целом, соответствует данным литературы [10, 21, 22].

Кроме того, на примере больных коронавирусной инфекцией COVID-19 установлено, что рост количества лимфоцитов с повышением интенсивности сигналов флуоресценции (RE-LYMPH) свидетельствует об активации иммунного ответа, а прогрессирование течения болезни приводит к снижению количества RE-LYMPH, поэтому этот параметр также рассматривается как один из прогностических биомаркеров тяжести течения инфекционного процесса [28].

Одним из направлений исследований в настоящее время является поиск прогностических клинических и клинико-лабораторных факторов при различных заболеваниях. Например, при коронавирусной инфекции COVID-19 или лихорадке денге для прогноза тяжести течения, оценки риска неблагоприятного исхода и для ранней дифференциальной диагностики используются математические модели, включающие различные клинические параметры, показатели стандартного и расширенного профилей гемограммы и некоторые ЛИИ [6–8].

Для построения модели множественной логистической регрессии все 6 параметров, имеющих статистически значимые различия между группами 1 и 2, были добавлены в модуль программы STATISTICA 12.0. Затем с помощью алгоритма пошагового включения, который ранжирует признаки в зависимости от их прогностической ценности, были отобраны 4 наиболее информативных предиктора и построена модель логистической регрессии, позволяющая проводить дифференциальный диагноз между моноинфекцией ЛФ КЭ и микст-инфекцией КЭ с БЭФ ИКБ в первую неделю болезни. Константа α была равна $11,93 \pm 5,50$ ($W = 5,10$, $p = 0,026$). Для каждой из включенных в

модель переменных были вычислены следующие коэффициенты регрессии: β_1 (ПЛНФ) = $0,60 \pm 0,22$ ($W = 7,26$, $p = 0,007$); β_2 (NEUT-GI) = $-0,16 \pm 0,059$ ($W = 7,49$, $p = 0,006$); β_3 (NEUT-RI) = $0,22 \pm 0,083$ ($W = 7,03$, $p = 0,008$); β_4 (СОЭ) = $0,11 \pm 0,046$ ($W = 6,32$, $p = 0,012$). В результате с помощью уравнения бинарной логистической регрессии [17].

$$P(X) = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = 11,93 + 0,60 \times X_1 + (-0,16 \times X_2) + 0,22 \times X_3 + 0,11 \times X_4$, e – число Эйлера $\approx 2,71828$, а X_1, X_2, X_3 и X_4 – значения предикторов, для каждого пациента можно рассчитать вероятность $P(X)$ развития моноинфекции ЛФ КЭ по сравнению с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ в начале заболевания. Например, если количество палочкоядерных нейтрофилов равно 2,2%, показатель NEUT-GI равен 150,0 SI, NEUT-RI равен 48,0, СОЭ составляет 4 мм/ч, то прогнозируемая вероятность развития моноинфекции ЛФ КЭ и смешанной инфекции КЭ с ИКБ будет приблизительно одинакова: $P(X) = 0,56$. Если у пациента относительное количество палочкоядерных нейтрофилов равно 6,0%, NEUT-GI равен 143,0 SI, NEUT-RI равен 56,0 FI, СОЭ равно 12 мм/ч, то прогнозируемая вероятность моноинфекции ЛФ КЭ будет очень высокой, так как $P(X) = 0,99$.

Чувствительность модели составила 88%, специфичность – 59%, прогностическая ценность положительного результата равна 82%, прогностическая ценность отрицательного результата – 69%, а ОШ – 10,18 (95%ДИ = 3,37–30,68). Для анализа диагностической и прогностической ценности модели использовали ROC-кривую с определением соответствующей площади AUC, которая составила $0,83 \pm 0,011$, что свидетельствует об «очень хорошей» информативности модели для прогнозирования развития моноинфекции ЛФ КЭ в начале заболевания (рис.).

Таким образом, разработанная модель может быть использована как эффективный инструмент для дополнительной поддержки клинических решений при дифференциальной диагностике между моноинфекцией ЛФ КЭ и микст-инфекцией ЛФ КЭ с БЭФ ИКБ в начале заболевания и для отбора пациентов с целью проведения адекватной этиотропной терапии.

Выводы

1. Показано, что для дифференциальной диагностики в начале заболевания между моноинфекцией ЛФ КЭ и острой микст-инфекцией ЛФ КЭ с БЭФ ИКБ из 65 изученных клинических и лабораторных параметров «средней» или «хорошей» прогностической ценностью обладали следующие гематологические показатели: относительное ко-

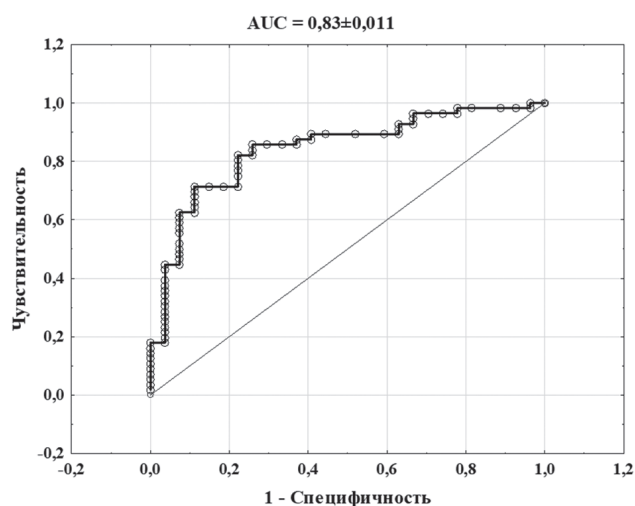


Рис. Результаты ROC-анализа модели для дифференциального диагноза между моноинфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита и микст-инфекцией клещевого энцефалита с беззрительной формой иксодового клещевого боррелиоза в начале заболевания

личество палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови ($AUC = 0,65$), интегративный показатель эндогенной интоксикации – ИСЛСОЭ ($AUC = 0,66$), СОЭ ($AUC = 0,70$), показатель гранулярности нейтрофилов – NEUT-GI ($AUC = 0,66$), показатель реактивности нейтрофилов – NEUT-RI ($AUC = 0,72$) и абсолютное количество реактивных лимфоцитов – RE-LYMPH ($AUC = 0,72$).

2. На основании полученных данных разработана модель логистической регрессии, позволяющая рассчитать вероятность предварительного диагноза моноинфекции ЛФ КЭ по сравнению со смешанной инфекцией ЛФ КЭ и БЭФ ИКБ, имеющая «очень хорошее» качество прогноза ($AUC = 0,83$), хорошую чувствительность (88%) и специфичность (59%), которая включала 4 предиктора: относительное количество палочкоядерных нейтрофилов, показатели СОЭ, NEUT-RI и NEUT-GI в периферической крови.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20010, <https://rscf.ru/project/22-15-20010/> и средств Администрации Томской области.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Рудакова, С.А. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. / С.А. Рудакова [и др.] // Про-

блемы особо опасных инфекций. – 2022. – № 2. – С. 46–53.

2. Тимонин, А.В. Ретроспективный анализ заболеваемости клещевым энцефалитом в Сибирском федеральном округе / А.В. Тимонин, С.В. Широкоступ // *Universum: медицина и фармакология*. – 2021. – № 11 (82). – С. 19–20.

3. Полторацкая, Н.В. Анализ эпидемиологической ситуации по клещевому энцефалиту и иксодовому клещевому боррелиозу в Томской области / Н.В. Полторацкая [и др.] // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. – 2021. – №1. – С. 9–15.

4. Коренберг, Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов / Э.И. Коренберг // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2013. – № 5 (72). – С. 7–17.

5. Андропова, Н.В. Специфический иммунный ответ и некоторые отдаленные результаты при остром течении иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза / Н.В. Андропова, Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 54–57.

6. Kilercik M, Demirelce Ö, Serdar MA, et al. A new haematocytometric index: predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021 Aug;16(8):e0254073. DOI: 10.1371/journal.pone.0254073

7. Rizo-Téllez SA, Méndez-García LA, Flores-Rebollo C, et al. The neutrophil-to-monocyte ratio and lymphocyte-to-neutrophil ratio at admission predict in-hospital mortality in Mexican patients with severe SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Microorganisms*. 2020 Oct;8(10):1560. DOI: 10.3390/microorganisms8101560

8. Oehadian A, Michels M, de Mast Q, et al. New parameters available on Sysmex XE-5000 hematology analyzers contribute to differentiating dengue from leptospirosis and enteric fever. *Int J Lab Hematol*. 2015 Dec;37(6):861-8. DOI: 10.1111/ijlh.12422

9. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / А.П. Иерусалимский. – Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. – 360 с.

10. Бондаренко, А.А. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов / А.А. Бондаренко [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 54–63.

11. Kowalska-Kępczyńska A, Mleczko M, Domerecka W, et al. Assessment of immune cell activation in pemphigus. *Cells*. 2022;11(12):1912. DOI: 10.3390/cells11121912

12. Kwiecien I, Rutkowska E, Kulik K, et al. Neutrophil maturation, reactivity and granularity research parameters to characterize and differentiate convalescent patients from active SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2021;10(9):2332. DOI: 10.3390/cells10092332

13. Островский, В.К. Некоторые критерии в оценке тяжести течения и прогноза при разных формах острого панкреатита / В.К. Островский, П.Н. Родионов, С.В. Макаров // *Анестезиология и реаниматология*. – 2012. – № 3. – С. 56–59.

14. Евзельман, М.А. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта / М.А. Евзельман [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018. – Т. 118, № 12–2. – С. 50–53.

15. Мирошниченко, А.П. Значение показателей периферической крови и лейкоцитарных индексов для оценки острого воспалительного процесса в околоносовых пазухах / А.П. Мирошниченко, Е.Н. Степанов // *Российская оториноларингология*. – 2014. – № 4 (71). – С. 75–77.

16. Кобец, Т.В. Роль лейкоцитарных индексов в оценке адапционно-компенсаторных возможностей чукотских детей, больных рецидивирующим бронхитом, на этапе санаторно-курортного лечения / Т.В. Кобец, В.Н. Некрасов, А.К. Мотрич // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2003. — № 3. — С. 47–48.
17. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин.; под ред. В.П. Леонова. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 216 с.
18. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А.М. Гржибовский // Экология человека. — 2008. — № 6. — С. 58–68.
19. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: учебное пособие для вузов / В.П. Боровиков. — М.: Горячая линия — Телеком, 2013. — 288 с.
20. Субботин, А.В. Клинические проявления микст-инфекции клещевого энцефалита и боррелиоза на территории Кемеровской области / А.В. Субботин, В.А. Семенов // Медицина в Кузбассе. — 2008. — Т.7, № 2. — С. 21–26.
21. Конькова-Рейдман, А.Б. Эпидемиологическая и клинико-иммунологическая характеристика иксодовых клещевых боррелиозов и микст-форм клещевых инфекций на Южном Урале / А.Б. Конькова-Рейдман [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009. — № 4 (47). — С. 12–23.
22. Миноранская, Н.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Казанский медицинский журнал. — 2013. — Т. 94, № 2. — С. 211–215.
23. Bai F, Kong KF, Dai J, et al. A paradoxical role for neutrophils in the pathogenesis of West Nile virus. *J Infect Dis*. 2010 Dec;202(12):1804-12. DOI: 10.1086/657416
24. Grygorczuk S, Świerzbńska R, Kondrusik M, et al. The intrathecal expression and pathogenetic role of Th17 cytokines and CXCR2-binding chemokines in tick-borne encephalitis. *J Neuroinflammation*. 2018 Apr;15(1):115. DOI: 10.1186/s12974-018-1138-0
25. Ma Y, Zhang Y, Zhu L. Role of neutrophils in acute viral infection. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec;9(4):1186-1196. DOI: 10.1002/iid3.500
26. Cervantes JL, Hawley KL, Benjamin SJ, et al. Phagosomal TLR signaling upon *Borrelia burgdorferi* infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 May;4:55. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00055
27. Устьянцева, И.М. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса / И.М. Устьянцева // Политравма. — 2018. — № 1. — С. 47–59.
28. Rutkowska E, Kwiecień I, Kulik K, et al. Usefulness of the new hematological parameter: reactive lymphocytes RE-LYMP with flow cytometry markers of inflammation in COVID-19. *Cells*. 2021 Jan;10(1):82. DOI: 10.3390/cells10010082
5. Andronova N.V., Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2011;100(1):54-7 (in Russian).
6. Kilercik M, Demirelce Ö, Serdar MA, et al. A new haematocytometric index: predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021 Aug;16(8):e0254073. DOI: 10.1371/journal.pone.0254073
7. Rizo-Téllez SA, Méndez-García LA, Flores-Rebollo C, et al. The neutrophil-to-monocyte ratio and lymphocyte-to-neutrophil ratio at admission predict in-hospital mortality in Mexican patients with severe SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Microorganisms*. 2020 Oct;8(10):1560. DOI: 10.3390/microorganisms8101560
8. Oehadian A, Michels M, de Mast Q, et al. New parameters available on Sysmex XE-5000 hematology analyzers contribute to differentiating dengue from leptospirosis and enteric fever. *Int J Lab Hematol*. 2015 Dec;37(6):861-8. DOI: 10.1111/ijlh.12422
9. Ierusalimsky AP. Tick-borne encephalitis. Manual for physicians. Novosibirsk: State medical academy publishers; 2001 (in Russian).
10. Bondarenko A.L., Zykova I.V., Abbasova S.V., et al. *Infektsionnye bolezni*. 2011; 9 (4):54-63 (in Russian).
11. Kowalska-Kępczyńska A, Mleczek M, Domerecka W, et al. Assessment of immune cell activation in pemphigus. *Cells*. 2022;11(12):1912. DOI: 10.3390/cells11121912
12. Kwiecień I, Rutkowska E, Kulik K, et al. Neutrophil maturation, reactivity and granularity research parameters to characterize and differentiate convalescent patients from active SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2021;10(9):2332. DOI: 10.3390/cells10092332
13. Ostrovskiy V.K., Rodionov P.N., Makarov S.V. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2012; 3:56-9 (in Russian).
14. Evzelman M.A., Orlova A.D., Lashkhia Ya.B., et al. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118(12-2): 50-3 (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201811812250
15. Miroshnichenko A.P., Stepanov E.N. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2014;4 (71):75-7 (in Russian).
16. Kobec T.V., Nekrasov V.N., Motrich A.K. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2003; 3:47-8 (in Russian).
17. Petrie A., Sabin K. *Medical statistics at a glance*. 3rd ed. V.P. Lеонова, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
18. Grjibovski A.M. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology)*. 2008; 6:58-68 (in Russian).
19. Bоровиков V.P. *Popular introduction to contemporary data analysis in STATISTICA: guidelines for universities*. Moscow: Hotline — Telecom; 2013 (in Russian).
20. Subbotin A.V., Semenov V.A. *Meditsina v Kuzbasse*. 2008;7(2):21-6 (in Russian).
21. Konkova-Reidman A.B., Tarasov V.N., Teplova S.N., et al. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2009; 4(47):7-17 (in Russian).
22. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94(2): 211-15 (in Russian).
23. Bai F, Kong KF, Dai J, et al. A paradoxical role for neutrophils in the pathogenesis of West Nile virus. *J Infect Dis*. 2010 Dec;202(12):1804-12. DOI: 10.1086/657416
24. Grygorczuk S, Świerzbńska R, Kondrusik M, et al. The intrathecal expression and pathogenetic role of Th17 cytokines and CXCR2-binding chemokines in tick-borne encephalitis. *J Neuroinflammation*. 2018 Apr;15(1):115. DOI: 10.1186/s12974-018-1138-0
25. Ma Y, Zhang Y, Zhu L. Role of neutrophils in acute viral infection. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec;9(4):1186-1196. DOI: 10.1002/iid3.500

References

1. Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalinova N.E., et al. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2022;2:46-53 (in Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-46-53

2. Timonin A.V., Shirokostup S.V. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2021; 11(82): 19-20 (in Russian). DOI: 10.32743/UniMed.2021.82.11.12408

3. Poltoratskaya N.V., Poltoratskaya T.N., Pankina T.M., et al. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*, 2021;(1):9-15 (in Russian). DOI:10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15

4. Korenberg E.I. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2013; 5(72):7-17 (in Russian).

26. Cervantes JL, Hawley KL, Benjamin SJ, et al. Phagosomal TLR signaling upon *Borrelia burgdorferi* infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 May;4:55. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00055
27. Ust'yantseva I.M. *Politravma.* 2018;1:47-59 (in Russian).

28. Rutkowska E, Kwiecień I, Kulik K, et al. Usefulness of the new hematological parameter: reactive lymphocytes RE-LYMP with flow cytometry markers of inflammation in COVID-19. *Cells.* 2021 Jan;10(1):82. DOI: 10.3390/cells10010082

Авторский коллектив:

Ильинских Екатерина Николаевна – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, +7-903-954-88-17, e-mail: infconf2009@mail.ru

Филатова Евгения Николаевна – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: synamber@mail.ru

Семенова Алина Васильевна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: wind_of_change95@mail.ru

Буланьков Юрий Иванович – заведующий лабораторией экспертной диагностики СПИД и инфекционных заболеваний центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: Dr.bulankov@mail.ru

Некрасов Владимир Николаевич – врач центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: nekrossov@list.ru

Минакова Юлия Владимировна – доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru

Аксёнов Сергей Владимирович – доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики Сибирского государственного медицинского университета, к.т.н.; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1811, e-mail: axyonov@tpu.ru

Воронкова Ольга Владимировна – заведующая кафедрой биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Самойлов Кирилл Владимирович – ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru

Бужак Надежда Самсоновна – доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru