

ЛИКВОРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МИКРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ В ДИНАМИКЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ

¹В.В.Пилипенко, ¹Ю.В.Лобзин, ²В.Е.Карев, ³М.В.Резванцев

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,

²Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

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

CSF DIAGNOSTICS OF CEREBRAL MICROVASCULAR DISTURBANCES IN DYNAMICS OF A BACTERIAL PURULENT MENINGITIS

¹V.V.Pilipenko, ¹Yu.V.Lobzin, ²V.E.Karev, ³M.V.Rezvantsev

¹St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

Department of Infectious Diseases,

²Research Institute of Children's Infections under Federal Medical-Biological Agency, Department of Pathology, St.-Petersburg

³ Military Medical Academy, Russia, St.-Petersburg

© Коллектив авторов, 2011 г.

Проанализированы клинико-лабораторные проявления бактериальных гнойных менингитов различной этиологии у 46 больных с летальным исходом заболевания и результаты морфологического исследования ткани головного мозга. Выраженность альтеративного церебрального васкулита в динамике заболевания оценена методом определения в ЦСЖ десквамированных эндотелиоцитов. Нарушения церебральной микроциркуляции в коре головного мозга умерших больных оценены морфологически с использованием разработанного полуколичественного морфологического индекса церебральных микроваскулярных нарушений. Установлена достоверная обратная корреляционная связь, ($p < 0,01$), между величиной МИ ЦМВН и коэффициентом снижения количества десквамированных эндотелиоцитов в ЦСЖ больных в первые 7–10 суток интенсивной терапии. Показано, что динамика снижения количества десквамированных эндотелиоцитов отражает выраженность церебральных микроваскулярных нарушений в ткани головного мозга, что может быть оценено прижизненно в динамике заболевания малоинвазивным и доступным способом.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, цереброспинальная жидкость, циркулирующие эндотелиоциты, полуколичественный морфологический индекс церебральных микроваскулярных нарушений.

The clinical symptoms, laboratory tests results and results of morphological research of the brain were studied in 46 bacterial purulent meningitis (BM) cases with a lethal outcome. Expression of a cerebral endothelial destruction as a marker of an alterative cerebral vasculitis in BM dynamics was estimated by the method a CSF definition desquamated endothelial cells (DEC). Expression of disturbances of cerebral microcirculation in a cortex of a brain of the died from BM patients was estimated with usage of the proposed author's method — the calculation of the semiquantitative morphological index of cerebral microvascular disturbances (MI CMVD). The return correlative connection, ($p < 0,01$), between quotient of depression of CSF DEC quantity in patients during the first 7–10 days of an intensive treatment of BM and MI CMVD value was estimated. This fact proves that the dynamics of CSF DEC quantity depression describes the cerebral microvascular disturbances in a brain tissue, consequently these disturbances can be estimated in dynamics of BM by noninvasive and an accessible method.

Key words: bacterial meningitis, CSF, endothelial cells, semiquantitative morphological index of cerebral microvascular disturbances.

Актуальность проблемы бактериальных гнойных менингитов (БГМ) для практического здравоохранения определяется, помимо эпидемических аспектов менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций, тяжестью патологии, часто осложненным течением заболеваний с развитием стойких последствий, а также летальностью, достигающей при ряде но-

зологических форм в группах риска 30–60% и более [1–5]. Посмертные изменения в оболочках и ткани головного мозга умерших больных БГМ морфологически характеризуются обширностью и тяжестью нарушений церебральной микроциркуляции, изменениями сосудистой стенки, вплоть до некротических, эндотелиальной деструкцией, что характерно для пнев-

мококковых, гемофильных и стрептококковых БГМ [6, 7]. Известна прямая взаимосвязь степени повреждения эндотелия и стенки сосудов, то есть альтеративного церебрального васкулита, с интенсивностью и распространенностью некротических изменений в ткани головного мозга, во многом обуславливающих выраженность и стойкость резидуального неврологического дефицита [8–10]. В то же время объективно ограничены возможности прижизненной диагностики и оценки в различные периоды БГМ значимых для патогенеза осложненных форм заболевания церебральных микроваскулярных нарушений, в том числе проявлений васкулита [11, 12], тем более в ткани головного мозга.

Цель исследования: обосновать возможность прижизненной ликворологической оценки выраженности церебральных микроваскулярных нарушений в ткани головного мозга больных бактериальными гнойными менингитами в различные периоды заболевания.

Материалы и методы исследования. Проанализированы клиничко-лабораторные проявления и результаты аутопсии 46 больных БГМ различной этиологии с летальным исходом заболевания. Возрастные и гендерные параметры больных, длительность БГМ отражены в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика больных БГМ с летальным исходом заболевания (n=46), $\bar{X} \pm \sigma$

Показатели	Характеристика
Средний возраст больных, лет	55,8 $\pm$ 15,3
Женщин / мужчин, абс. ч.	26/20
Поступление на день болезни	4,57 $\pm$ 1,5
Длительность лечения в стационаре (сут)	9,17 $\pm$ 2,2
Длительность заболевания (сут)	13,7 $\pm$ 3,4

Все больные находились на лечении в городской клинической инфекционной больнице № 30 им. С.П.Боткина» (главный врач — д.м.н. профессор А.А.Яковлев).

Из 46 анализируемых случаев в 11 бактериологическим методом (высев культуры возбудителя) установлен менингококковый менингит (МкМ), у 11 — пневмококковый менингит (ПкМ) и в 24 случаях этиология БГМ не установлена (БГМ Н/У), хотя анализ анамнестических, клиничко-лабораторных, инструментальных данных и результаты аутопсии и в большинстве случаев БГМ Н/У свидетельствовали о вероятности пневмококковой природе заболевания.

При выполнении исследования, наряду со стандартными лабораторными методами, в том числе патологоанатомическим (зав. патологоанатомическим отделением Д.В.Комарова), были применены ряд специальных методов:

1. Метод расчета полуколичественного морфологического индекса церебральных микроваскулярных нарушений (МИ ЦМВН). Для решения задач выпол-

няемого исследования впервые разработана и использована методика определения морфологического индекса церебральных микроваскулярных нарушений, позволяющая полуколичественно (в баллах) оценить выраженность церебральных микрососудистых нарушений в ткани коры головного мозга умерших больных БГМ различной этиологии.

Описание метода: оценивали состояние терминальных артериол в I–V слоях коры больших полушарий головного мозга в гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону с докраской на эластические волокна. В подсчет вовлекали не менее 10 пересеченных сосудов. Препараты исследовали при использовании микроскопа Leica с увеличением $\times 400$ –1000. Методика оценки церебральных микроваскулярных нарушений и расчета индекса предусматривала анализ наличия и частоты следующих морфологических критериев:

- 1 — спазм или парезасосудов;
- 2 — десквамация эндотелия сосуда;
- 3 — периваскулярные кровоизлияния;
- 4 — тромбоз микрососудов;
- 5 — периваскулярная нейтрофильная инфильтрация.

Каждый из перечисленных критериев оценивали в баллах от 0 до 3, а сумма баллов соответствовала величине МИ ЦМВН.

Оценка критерия 1. Признаками пареза сосуда являлись значительное увеличение диаметра сосуда, заполненного эритроцитами и другими форменными элементами крови с истончением его стенки, а также «разрежением» эндотелиальной выстилки (рис. 1). Спазм сосуда (рис. 2) констатировали при уменьшении диаметра сосуда, неровности внутренней поверхности, наличия «частокола» эндотелиоцитов, увеличения извитости внутренней эластической мембраны, а также при некотором утолщении слоя гладких мышечных клеток. Частота встречаемости этих признаков оценивалась по балльной шкале, отсутствие признаков соответствовало 0 баллов, менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов — 3 балла.

Оценка критерия 2. Степень выраженности десквамации эндотелия определяли по факту отсутствия эндотелиальной выстилки сосудов. Отсутствие признаков десквамации — 0 баллов, наличие признаков десквамации в менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов — 3 балла (рис. 1).

Оценка критерия 3. Периваскулярные кровоизлияния в виде экстравазально расположенных скоплений эритроцитов оценивались при их отсутствии в 0 баллов, при наличии в менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов — 3 балла (рис. 1).

Оценка критерия 4. Тромбозы микрососудов оценивали при их отсутствии в 0 баллов, при их наличии в менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — в 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — в 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов в 3 балла (рис. 2).

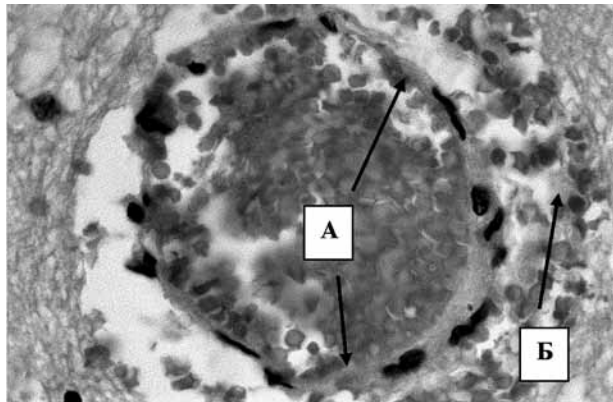


Рис. 1. Парез сосуда, десквамация эндотелия (А), периваскулярное кровоизлияние (Б). Окр. гематоксилином и эозином, увеличение $\times 1000$.

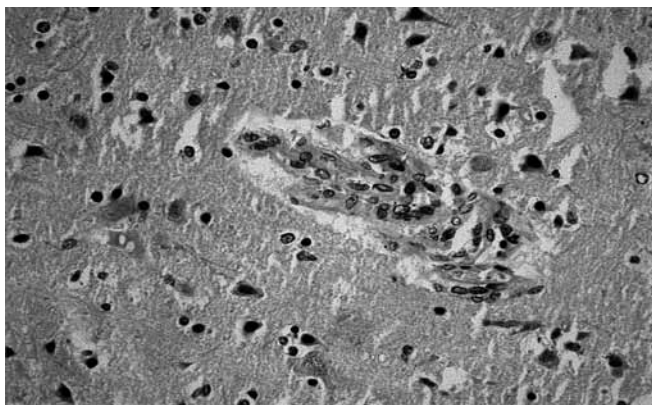


Рис. 2. Спазм и периваскулярная нейтрофильная инфильтрация сосуда. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$.

Оценка критерия 5. Периваскулярная нейтрофильная инфильтрация оценивалась при ее отсутствии — 0 баллов, при выявлении в менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов — 3 балла (рис. 2).

Суммарную величину МИ ЦМВН в ткани коры головного мозга умерших больных БГМ и в группе контроля (7 молодых мужчин с острой смертью от огнестрельных ранений сосудов шеи и сердца) оценивали в баллах.

2. Методика определения количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных БГМ. В основе методики лежит методика определения десквамированных эндотелиоцитов в крови [13], в модификации [14], ранее адаптированная нами для исследования ЦСЖ больных менингитами различной этиологии [15–17].

3. Метод расчета коэффициента снижения количества ДЭ в ЦСЖ больных БГМ. Оценивалось количество ДЭ в ЦСЖ при диагностической люмбальной пункции (ДЭ1), а также при контрольной люмбальной пункции на 7–10 сутки стационарного лечения (ДЭ2). Величину коэффициента рассчитывали по формуле: коэффициент снижения = $\text{ДЭ1}/\text{ДЭ2}$, в абсолютном значении и в %.

Полученные результаты вносили в матрицу объединенной базы данных. В исследовании использовались пакеты прикладных программ: Statistica for Windows

8.0 — для статистического анализа, Microsoft Office 2007 — для организации и формирования матрицы данных. Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($\bar{X} \pm \sigma$), в случае несоответствия эмпирического закона распределения теоретическому закону нормального распределения — с использованием медианы и интерквартильного размаха, $\text{Me}[\text{Q}25\%; \text{Q}75\%]$. В ходе исследования применяли следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Шапиро — Уилка; корреляционный анализ с оценкой непараметрического коэффициента ρ Спирмена и построением диаграмм рассеивания. Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [18, 19].

Результаты исследования. При морфологическом исследовании аутопсатов головного мозга умерших больных БГМ различной этиологии выявлены признаки бактериального гнойного воспаления мозговых оболочек и периваскулярных участков ткани мозга, а также признаки выраженных церебральных микроваскулярных нарушений. В то же время и в более глубоких слоях коры, и в подкорковых структурах также отмечены морфологические признаки выраженных микроциркуляторных нарушений, что отмечалось как при гибели больных на ранних сроках БГМ (5 суток и менее), так и при большей длительности заболевания. Количественная или полуколичественная оценка выраженности церебральных микроваскулярных нарушений в ткани мозга при нейроинфекционной патологии ранее никем выполнялась, а публикации содержат исключительно качественные описания этих изменений [6, 7].

Величина МИ ЦМВН в ткани коры головного мозга умерших больных БГМ составила в среднем $8,8 \pm 1,4$ балла с размахом колебания от 7 до 13 баллов. Из представленных в табл. 2 данных следует, что к моменту гибели больных ПкМ, МкМ и БГМ Н/У на ранних (до 5 суток) сроках заболевания величина МИ ЦМВН составила соответственно $6,4 \pm 2,50$ баллов, $7,11 \pm 2,16$ баллов и $8,5 \pm 2,96$ баллов. В группах больных МкМ, ПкМ и БГМ Н/У с более поздним (6 и более суток) наступлением летального исхода величина МИ ЦМВН составила $7,0 \pm 2,16$ баллов, $8,84 \pm 1,81$ баллов и $9,0 \pm 1,82$ баллов соответственно при отсутствии статистически достоверных различий между этими показателями ($p=0,53$, $p=0,60$). Величина МИ ЦМВН в группе контроля составила $3,6 \pm 1,14$ баллов, что статистически достоверно отличалось от МИ ЦМВН при сравнении со всеми группами больных ($p < 0,001$).

Установлено, что величина МИ ЦМВН в группах умерших больных МкМ, ПкМ и БГМ Н/У не зависела от этиологии менингита, а церебральные микроваскулярные нарушения в коре головного мозга были выраженными при любой длительности заболевания. Установлено также, что величина МИ ЦМВН 7 бал-

Оценка церебральных микроваскулярных нарушений с использованием МИ ЦМВН в коре головного мозга умерших больных БГМ различной этиологии

Показатели	Группы умерших больных БГМ с различной длительностью заболевания, n=46						Контроль n=7
	МкМ (n=11)		ПкМ (n=11)		БГМ Н/У (n=24)		
	≤5 сут	≥6 сут	≤5сут	≥6 сут	≤5 сут	≥6 сут	
Величина МИ ЦМВН в группах	6,4±2,50	7,0±2,16	7,11±1,69	8,84±1,81	8,5±2,96	9,0±1,82	3,6±1,14
Спазм или парез сосудов	2,2±0,83	2,75±0,50	2,44±0,52	2,92±0,27	2,66±0,49	3,0±0,31	2,4±0,8
Десквамация эндотелия	1,8±0,44	1,75±0,50	2,22±0,66	2,46±0,51	2,33±0,65	2,44±0,52	1,2±0,44
Периваскулярные кровоизлия- ния	0,6±0,54	1,0±0,81	1,33±0,7	1,23±0,59	1,5±0,99	1,3±0,48	0
Тромбоз сосудов	0,6±0,54	0,75±0,5	1,22±0,44	1,92±0,49	1,66±0,98	1,9±0,56	0
Периваскулярная нейтрофиль- ная инфильтрация	1,2±0,83	1,75±0,95	1,28±0,78	1,3±0,85	1,25±0,96	1,22±0,94	0

лов и более свидетельствует о значимой танатогенетической роли нарушений церебральной микроциркуляции в коре головного мозга.

У всех 46 больных БГМ определено количество ДЭ в ЦСЖ при госпитализации (рис. 3). В 18 случаях это исследование было выполнено повторно в динамике заболевания на 7–10 сутки интенсивной терапии, а в 8 случаях — и в более поздние сроки. Результаты представлены в табл. 3.

Данные табл. 3 свидетельствуют, что к 7–10 суткам интенсивной терапии при отрицательной динамике общего состояния больных выраженность воспалительных изменений ЦСЖ уменьшилась, в том числе нормализовалась величина глюкозного коэффициента, более чем в 7 раз снизилась величина плеоцитоза. Количество ДЭ, составившее 157 [130; 190] клеток в 100 мкл ЦСЖ при госпитализации снизилось менее чем в 1,5 раза к 7–10 суткам интенсивной терапии,

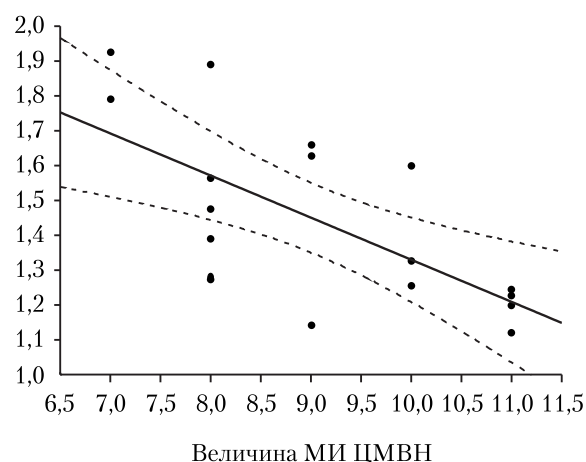


Рис. 3. Диаграмма рассеивания для величины МИ ЦМВН в коре головного мозга умерших больных БГМ и коэффициента снижения ДЭ1/ДЭ2 в ЦСЖ в первые 7–10 суток интенсивной терапии.

Стандартные ликворологические показатели и количество ДЭ в ЦСЖ больных БГМ с летальным исходом заболевания, n=46, Ме[Q25%;Q75%]*

Показатели ЦСЖ	Сроки исследования ЦСЖ в динамике лечения		
	При госпитализации n=46	7–10 сутки лечения (n=18)	3–4 неделя лечения (n=8)
Плеоцитоз, кл. в 100 мкл	3473 [1472; 1824]	478 [133; 1116]	67,5 [54,5; 126,5]
Нейтрофилы, в %	100 [96; 100]	82 [64; 97]	40 [7,5; 78,5]
Белок, г/л	2,87 [2,12; 4,57]	1,55 [1,20; 2,37]	0,79 [0,69; 1,15]
Глюкозный коэффициент**	0,31 [0,07; 0,45]	0,49 [0,25; 0,66]	—
Количество ДЭ, кл. в 100 мкл	157 [130; 190]	108 [86; 112]	70 [40; 90]

* — Ме [Q25%;Q75%] — медиана и интерквартильные размахи; ** — коэффициент глюкоза ЦСЖ/глюкоза сыворотки крови

что не только свидетельствовало о выраженности эндотелиальной деструкции, то есть альтеративного церебрального васкулита, но явилось прогностическим признаком ациклического (тяжелого, осложненного) течения заболевания [17].

Для оценки перспектив прижизненной малоинвазивной оценки выраженности церебрального альтеративного васкулита как маркера тяжести и выраженности тканевых церебральных микроваскулярных нарушений с использованием предложенного метода

определения МИ ЦМВН и оценки перспектив его практического применения был выполнен корреляционный анализ величины МИ ЦМВН и количества десквамированных эндотелиоцитов в ЦСЖ умерших больных БГМ с оценкой корреляционной связи между величиной МИ ЦМВН и:

- количеством ДЭ в ЦСЖ больных при госпитализации (ДЭ1);
- количеством ДЭ в ЦСЖ на 7–10 сутки интенсивной терапии (ДЭ2);

— величиной коэффициента снижения ДЭ1/ДЭ2.

Ввиду несоответствия эмпирического закона распределения количества ДЭ в ЦСЖ теоретическому закону нормального распределения выполнен корреляционный анализ с оценкой непараметрического коэффициента ρ Спирмена.

Результаты оценки корреляционной связи представлены в таблице 4, из данных которой следует, что

Таблица 4

Оценка корреляционной связи между величиной МИ ЦМВН и содержанием ДЭ в ЦСЖ больных БГМ с летальными исходами заболевания

Признак	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	Уровень значимости, p
Количество ДЭ1	-0,05	0,752
Количество ДЭ2	0,45	0,062
Коэффициент снижения ДЭ1/ДЭ2	-0,69	0,001

имеется статистически значимая ($p=0,001$) отрицательная корреляционная связь средней силы (ρ Спирмена) между величиной МИ ЦМВН и коэффициентом снижения ДЭ1/ДЭ2. Отсутствует статистически значимая корреляционная связь между величиной МИ ЦМВН и количеством ДЭ в ЦСЖ больных при госпитализации. В то же время можно говорить о наличии тенденции к наличию положительной корреляционной связи между величиной МИ ЦМВН и количеством ДЭ в ЦСЖ больных на 7–10 сутки (ρ Спирмена=0,44; $p=0,062$).

Соответствующая диаграмма рассеивания приведена на рис. 3.

С помощью корреляционного анализа установлено, что снижение коэффициента ДЭ1/ДЭ2 в ЦСЖ больных БГМ в первые 7–10 суток интенсивной терапии менее чем в 2 раза отмечено в летальных случаях заболеваний, при которых значения МИ ЦМВН были наибольшими — ≥ 10 баллов.

Выводы:

1. Предложенный метод определения в ЦСЖ ДЭ может быть использован в качестве малоинвазивного метода прижизненной диагностики и оценки выраженности альтеративного церебрального васкулита как маркера тяжелой эндотелиальной дисфункции а, следовательно, — церебральных микроваскулярных нарушений, в различные периоды заболевания БГМ.

2. Доказанная обратная корреляционная взаимосвязь между величиной МИ ЦМВН и коэффициентом снижения количества ДЭ1/ДЭ2 (ρ Спирмена; $p=0,001$) свидетельствует, что динамика снижения количества ДЭ в течение первых 7–10 дней интенсивного лечения отражает не только тяжесть альтеративного церебрального васкулита при ациклических формах БГМ, но и выраженность церебральных микроваскулярных нарушений в коре головного мозга, что может быть оценено ликворологически в динамике заболевания малоинвазивным и доступным способом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королева И.С., Белошицкий Г.В. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты: рук. по лабораторной диагностике / под ред. В.И. Покровского. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 112 с.
2. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.А. Менингиты и менингоэнцефалиты. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. — 128 с.
3. Manga N.M., Diop S.A., Ka-Sall R. Adult purulent meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in Dakar, Senegal / Med. Trop. — 2008. — Vol. 68, № 6. — P. 625–628.
4. Khwannimit B., Chayakul P., Geater A. et al. Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year review / Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. — 2004. — Vol. 35, № 4. — P. 886–892.
5. Weisfelt M., van de Beek D., Spanjaard L. et al. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series / Lancet Neurol. — 2006. — Vol. 5, № 2. — P. 123–129.
6. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005.
7. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
8. Nudelman Y., Tunkel A.R. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update / Drugs. — 2009. — Vol. 69, № 18. — P. 2577–2596.
9. Pfister H.W., Borasio G.D., Dirnagl U. et al. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults / Neurology. — 1992. — Vol. 42. — P. 1497–1504.
10. Scheld W.M., Koedel U., Nathan B. Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism of neuronal injury / J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 186. — P. 225–233.
11. Малеев В.В., Полякова А.М., Астрина О.С. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / Инфекционные болезни. — 2009. — № 7 (1). — С. 11–15.
12. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии / Журн. инфектологии. — 2010. — № 1 (2). — С. 7–17.
13. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / J. Molec. Med. — 1978. — Vol. 56, № 20. — P. 1432–1440.
14. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Клинич. лаб. диагностика. — 2001. — № 1. — С.50–52.
15. Клар М.В. Этиологическая структура и клинко-лабораторная характеристика менингитов у взрослых в Санкт-Петербурге: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 22 с.

16. *Пилипенко В.В., Вознюк И.А., Клур М.В. и др.* Методика и возможности прижизненной ликворологической оценки церебральной эндотелиальной деструкции при энтеровирусном менингите / *Анналы клинич. эксперим. неврологии.* — 2010. — Т. 4. — № 4. — С.39–48.
17. *Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Клур М.В. и др.* Диагностическое и прогностическое значение определения десквамированных эндотелиальных клеток в цереброспинальной жидкости больных бактериальными менингитами / *Инфекционные болезни.* — 2010. — № 2 (8). — С. 36–41.
18. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA — М.: Медиа Сфера, 2003.
19. *Юнкеров В.И., Григорьев С.Г.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: Изд-во ВМедА, 2005.