

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
імені Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Панасюк Олена Леонідівна

УДК 616.8+616.9:-002,-071:-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Панасюк О. Л.

Науковий консультант:
доктор медичних наук, професор
Ярош Олег Олександрович

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Панасюк О.Л. Мікст-інфекції при запальних захворюваннях нервової системи: клініка, діагностика, лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.13 – «Інфекційні хвороби» (222 – Медицина) – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України». – Київ, 2019.

Дисертаційне дослідження присвячене вирішенню проблеми клінічної діагностики та лікуванню мікст-інфекцій при запальних захворюваннях нервової системи.

У дисертації представлено результати обстеження й лікування 1200 пацієнтів (840 жінок, 360 чоловіків) віком від 18 до 70 років (середній вік $35,95 \pm 7,6$ років), які послідовно включалися в розробку упродовж 15 років (2002 – 2017 рр.). Клінічне формулювання діагнозу проводили з урахуванням характеру ураження центральної й периферичної нервової системи згідно з МКБ 10: G 04, G 05, G 09. Залучення пацієнтів до програми лікування та обстеження відбувалося за спеціально розробленими критеріями відбору. При комплексному обстеженні 1200 пацієнтів із ЗЗНС у 598 ($49,83 \pm 1,44$) % хворих були маркери реплікативної активності одного збудника (MoI), у 294 ($24,50 \pm 1,24$) % – кількох (MI), у 308 ($25,67 \pm 1,26$) % – маркерів інфекційного процесу виявлено не було. В етіологічній структурі маркерів MI значно домінують вірусно-вірусні (ВВ) – 76,53%, рідше реєстровано вірусно-бактерійні (ВБ) – 12,59%, вірусно-протозойні (ВП) – 4,08%, вірусно-хламідійні (ВХ) – 2,04%, вірусно-спірохетозні (ВС) – 2,38%, вірусно-грибкові (ВГр) – 1,02%, бактеріально-грибкові (БкГр) – 1,36%.

Встановлено, що у більшості ($78,25 \pm 1,19$)% випадків на рівні медичних закладів міст, обласних центрів не виконувались загальновідомі етапи

діагностики запальних захворювань нервової системи, що сприяло розвитку хронічного перебігу хвороби, реактивації різних збудників інфекції.

Виявлено взаємозв'язок між нозологічною формою, тяжкістю та тривалістю хвороби з етіологією мікст-інфекції ($p=0,001$). Уперше встановлено фактори, які сприяли розвитку МІ. Визначено 15 клінічних та клініко-інструментальних ознак, які характерні для цієї групи пацієнтів.

У роботі представлено опис нозологічних форм, перебігу, загальних клінічних проявів вірусно-вірусних, вірусно-бактеріальних мікст-інфекцій. Найбільш прогностично несприятливими є асоціації HSV+ТБ, HSV+Пн, EBV+Бр, HSV+EBV, при яких (за даними МРТ) у всіх випадках у головному мозку були зареєстровані запально-деструктивні зміни.

У роботі представлено опис нозологічних форм, перебігу, загальних клінічних проявів вірусно-вірусних, вірусно-бактеріальних мікст-інфекцій.

У структурі вірусних уражень ЦНС домінували герпесвірусні (78,22±2,76 %), рідше визначено маркери герпесвірусів і вірусу кору (11,11±2,10 %), герпесвірусів і вірусу краснухи (5,33±1,50) %.

У структурі вірусно-бактеріальних інфекцій домінували поєднання герпесвірусів із бореліями – 32,43±7,0 %, рідше з мікобактеріями туберкульозу – 24,32±7,15 %, *Streptococcus pneumoniae* – 21,62±6,86 %, з *Staphylococcus spp.* – 8,11±4,55 %, герпесвірусів та інших неідентифікованих бактерій – 13,51±5,70%.

Описані імунологічні показники, рівні цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів із моно- і мікст-інфекціями при двох нозологічних формах АЕ і РЕМ. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції виявлено значне пригнічення всіх ланок клітинного та гуморального імунітету ($p=0,001$), особливо при герпесвірусно-бактеріальній, герпесвірусно-туберкульозній інфекції. Максимально виражені імунопатологічні процеси (підвищення рівня ЦІК, антитіл до ОсБМ, NSE, S-100) зареєстровано при герпесвірусно-краснушній, герпесвірусно-коровій і герпесвірусно-бореліозній мікст-

інфекціях ($p=0,001$), що необхідно враховувати при проведенні патогенетичної терапії.

Уперше в Україні проведено порівняльний аналіз концентрації цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів із МоІ і МІ при двох нозологічних формах арахноенцефаліте (АЕ) і розсіяному енцефаломієліті (РЕМ). Доведено, що в пацієнтів із ЗЗНС навіть при нормальних загальноклінічних показниках СМР реєструють локальні запальні реакції через синтез прозапальних цитокінів (ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6), особливо у хворих із МІ та РЕМ.

В роботі оцінювалась клінічна ефективність комплексної схеми лікування. Яка була заснована на противірусної терапії, ДПФ та ІГД. При цьому при вірусній інфекції гарний терапевтичний ефект зареєструвався в 65,99 % випадків ($p=0,002$), переважно з $Me=6,42$ дня лікування ($p=0,001$), відзначалася менша частота залишкових явищ ($p=0,003$), спостерігалася корекція імунологічних порушень: підвищення абсолютного числа CD3-CD19+ лімфоцитів (на 85,71 %), CD3-CD16+CD56+ лімфоцитів (на 82,85 %), цитотоксичності моноцитів (на 39,83 %), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (52,51 %), зниження рівня ЦІК (на 38,46 %), підвищення фагоцитарного індексу (на 50,23 %), зниження рівня антитіл до нейроспецифічних білків на 30–40%.

Доведено було, що у хворих із маркерами вірусно-бактеріальної інфекції комплексна інтра- та екстракорпоральна терапія ефективна в 89,69 % випадках. Позитивна клінічна динаміка при цьому розвивалася з $Me=5-6$ дня лікування. При герпесвірусно-бактеріальній інфекції достовірно швидше порівняно з герпесвірусно-туберкульозною, герпесвірусно-бореліозною спостерігався регрес вогнищевих неврологічних синдромів (з $Me=7$ дня, $p=0,001$) і санація спинномозкової рідини (на $Me=15$ день, проти $Me=46$ дня, $p=0,01$) і найменша кількість резидуальних явищ ($p=0,01$). На тлі такої комплексної терапії спостережено корекцію імунологічних показників: підвищення цитотоксичності мононуклеарів, фагоцитарної активності

нейтрофілів, фагоцитарного індексу, зниження сенсебілізації нейтрофілів до NSE.

Уперше в Україні представлено динаміку змін рівнів прозапальних цитокінів (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6) у СМР після першого ІТД. Доведено, що ІТД пригнічує синтез прозапальних цитокінів у ЦНС.

Уперше в Україні проведено тривале (протягом 3–5 рр.) диспансерне спостереження за пацієнтами із ЗЗНС після основного курсу лікування. Визначено варіанти перебігу періоду реконвалесценції, наслідки хвороби, причини розвитку рецидивів. Встановлено, що ускладнений період реконвалесценції спостерігався в 53,17 % пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи, і тільки в 9,58 % випадків він був зумовлений активацією інфекції. Серед збудників, які провокували розвиток рецидивів у період реконвалесценції домінували віруси (97,39 %), здатні до персистенції: EBV (51,30 %), HSV (24,35 %), HHV6 (14,78 %) ($p=0,004$). Провідними причинами рецидивів були психоемоційний стрес і ГРВІ (81,94 %), а сприятливими факторами: тривалість хвороби $Me=3,16$ року і більше ($p=0,001$), мікст-інфекція ($p=0,002$), нозологічна форма (РЕМ, ЛЕ, Е) ($p=0,001$), стабільно ($Me=3$ роки) підвищений рівень антитіл до нейроспецифічних білків (ОсБМ, NSE, S-100) ($p<0,01$) і відсутність патогенетичної терапії ($p=0,001$). Серед осіб із маркерами мікст-інфекції активність патогенів при повторних тестуваннях виявлена в 25,17 % хворих, при цьому в 41,00 % випадків визначено один із раніше виявлених агентів, найчастіше EBV ($p=0,001$)

Обґрунтовано патогенетичні підходи до протирецидивної терапії. Доведено, що проведення планових курсів еферентної терапії в період реконвалесценції кожні 4-6 місяців упродовж 3 років у 1,5 раза ($p=0,001$) знижувало ймовірність розвитку клінічних ускладнень, і в 1,25 раза – активацію інфекції ($p=0,04$), зменшувало рівень антитіл у крові до нейроспецифічних білків ($p=0,001$).

Ключові слова: запальні захворювання нервової системи, маркери

моно- та мікст-інфекції, цитокіни, інтратекальна терапія, дексаметазон, дискретний плазмаферез, диспансерне спостереження.

Список публікацій здобувача:

1. Матяш В.И., Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Борщев С.П. Применение фильтрационного плазмафереза при герпесвирусных нейроинфекциях // Сучасні інфекції. 2007. № 1. С. 97–103. (Дисертант сформулювала ідею, провела підбір пацієнтів, статистичну обробку, підготувала роботу до друку).

2. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщев С.П. Интенсивная терапия рассеянных энцефаломиелитов // Біль та знеболення. 2007. № 3. С. 101–103. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку, підготувала роботу до друку).

3. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Клиническая картина нарушений функций внутренних органов у больных с герпесвирусной инфекцией // Профілактична медицина. 2008. № 2. С. 37–42. (Дисертант сформулювала ідею, підбирала й обстежила пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

4. Панасюк Е.Л., Панасюк В.А., Матяш В.И., Панасюк А.В. Опыт эндолюмбального введения амикацина при туберкулезном менингоэнцефалите // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2008. Випуск 17. Книга 2. С. 664–671. (Дисертант сформулювала ідею, підбирала та провела лікування пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).

5. Панасюк Е.Л. Смешанные вирусно-бактериальные инфекции // Сучасні інфекції. 2008. № 4. С. 104–107. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

6. Руденко А.О., Марієвський В.Ф., Андрєєва О.Г., Муравська Л.В., Панасюк О.Л., Пархомець Б.А. Вплив лективіру на імунологічні показники у хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи // Інфекційні хвороби. 2008. № 3. С. 20–25. (Дисертант підбрала пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

7. Саєнко Т.Є., Панасюк О.Л., Борщов С.П., Матяш В.І., Хмельнов Д.В. Проблеми діагностики нейроінфекцій туберкульозної етіології // Профілактична медицина. 2009. № 4 (8). С. 53–589. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

8. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Рассеянный склероз и рассеянный энцефаломиелит: особенности этиологии, клиники и гормональной эндолюмбальной терапии // «Сучасні аспекти військової медицини»: Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. 2009. Випуск № 14. С. 601–605. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

9. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщев С.П., Токунова Т.Л., Саєнко Т.Є., Хмельнов Д.В. Перспективы применения экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии инфекционных болезней // Профілактична медицина. 2010. № 2 (10). С. 80–87. (Дисертант сформулювала ідею, проаналізувала дані, підготувала роботу до друку).

10. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В. Арахноэнцефалит в практике инфекциониста // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2012. Випуск № 35. Т. 2. С. 212–217. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

11. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Березина Л.В., Борщов С.П., Хмельнов Д.В., Мостовая О.П., Говорова Д.В. Опыт применения тивортина в патогенетической терапии осложненных форм

менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии // Гематология та трансфузіологія. 2012. № 4 (д). С. 291–293 (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

12. Матяш В.И., Борщев С.П., Панасюк Е.Л., Березина Л.В., Токунова Т.Л. Применение левофлоксацина в лечении больных менингоэнцефалитом туберкулезной этиологии // Український хімотерапевтичний журнал. 2012. № 3 (26). С. 127–128. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

13. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Ярош О.А., Карловский А.А. Сравнительная оценка уровней цитокинов в ликворе и крови пациентов с арахноэнцефалитом герпесвирусной этиологии // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2013. Випуск № 42 (том 2). С. 282–287. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

14. Матяш В.И., Ралець Н.В., Борщов С.П., Панасюк О.Л. Терапевтичний вплив субарахноїдальної пункції на стан вегетативної нервової системи при менингоенцефалітах // Профілактична медицина. 2013. № 1–2. С. 67–71. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, здійснила підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

15. Матяш В.И., Ралець Н.В., Панасюк О.Л. Характеристика компенсаторно-адаптаційних механізмів залежно від тяжкості перебігу менингоенцефаліту // Український нейрохірургічний журнал. 2013. № 3. С. 38–42. (Дисертант провела підбір пацієнтів, проаналізувала роботу).

16. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Микозы центральной нервной системы // Профілактична медицина. 2014. № 3–4 (21). С. 71–77 (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підготувала роботу до друку).

17. Yulish E., Grynevych O., Abaturov A., Matyash V., Panasyuk O., Solomakha L. FLAVOZIDUM ®: Specific antiviral effect, clinical efficacy and safety for treating herpes simplex infection in children (systematic review) // London Review of Education and Science. 2015. No 2(18), (July–December). Volume VII. «Imperial College Press». 2015. P. 66–88 (Дисертант провела огляд літератури, підготувала роботу до друку).

18. Matyash V., Grynevych O., Panasyuk O., Solomakha L. PROTEFLAZID specific activity against Herpes virus in preclinical investigations and its efficacy/safety in clinical practice (systematic review) // Yale Review of Education and Science. 2015. Volume VI. No.1. (16), (January-June). P. 422–462. (Дисертант провела огляд літератури, здійснила узагальнення роботи).

19. Панасюк Е.Л. Клинические и диагностические особенности Лайм-боррелиоза у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2015. Випуск № 44. Т. 2. С. 276–282.

20. Панасюк О.Л. Мікст-герпесвірусні нейроінфекції: особливості клініки, діагностики // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 10/3 (15). С. 164–170.

21. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П., Филипенко А.В. Клинико-лабораторные особенности криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-негативным статусом // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 9/3(14). С. 102–111. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

22. Трихліб В.І., Сморгунова В.Ф., Рихальська С.І., Панасюк О.Л., Качук С.І. Ураження печінки при Епштейн-Барр вірусній інфекції у військовослужбовців // «Сучасні аспекти військової медицини»: Збірник наукових праць головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. 2015. Випуск № 22. Ч. 1. С. 269–275. (Дисертант провела огляд

літератури, здійснила підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

23. Панасюк Е.Л., Борщев С.П., Матяш В.И., Говорова Д.В. Особенности клиники и терапии вторичного менингоэнцефалита при черепно-мозговой травме // Український нейрохірургічний журнал. 2015. № 3. С. 38–42. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

24. Матяш В.И., Трихлеб В.И., Панасюк Е.Л., Березина Л.В. Течение опоясывающего герпеса у пациентов с боевой хирургической травмой // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2015. Випуск № 44. (Том 1). С. 172–178. (Дисертант провела лікування пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

25. Борщев С.П., Панасюк О.Л., Говорова Д.В., Матяш В.И., Сапон М.А. Интратекальные методы коррекции ликворной гипертензии при нейроинфекциях // Профілактична медицина. 2015. № 3–4. С. 52–59. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, здійснила підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

26. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Особенности клиники и диагностики кандидозного менингоэнцефалита // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2016. Випуск № 45. Т 2. С. 52–60. (Дисертант проводила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

27. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Борщев С.П., Березина Л.В., Мостовая О.П. Результаты мониторинга инвазивного кандидоза у пациентов отделения интенсивной терапии инфекционного профиля // Профілактична медицина. 2016. № 3–4 (27). С. 96–106. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз даних).

28. Панасюк О.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П. Особливості діагностики ураження нервової системи грибами роду *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. // Український нейрохірургічний журнал. 2017. № 4. С. 42–47. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів).

29. Шагінян В.Р., Фільчаков І.В., Матяш В.І., Руденко А.О., Дяченко П.А., Парфенюк Ю.В., Панасюк О.Л., Березіна Л.В. Досвід визначення інтратекального синтезу антитіл у пацієнтів з ураженням центральної нервової системи // Інфекційні хвороби. 2017. № 3 (89). С. 24–31. (Дисертант провела підбір та лікування пацієнтів).

30. Пат. на корисну модель Україна u201101545 від.10.02.2011. «Метод проведення дискретного плазмаферезу з використанням полівінілхлоридних контейнерів» / Д.В. Хмельнов, В.І. Матяш, С.П. Борщов, О.Л. Панасюк, Т.Л. Токунова; Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (UA). Заявл. 10.02.2011; опублік. 25.01.2012, Бюл. № 2.

31. Пат. 105754 Україна, А61В 17/34 Пристрій для багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини та виведення ліквору / М.А. Сапон, С.П. Борщов, О.Л. Панасюк; власники: Державна установа «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (UA); Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (UA). № u201507076; заявл. 16.07.2015; опублік. 11.04.2016, Бюл. № 5.

32. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Клинико-диагностические особенности сочетанного туберкулезного и герпесвирусного поражения вещества и оболочек головного мозга // Материалы Российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: Современные проблемы диагностики и лечения», 3–4 декабря 2008 г. Санкт-Петербург, 2008. С. 181.

33. Панасюк О.Л., Марієвський В.Ф., Матяш В.І., Токунова Т.Л. Особливості клініки, діагностики й терапії інфекційних захворювань з демієлінізацією // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму

Асоціації інфекціоністів України, 21–22 травня 2008 р. Тернопіль, 2008. С. 306–307.

34. Панасюк Е.Л., Данилов И.М., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Цыбулько А.В. Особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения нейроинфекций у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // Материалы российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения», 3–4 декабря 2008 г. Санкт-Петербург, 2008. С. 182.

35. Борщов С.П., Матяш В.И., Панасюк Е.Л., Саенко Т.Е., Токунова Т.Л., Буракова И.А. Санация ликвора физраствором при острых бактериальных менингоэнцефалитах // Журнал инфектологии. 2010. Т. 8, № 4. С. 130–131.

36. Панасюк О.В., Антоняк С.Н., Гетьман Л.И., Голуб О.Б., Панасюк Е.Л., Панасюк В.О. Сравнительная оценка влияния лечения с включением зивокса и (или) дорипакса и без такового туберкулеза с подозрением на мульти- и расширенную лекарственную устойчивость, в том числе сочетающегося с ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции», 12–13 мая 2011 г. Гомель, 2011. С. 175–177.

37. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщов С.П., Токунова Т.Л., Хмельнов Д.В. Лейкоэнцефалит, энцефаломиелит краснушной и коревой этиологии: особенности клиники, терапии // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», 31 березня – 1 квітня 2011 р. Харків: Видавництво Віровець А.П. «Апостроф», 2011. С. 194–196.

38. Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Матяш В.И., Березина Т.Л., Мостовая О.П. Микст – нейроинфекции // Матеріали юбилейної науково-практичної конференції, посвященної 115-летию кафедри інфекційних болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

«Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы», 1–2 декабря 2011 г. Санкт-Петербург, 2011. С. 132.

39. Панасюк Е.Л., Матяш В.І., Борщов С.П., Токунова Т.Л., Березіна Л.В., Мостова О.П., Хмельнов В.Д. Досвід застосування екстракорпоральної фармакотерапії в комплексній терапії Лайм-Бореліозу // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів «Природно-осередкові інфекції», 17–18 травня 2012 р. Ужгород, 2012. С. 74–75.

40. Панасюк О.Л., Матяш В.І., Борщов С.П., Березіна Л.В., Токунова Т.Л., Говорова Д.В., Мостова О.П. Варіанти стартової етіотропної терапії туберкульозно бактерійних менінгоенцефалітів // Матеріали II Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я», 16–19 квітня 2013 р. Київ, 2013. С. 87.

41. Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Матяш В.І., Фільчаков І.В. Помилки в діагностиці нейроінфекції туберкульозної етіології // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародної участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД», 3–4 жовтня 2013 р. Алушта, 2013. С. 270–271.

42. Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Говорова Д.В., Мостовая О.П., Березіна Л.В. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів Республіки Білорусь, 29–30 травня 2014 р., Вітебськ, 2014. С. 137–138.

43. Матяш В.І., Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Борщов С.П., Говорова Д.В., Токунова Т.Л., Мостова О.П. Клінічне застосування озонотерапії в лікуванні мікст герпесвірусних арахноенцефалітів // Матеріали Науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 8–9 жовтня 2014 р. Київ: Профілактична медицина, 2014. № 3–4. С. 28–32.

44. Панасюк О.Л. Оцінка маркерів ушкодження головного мозку при нейроінфекціях вірусної етіології // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб», жовтень 2014 р. Харків, 2014. С. 154–156.

45. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В. Частота выявления инфекционных агентов у пациентов с рассеянным энцефаломиелитом // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. Выпуск 8. С. 71–72.

46. Матяш В.І., Борщов С.П., Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Мостова О.П. Санація субарахноїдального простору фізіологічним розчином з декасаном при гнійних менінгоенцефалітах // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 15–16 жовтня 2015 р. Київ, 2015. С. 49–50.

47. Матяш В.І., Борщев С.П., Панасюк О.Л., Березина Л.В., Мостова О.П. Применение озонотерапии при затяжном течении вирусных энцефалитов // Матеріали конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 15–16 жовтня 2015 р. Київ. 2015. С. 51–52.

48. Панасюк О.Л. Хронічний прогресивний перебіг нейроінфекції // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 7–9 жовтня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 365–367.

49. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Определение криптококкового антигена системой CALAS в динамике // Тези доповідей конгресу з міжнародною участю «Людина та ліки», 31 березня – 1 квітня 2016 р., м. Київ. 2016. С. 8.

SUMMARY

Panasyuk O.L. Mixture infections in inflammatory diseases of the nervous system: clinic, diagnosis, treatment. – The manuscript. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of doctor of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.13 – "Infectious diseases" (222 – Medicine) – State Enterprise «The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine», Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to solving the problem of clinical diagnosis and treatment of mixed infections in inflammatory diseases of the nervous system.

The dissertation presents the results of the examination and treatment of 1200 patients (840 women, 360 men) aged 18-70 years (average age $35,95 \pm 7,6$ years), which were consistently included in the development for 15 years (2002 – 2017). Clinical formulation of the diagnosis was conducted taking into account the nature of the defeat of the central and peripheral nervous system in accordance with ICD 10: G 04, G 05, G 09. The involvement of patients in the treatment program and examination was carried out according to specially designed selection criteria. In a comprehensive survey of 1200 patients with IDNS in 598 (49,83 \pm 1,44)% of patients, there were markers of replicative activity of one pathogen (MI), in 294 (24,50 \pm 1,24)% – several (MoI), in 308 (25,67 \pm 1,26)% – no markers of the infectious process were detected. In the etiological structure of the markers of the MI, the viral-viral (VV) dominates significantly – 76,53%, the virus-bacterial (VB) – 12,59%, the virus-protozoal (VP) – 4,08%, the virus-chlamydia (VCh) – 2,04%, virus-spirochetosis (VS) – 2,38%, virus-fungal (VF) – 1,02%, bacterial-fungal (BF) – 1,36%.

It has been established that in the majority of cases (78,25 \pm 1,19)% of cases, at the level of medical institutions of cities, oblast centers, the well-known stages of diagnosis of inflammatory diseases of the nervous system were not performed,

which contributed to the development of chronic course of the disease, the reactivation of various pathogens of infection.

The relationship between the nosological form, the severity and duration of the disease with the etiology of mixed infection ($p = 0,001$) was revealed. For the first time, factors have been identified that have contributed to the development of the MI. There are 15 clinical and clinical and instrumental features that are characteristic for this group of patients.

The paper presents a description of nosological forms, course, general clinical manifestations of viral-viral, viral-bacterial mixt-infections. The most prognostically unfavorable are HSV + Tb, HSV + Pn, EBV + Br, HSV + EBV associations, in which (according to MRI) in all cases, inflammatory-destructive changes were recorded in the brain.

The paper presents a description of nosological forms, course, general clinical manifestations of viral-viral, viral-bacterial mixt-infections.

In the structure of viral lesions, the central nervous system was dominated by herpesvirus ($78,22 \pm 2,76$)%, the markers of herpesvirus and measles virus ($11,11 \pm 2,10$)%, herpesviruses and rubella virus ($5,33 \pm 1,50$ %) were more rarely identified.

In the structure of viral-bacterial infections, the combination of herpesvirus with borelians was dominated by $32,43 \pm 7,0$ %, less frequently with mycobacterium tuberculosis – $24,32 \pm 7,15$ %, Steptococcus pneumonia – $21,62 \pm 6,86$ %, from Staphylococcus spp. – $8,11 \pm 4,55$ %, herpes viruses and other unidentified bacteria – $13,51 \pm 5,70$ %.

The immunological parameters, serum cytokine levels and CSF levels in patients with mono-and mixt-infections with two nosological forms AE and SEM are described. In patients with markers of mycobacterium infection, significant inhibition of all components of cellular and humoral immunity ($p = 0,001$), especially in herpesvirus-bacterial, herpesvirus-tuberculous infection, was detected. Maximum expressed immunopathological processes (elevation of the level of CIC, antibodies to GPM, NSE, S-100) were registered with herpes virus-

rubella, herpesvirus-cow and herpesvirus-borrelitic mixt-infections ($p = 0,001$), which should be taken into account during pathogenetic therapy.

For the first time in Ukraine, a comparative analysis of the concentration of cytokines in serum and CSF in patients with MoI and MI in two nosological forms of arachnosephalitis (AE) and scattered encephalomyelitis (SEM) was conducted. It has been shown that in patients with IDNS, even with normal general clinical features, CSF registers local inflammatory reactions through the synthesis of proinflammatory cytokines (IFN- γ , FNT- α , IL-6), especially in patients with MI and SEM.

The work evaluated the clinical effectiveness of the complex treatment scheme. Which was based on antiviral therapy, DPP and ITD. At the same time, in case of viral infection, the good therapeutic effect was registered in 65,99% of cases ($p = 0,002$), mainly with Me = 6,42 days of treatment ($p = 0,001$), there was a lower frequency of residual events ($p = 0,003$), correction of immunological violations: an increase in the absolute number of CD3-CD19 + lymphocytes (by 85,71%), CD3-CD16 + CD56 + lymphocytes (by 82,85%), cytotoxicity of monocytes (by 39,83%), spontaneous phagocytic activity of neutrophils (52,51%), decrease in the level of CIC (by 38,46%), increase of the phagocytic index (by 50,23%), decrease of antibodies to neurospecific proteins by 30-40%.

It was proved that in patients with markers of virus-bacterial infection, complex intra- and extracorporeal therapy is effective in 89,69% of cases. Positive clinical dynamics thus developed with Me = 5-6 days of treatment. Herpesvirus-bacterial infection was significantly faster than herpesvirus-tuberculosis, herpesvirus-borreliosis was observed regression of focal neurological syndromes (with Me = 7 days, $p = 0,001$) and sanitation of the cerebrospinal fluid (on Me = 15 days, against Me = 46 days, $p = 0,01$) and the least amount of residual effects ($p = 0,01$). Against such complex therapy, correction of immunological parameters was observed: increased cytotoxicity of mononuclear cells, phagocytic activity of neutrophils, phagocytic index, decrease of sensibilisation of neutrophils to NSE.

For the first time in Ukraine, the dynamics of changes in the levels of proinflammatory cytokines (IFN- α , IFN- γ , FNP- α , IL-1 β , IL-2, IL-6) in the CSF after the first ITD is presented. It is proved that ITD suppresses the synthesis of proinflammatory cytokines in the CSF.

For the first time in Ukraine, a long-term (within 3-5 years) post-nursing surveillance of patients with a respiratory system after the main course of treatment was conducted. The variants of the course of the convalescence period, the consequences of the disease, the causes of relapse development are determined. It was established that the complicated period of convalescence was observed in 53,17% of patients with inflammatory diseases of the nervous system, and only in 9,58% of cases it was caused by activation of the infection. Among the pathogens that provoked the development of relapses in the period of convalescence, viruses (97,39%) were susceptible to persistence: EBV (51,30%), HSV (24,35%), HHV6 (14,78%) ($p = 0,004$) The leading causes of relapse were psychoemotional stress and ARVI (81,94%), and favorable factors: the duration of the disease $Me = 3,16$ years or more ($p = 0,001$), mixed infection ($p = 0,002$), nosological form (SEM, LE, E) ($p = 0,001$), stable ($Me = 3$ years) increased level of antibodies to neurospecific proteins (GsPM, NSE, S-100) ($p < 0,01$) and absence of pathogenetic therapy ($p = 0,001$). Among people with markers of mixed infection, the activity of pathogens during repeated tests was detected in 25,17% of patients, with 41% of cases one of the previously identified agents, most often EBV ($p = 0,001$)/

The pathogenetic approaches to anti-recurrence therapy are substantiated. It has been proved that the implementation of planned courses of efferent therapy in the period of convalescence every 4 to 6 months for 3 years in 1,5 times ($p = 0,001$) reduced the likelihood of development of clinical complications, and 1,25 times – activation of infection ($p = 0,04$), reduced the level of antibodies in the blood to neurospecific proteins ($p = 0,001$).

Key words: inflammatory diseases of the nervous system, monocytes and mycobacteria markers, cytokines, intrathecal therapy, dexamethasone, discrete plasmapheresis, dispensary observation.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	23
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	35
1.1 Обґрунтування напрямку дослідження запальних захворювань нервової системи при вірусних і бактеріальних мікст-інфекціях.....	35
1.2 Проблеми діагностики мікст-інфекцій.....	54
1.3 Особливості терапії пацієнтів з маркерами мікст-інфекції із запальними захворюваннями нервової системи	66
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	77
2.1 Загальна характеристика дослідження	77
2.2 Критерії залучення пацієнтів до програми дослідження і вилучення з неї.....	77
2.3 Характеристика обстежених пацієнтів.....	78
2.4 Розподіл пацієнтів за групами. Опис схем терапії.	81
2.5 Інtrateкальна терапія дексаметазоном. Лікворокоригуюча терапія	83
2.6 Дискретний плазмаферез	85
2.7 Оцінка ефективності терапії	86
2.8 Методи дослідження.	87
2.8.1 Клінічний метод.....	87
2.8.2 Спеціальні методи дослідження	88
2.9 Статистичний метод	91
РОЗДІЛ 3 ЧАСТОТА РЕЄСТРАЦІЇ І ЕТІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА МОНО- І МІКСТ-ІНФЕКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ.....	92
3.1 Етіологічна структура моноінфекцій	92

	20
3.2 Етіологічна структура мікст-інфекції.....	98
3.3 Аналіз причин розвитку мікст-інфекції	106
РОЗДІЛ 4 ЧАСТОТА І ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ МОНО- І МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ	116
4.1 Клінічні симптоми і синдроми, які реєструвалися на етапі уточнення етіології захворювання	116
4.2 Характеристика клінічних синдромів залежно від нозологічної форми, типу патогена.....	121
4.3 Особливості клінічних проявів при моно- і мікст-інфекції	131
4.4 Резюме.....	135
РОЗДІЛ 5 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО- НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ПРОЯВІВ ВІРУСНИХ І ВІРУСНО- ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ.....	138
5.1 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусної моно- і мікст-інфекції	138
5.2 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-краснушної інфекції.....	165
5.3 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-корової інфекції	174
5.4 Резюме.....	182
РОЗДІЛ 6 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО- НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ПРОЯВІВ БАКТЕРІАЛЬНИХ І ВІРУСНО- БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ.....	185

6.1 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-туберкульозної інфекції.....	185
6.2 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-бактеріальної інфекції	197
6.3 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-бореліозної інфекції.....	206
6.4 Резюме.....	215

РОЗДІЛ 7 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ВІРУСНИХ І БАКТЕРІАЛЬНИХ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯХ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ..... 219

7.1 Порівняльний аналіз імунологічних показників при вірусних мікст-інфекціях	219
7.2 Порівняльний аналіз імунологічних показників при бактеріально-вірусних мікст-інфекціях	224
7.3 Рівні цитокінів у спинномозковій рідині та крові	229
7.4 Резюме.....	237

РОЗДІЛ 8 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ МОНО- І МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ..... 240

8.1 Порівняльний аналіз клінічної ефективності різних схем терапії вірусної моно- і мікст-інфекції	240
8.2 Динаміка зміни рівня цитокінів в спинномозковій рідині на тлі інтратекального введення дексаметазону.	253
8.3 Порівняльний аналіз клінічної ефективності комплексної терапії бактеріальної та вірусно-бактеріальної інфекції	257
8.4 Резюме.....	273

РОЗДІЛ 9 РЕЗУЛЬТАТИ ДІСПАНСЕРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ З МАРКЕРАМИ МОНО- І МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ	279
9.1 Частота, характер і причини ускладнень в період реконвалесценції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи	279
9.2 Динаміка антитіл до нейроспецифічних білків (ЗАМ, ОсБМ, NSE, S-100) у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи в період діспансерного спостереження.....	291
9.3 Резюме.....	293
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	296
ВИСНОВКИ.....	312
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	317
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	320
ДОДАТКИ.....	355

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АЕ – арахноенцефаліт
АТ – артеріальний тиск
АЦ – ацикловір
ВІТ та Д – відділення інтенсивної терапії та детоксикації
БАС – бічний аміотрофічний склероз
Бк – бактерії
БГр – бактерійно-грибкові асоціації
Бр – бореліоз, *Borrelia burgdorferi*
ВБ – вірусно-бактеріальні асоціації
ВВ – вірусно-вірусні асоціації
ВГр – вірусно-грибкові асоціації
ВС – вірусно-спірохітозні асоціації
ВП – вірусно-протозойні асоціації
ВТ – вірусно-токсоплазмозна асоціація
ВХ – вірусно-хламідійні асоціації
ГВ – герпесвірус
ГВБр – герпесвірусно-бореліозна інфекція
ГВІ – герпесвірусна інфекція
ГВК – герпесвірусно-корова інфекція
ГВКр – герпесвірусно-краснушна інфекція
ГВБк – герпесвірусно-бактеріальна інфекція
ГВКрип – герпесвірусно-криптококова інфекція
ГВКн – герпесвірусно-кандідозна інфекція
ГВТБ – герпесвірусно-туберкулезна інфекція
ГВХ – герпесвірусно-хламідійна інфекція
ГВЭ – герпесвірусно-ентеровірусна інфекція
ГГС – гіпертензійно-гідроцефальний синдром
ГКС – глюкокортикостероїди
ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
ГЦ – ганцикловір
ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр
ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції
ВСД – вегето-судинна дистонія
ДПФ – дискретний плазмаферез
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ДЕП – діскуляторна енцефалопатія

ІЕІХ НАМНУ – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України»

ЕКГ – електрокардіографія

Е – енцефаліт

ЕМ – енцефаломієліт

ЕМПР – енцефаломієлополірадикулоневрит

ЕТП – етіотропні препарати

ІФА – імуноферментний аналіз

ІФН – інтерферон

ІЛ (1, 2, 4, 6, 10) – інтерлейкін

ІТД – інtrateкальная терапия десаметазоном

ЗЗНС – запальні захворювання нервової системи

К – кор, Morbilli

Кн – кандіда, Candida

Кр – краснуха, Rubella

Крип – криптококк, Cryptococcus neoformans

ЛЕ – лейкоенцефаліт

ЛП – люмбальна пункція

МІ – мікст інфекції

МБТ – мікобактерія туберкулеза

МоГВИ – моногерпесвірусна інфекція

МоІ – моноінфекція

МіГВИ – мікст герпесвірусна інфекція

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МЕ – менінгоенцефаліт

ННГМ – набряк і набухання головного мозку

НІ – нейроінфекції

НС – нервова система

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

ЗАМ – загальний антиген мієліну

ОсБМ – основний білок мієліну

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РЕМ – розсіяний енцефаломієліт

РНК – рибонуклеїнова кислота

РС – розсіяний склероз

СМР – спинномозкова рідина

ТБМЕ – туберкульозний менінгоенцефаліт

Т – токсоплазма, Toxoplasma gondii

Х – хламідії, Chlamidia trachomatis

ЦНС – центральна нервова система
ЧД – частота дихання
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШКГ – шкала ком Глазго
ШВЛ – штучна вентиляція легенів
Ig M, A, G – імуноглобулін А, М, G
 Q_{IgG}/Q_{alb} – коефіцієнт альбуміну, імуноглобуліну G
S-100 – нейроспецифічний белок астроцитарної глії
NSE – нейроспецифічна енолаза
VZV – вірус варіцелла зостер
HHV6 – вірус герпеса 6 типу
HHV7 – вірус герпеса 7 типу
HHV8 – вірус герпеса 8 типу
UQ – верхній кuartиль
LQ – нижній кuartиль
HSV – вірус простого герпеса
EBV – вірус Епштейна-Барр
CMV – цитомегаловірус

ВСТУП

Актуальність теми. Запальні захворювання нервової системи (ЗЗНС) (менінгіти, енцефаліти, мієліти) – велика група хвороб (30–40% усієї неврологічної патології), походження яких на різних етапах може бути пов’язане з інфекційними чинниками, характеризуються тяжким перебігом та займають 3–4 місце серед причин тривалої непрацездатності й інвалідизації осіб молодого віку (Руденко А.О., 2015; Гладкий П.А., 2015; Brouwer M.C., 2010; Heth J.A., 2012). Точних даних про поширеність ЗЗНС в Україні, спектр та значення етіопатогенів, що їх викликає та супроводжує, немає (Волошина Н.П., 2011, Маричев І.Л., Кононенко В.В., 2006; Дуда О.К., 2015; Матяш В.І., 2015; Козько В.М., 2015; Ярош О.О., 2017). Слід відзначити, що збудників, які потенційно можуть викликати або сприяти патологічним змінам у нервовій системі, досить багато на відміну від можливості діагностичних методів, якими їх виявляють (Reiber H., 2016, Otto C., 2016). Тому ми не завжди можемо чітко встановити причину того або іншого стану. Особливо це складно, якщо має місце мікст-інфекція (МІ), клінічні прояви якої не є специфічними або спотворюються при поєднанні кількох різних збудників (Завалишин І.А. 2017, Agius L.M., 2004; Akhtar L.N.; Benveniste E.N., 2010; Vigil H.E. 2012). Чітких клінічних критеріїв, які б могли допомогти запідозрити МІ немає, як і немає опису перебігу, основних проявів вірусно-вірусної та вірусно-бактеріальної інфекції у хворих із ЗЗНС, факторів, що сприяють розвитку цих станів (Кузнецов С.В., 2010; Кірсанова І.О., 2010; Сірін М.М., Бойко А.М., 2011; Davies N., 2011; Wright V.L., 2012).

У розвитку запальних процесів у нервовій системі особливе місце належить цитокінам (Катлінський С.А., 2008; Дубинська Г.М., 2012; Сохань А.В., 2016). Якщо про вміст і спектр цитокінів у спинномозковій рідині (СМР) і крові при гострих бактеріальних, вірусних менінгоенцефалітах відомо (Нартов П.В. 2013, Алексєєва Л.О., 2016, Han S.,

2014), то при інших клінічних формах, моно- (МоІ) та МІ такі дані відсутні, і це дає підставу для більш глибокого вивчення цього питання.

МІ порівняно з МоІ не тільки складніше діагностувати, а й лікувати (Akhvlediani T., 2010). Якщо для МоІ існують приблизні схеми терапії, то для МІ такі схеми ще не розроблені й не випробувані (Зайцев І.А., 2002, Іванова Г.П., 2014; Терещенко Л.П., 2017). Достовірне виявлення МІ вимагає призначення комплексної етіотропної терапії, яка найчастіше складається з препаратів різних фармакологічних груп, що у свою чергу підвищує ймовірність розвитку важких токсичних, алергічних реакцій із наступним вимушеним їх скасуванням (Андрейчин М.А., 2007; Богадельніков І.В., 2007; Голубовська О.А., 2011). З метою нівелювання небажаних явищ комплексної терапії, токсикозу, імунопатологічних реакцій, реокорекції лікування доцільно доповнити еферентними методами: дискретним плазмаферезом (ДПФ).

ДПФ належить до методів екстракорпоральної терапії, забезпечує детоксикуючий, реокоригуючий, імуномодулюючий ефект завдяки видаленню патологічних речовин і надлишку фізіологічних сполук із плазми. ДПФ широко застосовується в комплексній терапії при різних патологічних станах і в багатьох сферах медицини, в тому числі в неврології та інфектології (Костюченко О.Л., 2003; Калінін М.М., 2006; Жулаєв Н.М., 2007; Pham H.P., 2011). Однак, ми не знайшли опису його ефективності, схем проведення в пацієнтів із вірусно-вірусними, вірусно-бактеріальними інфекціями.

Із урахуванням провідних механізмів патогенезу ЗЗНС (запалення, набряк, деструкція, токсикоз, імунопатологічні реакції) перспективним напрямком комплексної терапії МІ, на нашу думку, є локальна інтратекальна терапія шляхом введення дексаметазону (ІТД) за спеціально розробленою нами схемою. На відміну від традиційних шляхів введення медикаментів при інтратекальному препараті безпосередньо реалізують свою дію в центральній нервовій системі (ЦНС). Доведено, що ІТД має синергідну дію з

парентерально введеними препаратами (Леонов О.В., 2003; Борщов С.П., 2015; Лебедев І.А., 2016). Розроблено схеми ІТД при онкопатології, розсіяному склерозі, але клінічна ефективність при ЗЗНС МоІ та МІ, вплив на рівні цитокінів в інтратекальному просторі не вивчено й не описано.

Наслідки й ускладнення ЗЗНС у 30–50% випадків, як у гострому, так і у віддаленому періоді, можуть бути несприятливими й непередбачуваними (Цензерлінг В.О., 2005; Мяловицька О.А., 2012; Іванова Г.П., Скрипченко Н.В., 2017). Однак частота, характер цих ускладнень, причини рецидивів і наслідків хвороби при МоІ та МІ не описані, як і не розроблені рекомендації з лікування та обстеження хворих у період реконвалесценції.

На підставі представленої аналізу можна зробити висновок, що проблема МІ в пацієнтів із ЗЗНС актуальна, вимагає комплексного підходу у вивченні частоти, етіологічної структури збудників, клінічних, діагностичних, терапевтичних особливостей, диспансерного спостереження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Роботу виконано в рамках планових науково-дослідних тем «Вивчення патогенетичних механізмів і шляхів фармакологічної корекції уражень центральної та периферичної нервової системи герпесвірусної етіології» (№ держреєстрації 015U000016, 2005–2007 рр.), «Оптимізація інтенсивної терапії хворих з вогнищевими ураженнями центральної нервової системи інфекційного генезису» (№ держреєстрації 0107V011484, 2008–2010 рр.), «Застосування лазерних технологій у лікуванні вірусних і аутоімунних захворювань» (№ держреєстрації 0111U002007, 2011–2013 рр.), «Удосконалення інтенсивної терапії хворих з бактеріальними та вірусними мікст-нейроінфекціями» (№ держреєстрації 0114U000385, 2014–2016 рр.), «Розробка сучасної технології діагностики та інтенсивної терапії інфекційних уражень нервової системи» (№ держреєстрації 0117U000419, 2017–2019 рр.).

Мета дослідження – надати обґрунтування та розробити комплекс ефективних заходів діагностики, лікування та диспансерного нагляду при мікст-інфекції в пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

Завдання дослідження:

1. Установити частоту й етіологічну структуру МІ в пацієнтів із ЗЗНС.
2. Виявити фактори, що сприяють розвитку МІ в пацієнтів із ЗЗНС.
3. Визначити провідні клінічні й діагностичні ознаки МІ в пацієнтів із ЗЗНС.
4. Виявити клінічні, діагностичні особливості вірусно-вірусних МІ порівняно з моноінфекцією.
5. Вивчити клінічні, діагностичні особливості вірусно-бактеріальних МІ в порівнянні з бактеріальною моноінфекцією.
6. Дослідити особливості імунологічних показників, рівнів цитокінів у пацієнтів із вірусною та вірусно-бактеріальною МІ.
7. Розробити комплексну терапію та обґрунтувати її ефективність при вірусних МІ у пацієнтів із ЗЗНС.
8. Розробити комплекс лікувальних заходів та обґрунтувати їх ефективність у пацієнтів з вірусно-бактеріальною етіологією уражень ЦНС.
9. Визначити фактори, які спричиняють ускладнений перебіг реконвалесценції та впливають на наслідки хвороби.
10. Вдосконалити схеми діагностики та протирецидивного лікування в період диспансерного спостереження за пацієнтами із ЗЗНС.

Об'єкт дослідження – МоІ, МІ, ЗЗНС; біологічні субстрати (кров, сироватка крові, СМР).

Предмет дослідження – частота, етіологічна структура МІ в пацієнтів із ЗЗНС; клінічні, імунологічні, прогностичні та терапевтичні особливості МІ; ефективність комплексної терапії із застосуванням ДПФ та ІТД; ускладнення, наслідки хвороби, причини рецидивів, схема диспансерного спостереження.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, серологічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше встановлено, що у $24,50 \pm 1,24\%$ пацієнтів із ЗЗНС виявляються маркери МІ, серед яких значно домінують вірусно-вірусні (ВВ) – $76,53\%$, рідше реєстровано вірусно-бактерійні (ВБ) – $12,59\%$, вірусно-протозойні (ВП) – $4,08\%$, вірусно-хламідійні (ВХ) – $2,04\%$, вірусно-спірохетозні (ВС) – $2,38\%$, вірусно-грибкові (ВГр) – $1,02\%$, бактеріально-грибкові (БкГр) – $1,36\%$.

Уперше детально представлено опис нозологічних форм, перебігу, загальних клінічних проявів вірусно-вірусних, вірусно-бактеріальних МІ порівняно з МоІ.

Уперше встановлено фактори, які сприяли розвитку МІ. Визначено 15 клінічних та клініко-інструментальних ознак, які характерні для цієї групи пацієнтів.

Виявлено та детально описано клінічні та інструментальні особливості герпесвірусної, герпесвірусно-краснушної, герпесвірусно-корової, герпесвірусно-туберкульозної, герпесвірусно-бактеріальної, герпесвірусно-бореліозної інфекції у хворих із ЗЗНС.

Детально описано імунологічні показники в пацієнтів із різною етіологією МІ порівняно з МоІ. Доведено, що найбільш значні порушення в кількісних і функціональних показниках клітинної та гуморальної ланок імунітету спостережено в пацієнтів із ГВБк, ГВТБ, ГВК, ГВКр-інфекціями, а максимально виражені нейроаутоімунні процеси – у пацієнтів із маркерами ГВК, ГВКр і ГВБр ($p=0,001$).

Уперше в Україні проведено порівняльний аналіз концентрації цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів із МоІ і МІ при двох нозологічних формах арахноенцефаліте (АЕ) і розсіяному енцефаломієліті (РЕМ). Доведено, що в пацієнтів із ЗЗНС навіть при нормальних

загальноклінічних показаниках СМР реєструють локальні запальні реакції через синтез прозапальних цитокінів (ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6), особливо у хворих із маркерами МІ та РЕМ.

Уперше детально проаналізовано ефективність лікування пацієнтів із ВВ, ВБк інфекціями. Визначено, що найефективнішою для МІ є терапія, заснована на застосуванні етіотропних препаратів із ДПФ та ІТД. На тлі цього лікування стійка позитивна динаміка розвивається вже з шостого дня, а належна терапевтична відповідь відзначена в 65,99 % хворих із ВВ та у 89,69 % випадків при ВБк інфекції.

Уперше в Україні представлено динаміку змін рівнів прозапальних цитокінів (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6) у СМР після першого ІТД. Доведено, що ІТД пригнічує синтез прозапальних цитокінів у ЦНС.

Уперше в Україні проведено тривале (протягом 3–5 рр.) диспансерне спостереження за пацієнтами із ЗЗНС після основного курсу лікування. Визначено варіанти перебігу періоду реконвалесценції, наслідки хвороби, причини розвитку рецидивів. Обґрунтовано патогенетичні підходи до протирецидивної терапії.

Практичне значення одержаних результатів. Представлені фактичні дані про стан діагностики, частоту, етіологічну структуру маркерів МІ та нозологічні форми ЗЗНС. Подано 15 клінічних та клініко-інструментальних ознак, наявність або поєднання яких дозволяє припустити розвиток МІ. Запропоновано рекомендації щодо методів обстеження з метою виявлення МІ. Описано особливості перебігу хвороб у пацієнтів із маркерами вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій.

Рекомендовано досліджувати рівні та співвідношення цитокінів, особливо ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, як маркери запалення ЦНС у пацієнтів з нормальними загальноклінічними показниками СМР.

Розроблено та апробовано ефективну схему комплексної терапії хворих із ЗЗНС, яка ґрунтується на поєднанні етіотропних препаратів із

патогенетичними технологіями: ДПФ та ІТД. Обґрунтовано застосування ДПФ до 5–7 сеансів та ІТД у комплексній терапії ЗЗНС.

Представлено дані про перебіг періоду реконвалесценції, фактори, які сприяють розвитку рецидивів. Запропоновано рекомендації щодо проведення патогенетичної терапії, обстеження, зокрема й інструментального, імунологічного в період диспансерного спостереження за хворими із ЗЗНС. Доведено, що проведення кожні 4-6 місяців курсів ДПФ знижує ризик рецидивів та клінічних загострень. Найбільшу ефективність метод має при застосуванні впродовж перших 3 років від початку хвороби.

Упровадження результатів досліджень. Нові дані, отримані в роботі, впроваджено до лікувально-діагностичного процесу у відділеннях інтенсивної терапії та детоксикації, нейроінфекцій ДУ «ІЕІХ НАМНУ», ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України», ДУ «Інститут отоларингології імені проф. С.О. Коломійченка НАМН України», Клінічної лікарні «Феофанія», Київського обласного протитуберкульозного диспансеру, м. Боярка, Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру, Івано-Франківської міської клінічної лікарні № 1, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Методи інтратекальної та еферентної терапії розроблено спільно з д. мед. н., професором Матяшем В.І., д. мед. н., с.н.с. Борщовим С.П., завідувачем ВІТ ДУ «Інститут епідеміології і інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМНУ» Токуновою Т.Л.

Автор самостійно спланувала дослідження, провела інформаційний та патентний пошук, проаналізувала наукову літературу, визначила мету, завдання дослідження. Здобувач особисто з 2002 по 2017 рр. проводила клінічні дослідження й лікування хворих із маркерами МоІ і МІ (1100 осіб) із використанням еферентних методів лікування та ІТД у різні періоди хвороби і в період диспансерного спостереження (до 15 років). Дисертант самостійно

проводила забір біологічного матеріалу для дослідження, аналізувала отримані результати, здійснила статистичну обробку матеріалу, узагальнення та публікацію отриманих даних.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації представлено в доповідях, вони обговорені на науково-практичній конференції «Нейроінфекції в практиці інфекціоніста. Проблеми діагностики та лікування» (м. Харків, 2011 р.); ювілейній науково-практичній конференції, присвяченій 115-річчю кафедри інфекційних хвороб Військово-медичної академії імені С.М. Кірова, «Інфекційні хвороби: проблеми, досягнення та перспективи» (м. Санкт-Петербург, 2011 р.); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних хвороб» (м. Київ, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2017 рр.); VIII з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії і профілактиці» (м. Вінниця, 2010 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби в загальній практиці сімейної медицини» (м. Чернігів, 2014 р.); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в ХХІ ст.: нові досягнення в епідеміології, діагностиці, лікуванні, профілактиці» в рамках V Міжнародного медичного форуму (м. Київ, 2014 р.); Третьому міжнародному мікологічному форумі (м. Москва, 2015 р.); IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії і профілактиці» (м. Тернопіль, 2015 р.); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпечність», присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (м. Київ, 2015, 2016, 2017 рр.); Конгресі з міжнародною участю «Людина і ліки – Україна» (м. Київ, 2016 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ОО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Вінниця, 2016 р.); у матеріалах VI з'їзду інфекціоністів республіки Білорусь (м. Вітебськ, 2014 р.); III Міжнародному

конгресі «Розсіяний склероз та інші демієлінізуючі хвороби» (м. Ярославль, 2015 р.).

Публікації за темою дисертації. Результати досліджень викладено в 49 наукових працях, з них 29 статті (6 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 27 – у наукових фахових виданнях, які входять до переліку, затвердженого МОН України, 3 без співавторів), 18 тез доповідей матеріалів конференцій і з'їздів, 2 патенти України на корисну модель. Отримано сім посвідчень на раціоналізаторські пропозиції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота має загальноприйняту форму. Основний текст розміщено на 294 сторінках. Робота складається зі вступу, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, у тому числі 236 позицій, оформлених кирилицею, та 102 – латиницею, додатків. Робота ілюстрована 44 таблицями, 49 рисунками та 5 клінічними прикладами.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Обґрунтування напрямку дослідження запальних захворювань нервової системи при вірусних і бактеріальних мікст-інфекціях

Запальні захворювання нервової системи (ЗЗНС) (менінгіти, енцефаліти, мієліти, абсцеси) – велика група хвороб (30-40% всієї неврологічної патології), патогенез яких на різних етапах може бути пов'язаний з інфекційними чинниками, вони характеризуються тяжким перебігом та займають 3-4 місце серед причин тривалої непрацездатності та інвалідизації у осіб молодого віку [13, 29, 88, 106, 213, 219, 303].

На частку ЗЗНС припадає близько 6% органічної патології нервової системи (НС) [74, 107, 109, 261]. Останніми десятиліттями спостерігається зростання захворюваності населення на інфекційні хвороби, у тому числі й нервової системи [73, 74, 84, 219, 237, 261].

На даний час ідентифіковано близько 1500 збудників, асоційованих з патологією людини. Усі ці збудники потенційно можуть вражати НС, особливо ті, які мають здатність до персистенції та нейротропізму [74, 88, 89, 239, 252, 313].

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) забезпечує стійкість внутрішнього середовища для клітин головного мозку. Він виконує захисну функцію, оберігаючи НС від надходження з крові чужорідних речовин, і регуляторну функцію, забезпечуючи перехід до мозкової речовини і спинномозкової рідини (СМР) субстратів, які беруть участь в біохімічних процесах, що протікають в нервовій тканині [50, 84, 240, 253]. ГЕБ у нормі не дозволяє збудникам проникнути до ЦНС безпосередньо. Але активовані лімфоцити і макрофаги, інфіковані вірусами (особливо параміксвірусами та лентивірусами), мікоплазмами, хламідіями можуть пройти через ГЕБ. Інші збудники проникають до ЦНС через здатність вражати ендотеліальні клітини (поліовіруси) стірки хоріоїдальних сплетінь. Доведено, що факторами які підвищують проникність ГЕБ є також персистуючі вірусні інфекції з

залученням до процесу тканин ЦНС, насамперед, м'яких мозкових оболонок і хоріоїдальних сплетінь [30, 104, 124, 304].

При проникненні до ЦНС інфекційні агенти викликають низку патологічних змін, характер яких залежить від виду патогена [253, 261], 314, стану організму людини (локальних бар'єрів, імунної системи), преморбідного фону, проведених втручань, терапії. Провідними ланками патогенезу ЗЗНС інфекційного генезу є пряме руйнування нейронів, мікроглії інфекційними агентами, опосередковане ушкодження токсинами мікроорганізмів, біологічно активними речовинами, порушення структури ГЕБ, а також аутоімунні реакції [32, 50, 104, 287, 305].

У зв'язку з однотипністю і подібністю реакцій ЦНС на інфекційне, механічне, токсичне пошкодження або судинну патологію, клінічна диференціальна діагностика запального і незапального уражень НС складна [1, 35, 76, 85, 125, 236]. Разом з цим, визначення локалізації (оболонки або речовина головного мозку) та характеру патології ЦНС (запальний або незапальний) надзвичайно важливі в плані проведення лікувальних заходів, їх обсягу та прогнозу захворювання [26, 104, 109, 175, 184, 264, 313].

За локалізацією запального процесу в НС згідно МКБ-10 (G00- G09) розрізняють: енцефаліт – запалення речовини головного мозку (лейкоенцефаліти – запалення білої речовини, поліоенцефаліт – запалення сірої речовини головного мозку), менінгіт – запалення мозкових оболонок; мієліт – запалення спинного мозку; поліомієліт – запалення сірої речовини (переднього рогу) спинного мозку; енцефаломієліт – розсіяне запалення головного і спинного мозку; поліневрит – множинне (полі) запалення периферичних нервів, а також абсцеси мозку, флебіти і тромбофлебіти внутрішньомозкових вен [1, 74, 106, 194].

У групах МЕ нерідко поділяють на первинні й вторинні [13, 73, 147], за характером змін СМР – на гнійні й серозні. Такий поділ ЗЗНС є досить умовним, так як при багатьох процесах спостерігають поширене ураження лише з переважною локалізацією в тому чи іншому відділі, що обумовлює клінічну картину хвороби, а лікворологічні показники можуть змінюватися

протягом часу [26, 51, 185, 287]. За перебігом ЗЗНС можна розділити на гострі, підгострі, хронічні і повільні.

Гострий перебіг характерний для більшості НІ, викликаних збудниками бактеріальної природи. Однак, МЕ, викликані бактеріями кишкової групи, синьогнійною паличкою, стафілококами, пневмококами можуть мати затяжний перебіг. Вірусним ураженням ЦНС властиві гострі і хронічні варіанти. Серед них найбільш важливе значення мають віруси герпесу, кору, краснухи, кліщового енцефаліту, поліомієліту, ентеровіруси. Для уражень, викликаних токсоплазмою та грибами, більшою мірою властиві підгострий і хронічний перебіг. Віруси респіраторної групи, як правило, викликають гострі процеси, однак, ряд авторів продемонстрували їх здатність до персистенції у ЦНС [13, 67, 191, 238].

При хронічній НІ спостерігається персистенція мікроорганізму, частіше вірусу, з певними симптомами захворювання, розвитком і підтримкою патологічного процесу з періодами загострень і ремісій [32, 60, 116]. Латентна інфекція характеризується збереженням агента в організмі без формування інфекційних частинок або з репродукцією і виділенням збудника у зовнішнє середовище. Повільна інфекція – це така персистенція збудника, за якої інкубаційний період багатомісячний, а після нього захворювання неухильно прогресує і закінчується летально [8, 60]. Якщо повільні нейроінфекції викликають переважно віруси, пріони, то хронічні – мікроорганізмами практично усіх класів. Хронічний і повільний перебіг НІ може бути первинним або розвиватися після перенесеної гострої НІ [8, 67, 191, 290, 315].

Дотепер персистенція бактерій і вірусів встановлена на всіх рівнях макроорганізму, в тому числі й у НС, вона розглядається як закономірне біологічне явище. Проте різноманіття мікроорганізмів, які мешкають у макроорганізмі, ще не свідчить, що усі вони є симбіонтами макроорганізму і система «макроорганізм-мікроорганізми» створена у процесі еволюційного розвитку. Такі персистуючі мікроорганізми, як віруси герпесу, кору,

краснухи, аденовіруси, мікобактерії туберкульозу, борелії, мікоплазми, хламідії, токсоплазми, можуть пригнічувати імунітет та викликати хронічні дегенеративно-запальні процеси і тим самим створюють умови для розвитку інших станів [10, 60, 116, 219, 225, 307].

Якщо гострі інфекції внаслідок бурхливого перебігу, явної клініки ЗЗНС швидше виявляють і діагностують, то хронічні і повільні своєчасно розпізнають значно рідше, і часто лише на етапах, коли вже сформувалися певні органічні зміни. Прижиттєва діагностика даних станів ускладнена [67, 85, 146, 213, 315]. Це, відповідно, вимагає удосконалення діагностичних підходів, вивчення можливих клінічних варіантів хронічних НІ.

Не всі хронічні ЗЗНС закінчуються летально. Останнім часом все більше з'являється публікацій на тему хронічних арахноїдитів (лептоменігітів), хоріоependиматиту. Дані стани поліетіологічні, але при несвоєчасній діагностиці та лікуванні можуть призводити до фіброзу оболонок головного мозку, васкулітів, розвитку процесу злипання, порушення ліквородинаміки та інвалідації пацієнтів [8, 74, 88].

Уже відомо, що при багатьох хворобах, які раніше вважали неінфекційними, виявляють причинно-значимий інфекційний агент. Значна кількість досліджень, що проводять сьогодні у світі, усе частіше вказують на персистуючу інфекцію як етіологічний і патогенетичний фактор розвитку низки неврологічних захворювань: розсіяного склерозу (РС), синдрому Гієна-Барре, енцефаліту Расмусена, лімбічного енцефаліту, хореї Сіденгами тощо [4,60, 67, 243, 246, 24, 297, 317]. У патогенезі цих станів провідними є аутоімунні запальні реакції. Також доведено, що білки вірусів і бактерій можуть імітувати структурні білки НС і первинно запускати процеси синтезу аутоантитіл до нейроантигенів з подальшою демієлінізацією, дегенеративними змінами [41, 194, 264, 336]. Такі стани мають тенденцію до хронічного рецидивуючого або прогресивного перебігу. Відповідно, причинами таких захворювань та їх несприятливих наслідків можуть бути вчасно не діагностовані і не проліковані інфекції.

Від ЗЗНС інфекційного генезу ще на початку ХХ століття вмирало близько 50% хворих. На даний час щорічно в світі фіксується більш як 1,2 млн випадків бактеріального менінгіту, з них понад 135 тис. захворювань, незважаючи на застосування високоактивних антибактеріальних препаратів, закінчуються смертю [106, 109, 126, 247].

Досі бактеріальний менінгіт входить у десятку основних інфекційних причин смертності населення, а серед тих, хто вижили, близько 20-50% мають виражені неврологічні порушення [13, 50, 67, 74, 127, 146, 179, 244].

За даними ВООЗ, захворюваність серозним менінгітом у світі складає 11-15 осіб на 100 000 населення на рік [67]. З них діти до 17 років становлять 60-70%, 5-12 років – до 44% [41, 295]. Частота реєстрації енцефалітів дещо менша ніж серозних менінгітів: 7-9 випадків на 100 000 населення, але за останні 5 років цей показник зріс на 19%, при цьому на дитячий вік так само припадає велика частка випадків (до 70-75%) [41, 46, 67, 74].

Останніми роками завдяки впровадженню молекулярно-біологічних методів діагностики, інструментальної нейровізуалізації, досягненням генетики, імунології частота діагностування даної патології збільшилася [8, 84, 107, 109, 147, 243].

Проте точних даних щодо поширення інфекційної патології НС в Україні немає. Це пов'язано з тим, що не всі форми підлягають суворому обліку, а класифікація МКБ-10 не відображає усієї етіологічної різноманітності.

Відомості про етіологічну структуру ЗЗНС також вельми суперечливі і відрізняються в кожному регіоні. Це в свою чергу обумовлено не лише проблемою офіційної реєстрації даної патології (за винятком менінгококової інфекції), труднощами лабораторної діагностики, а й відсутністю у лікарів єдиних підходів до обстеження хворих [141, 179].

Ряд авторів вказують, що нині в структурі гострої бактеріальної НІ домінують менінгококові, пневмококові і гемофільні МЕ, значно рідше реєструють інші етіологічні форми (стафілококи, стрептококи, ентерококи, ешерихії, сальмонели, синьогнійну паличку) [295]. Серед гострих вірусних нейроінфекцій стабільно реєструють герпетичні, ентеровірусні, краснушні та кліщові енцефаліти [13, 37, 41, 46, 126]. Скрипченко Н.В. зі співавторами (2010) зазначають домінування в структурі НІ ентеровірусних (до 61,0%) менінгоенцефалітів [67]. Висока частота також менінгітів та енцефалітів неуточненої етіології – від 15,0 до 49,0%. Але більшість дослідників вказують, що в етіологічній структурі НІ переважають віруси (92,0%), порівняно з бактеріями (6,0%) й іншими збудниками [67, 266]. Точних даних про частоту та етіологічну структуру хронічних ЗЗНС немає. У літературі є лише окремі повідомлення, присвячені даній проблемі.

Значення вірусних інфекцій НС і їх поєднань постійно зростає [8, 32, 46, 215, 266, 293]. Інфекцію вважають нейровірусною, якщо вона відповідає таким критеріям: нейроінвазивність, або проникнення вірусу до нервової системи; нейротропізм, або інфікування вірусами клітин головного мозку, причому селективно інфікуються нейрони (це і називається нейротропізмом); нейровірулентність, або захворювання нервової системи, індуковане вірусами [41, 74, 116, 211]. Цим властивостям відповідають ряд вірусів, представлених у таблиці 1.1.

Ступінь ураження клітин НС вірусами може залежати від таких факторів, як генетичні властивості збудника, його вірулентність, кількість, функціональний стан клітин. Розвиток вірусної НІ часто відбувається на тлі персистенції збудника в організмі [117, 153, 211, 265].

У межах ЦНС місцями персистенції вірусів можуть бути різні клітини. Так, вірус кліщового енцефаліту здатний репродукуватися в клітинах астроглії, вірус Тайлера персистує в ендотелії судин, вірус лімфоцитарного менінгіту – в нейронах кори, гіпокампа, гіпоталамуса.

Таблиця 1.1

Сімейства і групи вірусів, що викликають ураження нервової системи

РНК-вмістні	ДНК-вмістні
Пікорнавіруси	Паповавіруси:
Ентеровіруси	Вірус папіломи
Тогавіруси	Вірус поліоми
Альфа-віруси	Герпесвіруси:
Флавівіруси	Альфа-герпесвіруси
Рубівіруси	Бета-герпесвіруси
Параміксовіруси: вірус кору	Гама-герпесвіруси
Рабдовіруси:	
Вірус сказу	
Ретровіруси	
Онковіруси	
Спумавіруси	
Лентивіруси	
Аренавіруси	

Вірус Борна – нейронах, гліоцитах. Описана також здатність вірусів грипу до тривалої персистенції, з розвитком повільної інфекції, при якій на відміну від гострої, ознаки запалення сучасними методами діагностики не виявляються, а в організмі розвивається первинно дегенеративний процес, що викликає загибель нервових клітин та призводить до формування губкоподібного стану, характерного для повільних вірусних інфекцій пріонової природи [60, 67, 156, 239]. Доведена також здатність вірусу кору до тривалої персистенції в лімфоцитах, астроцитах, нейронах. Передумовою для формування персистуючої, а не літичної інфекції в

клітинах мозку є зміна функції вірусних генів, що кодують оболонку вірусу кору. Це дозволяє вірусу довго зберігатися в клітинах, залишаючись недоступним для імунної системи. Тривала персистенція вірусу кору в клітинах ЦНС викликає повільне ураження нервових клітин, що сприяє розвитку аутоімунного процесу, демієлінізації [215, 219, 293]. У патогенезі підгострого склерозуючого паненцефаліту і РС провідну роль відводять дефектно інтерферуючим частинкам вірусу, які мають низьку вірулентність, але синцитіогенну дію, тобто сприяють злиттю клітин. А це в свою чергу обумовлює повільне поширення вірусу в мозковій тканині і робить її чутливою до інших вірусів [9, 41, 52, 68, 116, 153, 336].

Вірус краснухи також здатний до тривалої персистенції в НС, патоморфологічно при цьому утворює лімфоцитарні і плазматичні інфільтрати навколо судин, гліальні вузлики в корі, виражений астроцитоз у сірій і білій речовині головного мозку, що клінічно виявляє себе у вигляді прогресуючого краснушного паненцефаліту [41, 116, 153, 157, 215].

Найбільш вивченими в плані персистенції вважаються віруси герпесу. Саме ця здатність ГВ обумовлює можливість розвитку в організмі людини декількох форм інфекції – гострої, латентної і хронічно рецидивуючої, при цьому можливий перехід однієї форми інфекції в іншу [42-45, 88-89, 91, 211]. ГВ політропні й у період реактивації здатні вражати практично усі органи та системи людського організму. Найважчими формами інфекції при цьому є випадки ураження ГВ центральної і периферичної НС [75, 247, 282]. Але для розвитку нейроінфекційного процесу необхідні певні морфофізіологічні умови. Так, було встановлено, що в латентному стані ГВ, перебуваючи тривалий час в нервових гангліях, не викликають розвиток енцефаліту (Е), тільки за умови їх реактивації можуть виникати патоморфологічні зміни у нервовій тканині [74, 75, 222, 285]. При цьому етапність і глибина ураження НС

залежать від вірулентності, від типу і від шляхів проникнення ГВ в ЦНС [42-45, 91]. За тяжкості перебігу і за особливостями клінічних проявів Е можуть варіювати від легких субклінічних форм до важких некротичних Е [75], що супроводжуються високою летальністю (до 80%) [72, 282, 285] та інвалідизацією хворих (до 50%) [75, 88-89,]. Залежно від характеру перебігу процесу, виділяють гострий, підгострий і хронічний (рецидивуюче) перебіг [42-45, 154, 247]. А. Бейлі (1980) виділяє ще і субклінічні форми ураження ЦНС, які можуть переходити у хронічні.

З огляду на високу поширеність вірусів герпесу, кору, краснухи серед населення, здатність до тривалої персистенції, нейротропність, необхідно детально вивчати роль даних патогенів у розвитку хронічних форм ЗНС в сучасних умовах [153, 222].

Ознаками хронічних ЗНС є різного ступеня вираженості дистрофічні зміни, вогнища випадання нейронів, дифузний або вогнищевий гліоз, демієлінізація, фіброз стінок судин, м'яких мозкових оболонок, судинних сплетень, гліомезодермальні рубці, кісти, кальцифікати, лімфоцитарні інфільтрати [4, 32, 60, 68, 153, 156, 215, 265].

Останніми роками істотно змінився перебіг зазначених вірусних захворювань, що виявилось зростанням числа атипових і важких форм хвороб, з частішою реєстрацією їх у осіб молодого віку [101, 157, 178, 219, 300, 322].

Діагностика та диференційна діагностика інфекцій НС вимагає високого рівня знань від лікарів різних спеціальностей, так як розвитку ЗНС можуть сприяти інфекції інших органів і систем, які вчасно не були ідентифіковані, або носять хронічний рецидивуючий, прогресивний перебіг [4, 52, 103, 150, 151, 167, 242, 268, 289, 335]. Разом з тим, слід визнати, що поки досвід інфекціоністів і лікарів суміжних спеціальностей у цих питаннях залишається недостатнім [41, 100, 103, 151, 156, 334]. У зв'язку з цим дослідження, проведені в цій галузі, представляють практичну і наукову цінність.

Патогенність та інші властивості збудників постійно змінюються, що є результатом не тільки дуже високої швидкості їх еволюції (протягом доби у мікробів відбувається зміна 70 поколінь, а людині для цього потрібно близько 1500 років), але певною мірою і наслідком великих успіхів медицини (широке застосування антибіотиків, вакцин, сироваток, противірусних препаратів тощо) [73, 97, 117]. Усе це змінило спектр інфекційних патогенів, підвищило патогенність багатьох мікроорганізмів, призвело до появи стійких до хіміопрепаратів штамів і навіть до зміни збудників деяких хвороб. Наприклад, усе частіше стали зустрічатися менінгіти та МЕ, викликані не менінгококом (класичним збудником первинних бактеріальних менінгітів), ентеровірусами, а умовно патогенними мікробами – стафілококом, стрептококом, кишковою паличкою, грибами, ГВ, мікобактеріями туберкульозу, бореліями або їх поєднанням у вигляді мікст-інфекції [29, 219, 326].

За сучасними уявленнями, мікст-інфекція (МІ) – це патологічний процес, обумовлений двома або більше різними мікроорганізмами з єдиним патогенезом, у розвиток якого робить свій внесок кожен з інфекційних агентів [29]. Етіологічними агентами МІ можуть бути мікроорганізми одного й того ж сімейства або більш великих таксонів і царств в поєднаннях типу вірус-вірус, вірус-бактерія, бактерія-найпростіше, бактерія-грибок, вірус-бактерія-найпростіше тощо [29, 30, 197]. При МІ мають місце стійкі і нестійкі поєднання асоціантів, що формуються у результаті їх антагонізму або синергізму. Фармакорезистентні мікроорганізми, продукуючи ферменти, що інактивують антибіотики, захищають ліко-чутливих асоціантів – збудників МІ. У процесі взаємодії різних збудників можуть відбуватись прямі контакти [80, 225]. Віруси, наприклад, адсорбуються на поверхні бактерій. При гнійно-запальних процесах ці та інші мікроорганізми в різний ступінь взаємодіють з гуморальними факторами захисту (імуноглобулінами, комплементом, лізоцимом тощо), які обволікають їх у

вигляді капсулоподібного покриву, і тим самим захищають від руйнування імуніцитами [80].

Приєднання однієї інфекції до іншої може впливати на інфекційний процес по-різному, в одних випадках посилюючи (співдружня участь), в інших – навпаки, знижуючи його інтенсивність і ступінь вираженості (явища антагонізму). Не може бути механічної суми дії збудників, а йдеться про їх динамічно змінювану асоціацію, компоненти якої конкурують за джерела харчування і найбільш сприятливі умови для зростання власної популяції. Рідко антагонізм збудників служить на благо хворому [68]. Так, збудники дизентерії та деякі кишкові палички, які продукують коліцини, конкурують між собою, так само як менінгококки та носоглоткова мікрофлора. Мікоплазми верхніх дихальних шляхів пригнічують розмноження аденовірусів, вірусів герпесу і кору. Було встановлено, що кашлюк переривається при приєднанні епідемічного паротиту, а скарлатина, яка розвинулася слідом за кором, зазвичай протікає легко. Послаблення одного інфекційного процесу за рахунок іншого часто носить опосередкований характер [80, 219].

Найпоширенішим варіантом МІ є ускладнення інфекційного процесу. Стрептококова ангіна, поєднана з дифтерією ротоглотки, має набагато важчий перебіг, ніж зазвичай, частіше реєструються ускладнення, властиві кожній з цих інфекцій. Перебіг дизентерії з амебіазом кишківника, черевним тифом, малярією, гельмінтозами, як правило, важкий, з вираженим інтоксикаційним синдромом і повільним зворотним розвитком клінічних проявів. Взаємний обтяжливий вплив надає поєднання малярії та туберкульозу. Перебіг черевного тифу разом з іншими інфекціями зазвичай важкий. Встановлена велика частота формування хронічного черевнотифозного носійства після перенесеного черевного тифу у хворих, які страждають на хронічний опісторхоз [73, 97]. Повсюдне поширення вірусних гепатитів, загальні умови зараження при гепатитах В, D, С створюють

передумови для розвитку змішаних інфекцій, які так само тяжко перебігає, важче піддаються терапії. [73].

Добре відомі вірусні респіраторні мікст-інфекції. Загальна частка мікст-інфекцій в структурі ГРЗ складає від 7-8% до 40-50% [116]. Одномоментне інфікування двома вірусами може призводити до часткового пригнічення їх репродукції. У зв'язку з цим рідкісне одночасне зараження грипом і парагрипом, грипом та аденовірусною інфекцією супроводжується розвитком легких форм захворювання. Інакше розвивається інфекційний процес при приєднанні додаткової інфекції до вже наявної: це викликає, як правило, важкі форми захворювання [73, 321]. Ускладнює перебіг другої інфекції та обставина, що вона спричиняє патологічний процес у тих же органах і системах, що і перша. При змішаній вірусній респіраторній інфекції клінічні ознаки хвороби можуть відповідати одночасно обом захворюванням або ж одному з них [80].

При респіраторних вірусних інфекціях важливу роль відіграють вірусно-бактеріальні асоціації. При грипі, наприклад, істотний вплив на клінічні симптоми захворювання може чинити мікрофлора слизових оболонок верхніх дихальних шляхів: як та, що існувала там до проникнення вірусу грипу, так і та, що потрапила на слизові оболонки вже після вбудови у них вірусу. Найбільш важкі варіанти відомі при приєднанні до грипу стафілокової, менінгокової інфекції [73, 321].

Віруси, хламідії і мікоплазми борються між собою за «територію проживання». Було доведено, що віріони, адсорбуючись на мембрані мікоплазм, взаємодіють з ними за допомогою специфічних рецепторів. У результаті такого змішаного інфікування можуть змінюватися властивості як мікоплазм, так і вірусів, часто в бік збільшення їх патогенності [116]. В іншій серії дослідів *in vitro* з використанням деяких представників тогавірусів (східно-американського і венесуельського енцефалітів), а також параміксовірусу хвороби Ньюкастла була показана здатність мікоплазм пригнічувати репродукцію зазначених вірусів і, навпаки, активувати

репродукцію інших вірусів: лейкозу великої рогатої худоби та вірусу лейкозу людини [80].

Закономірна участь вірусно-бактеріальних асоціацій в патогенезі інфекційного мононуклеозу. Поліорганні ураження при інфекційному мононуклеозі пов'язані з алергічними реакціями, внаслідок сенсibiliзації організму як вірусом, так і бактеріальною флорою [73, 80].

При гнійно-запальних процесах в органах і тканинах збудниками часто є асоціації бактерій, що складаються з трьох і більше видів. При цьому нерідко переважають аеробно-анаеробні асоціації бактерій [117].

Варіантом асоційованої інфекції є також ендогенна або аутоінфекція, яку викликає власна умовно-патогенна флора організму. Ендогенна інфекція може набувати значення первинної, самостійної форми захворювання. Власна мікрофлора організму (шкіри, дихального, травного трактів, кон'юнктиви, статевих шляхів) при порушенні регуляторних процесів, які повинні забезпечувати фізіологічну симбіотичну рівновагу, може бути причиною інфекційного процесу [80, 100].

Опортуністичні інфекційні процеси (від лат. *opportunistus* – вигідний, зручний), тобто такі, що виникають в особливих сприятливих для свого розвитку умовах, часто викликані переважно умовно-патогенною бактеріальною флорою, вірусами, здатними до персистенції. Опортуністичні інфекції як найповніше вивчені і описані у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [73,80]. Найбільш відомими з них є: криптококово-туберкульозні, туберкульозно-пнеumoцистозні, туберкульозно-герпесвірусні інфекції [60, 228].

Як видно, асоціації збудників найрізноманітніші. У кожній сфері медицини фахівці описують особливі форми МІ, властиві тій чи іншій патології [80, 225]. Клінічні прояви МІ строкаті і залежать від виду збудників-асоціантів, їх біологічних властивостей, впливів один на одного та на організм, включаючи явища алергії. При деяких МІ не відбувається зміни характеру патологічного процесу порівняно з

моноінфекцією (МоІ), але частіше спостерігається його посилення або спотворення [80, 83, 140, 215].

В офтальмологічній практиці спостерігали захворювання очей поєднаної ГВ-етіології, викликане одним з ГВ на тлі хронічного носійства HSV і CMV при активізації або реактивації одного з вірусів. Клінічна картина мікст-офтальмопатології характеризувалася хронічним рецидивуючим перебігом (56,9%) зі схильністю до генералізації (20%) і білатерелізації (41,5%) запального процесу [88].

Серед пацієнтів з atopічним захворюваннями реєструють велику частотність одночасного інфікування HSV, CMV, кандидою, хламідіями [142].

У пацієнтів з патологією ЛОР-органів поліфлора при МІ може бути представлена двох- (53,3%) і трьох- (30,0%) компонентними поєднаннями патогенів. Частота фіксації чотирьох- і п'ятикомпонентних асоціацій збудників становить 11,7% і 5,0% відповідно. При аналізі питомої ваги різних асоціантів було встановлено, що перше місце за частотою виявлення посідали коагулазонегативні стафілококи. На другому місці були *S.aureus* та *M.pneumoniae*. Автори так само зазначили збільшення частоти виявлення псевдомонад, дріжджоподібних грибів роду *Candida* і мікоплазм при МІ порівняно з моноваріантом в 3,3, 7,1 і 13,7 разів відповідно. Далі в порядку зменшення серед асоціантов мікст-інфекції реєстрували ентерококи, коринебактерії, неклостридіальні анаероби (пептострептококки, бактероїди, еубактерії) і цвілеві гриби (*Aspergillus*, *Penicillium*). Хламідії (*Ch. pneumoniae*) виявлені в середньому вусі при змішаній інфекції в 16,7% випадках, на тлі їх відсутності при моноінфекції [7].

Мають місце дані про етіологічну зв'язку *H. pylori* з HSV, EBV, ієрсинією у розвитку хронічних рецидивуючих гастритів, виразкової хвороби шлунка, рефрактерних до стандартної терапії. У випадках мікст-інфікування

дослідники рекомендували спочатку проводити противірусну терапію, а потім призначати ерадикаційні схеми [177].

У педіатричній практиці багато повідомлень про виділення МІ (респіраторних вірусів і ГВ) у часто хворіючих дітей (від 7% до 26%). У новонароджених з перинатальною патологією МІ становлять 31,0% і переважно це поєднання вірусів і найпростіших [187, 191].

Але найбільше число публікацій, наукових робіт присвячено вивченню МІ в урології та гінекології. За даними дослідників у осіб з урогенітальною патологією МІ діагностується в 52% випадках, третина з яких – це поєднання трьох і більше збудників: уреаплазма + хламідія + мікоплазма; гарднерела + уреаплазма; гонококи + уреаплазма; хламідія + HSV 2 типу [83].

Наукових робіт, присвячених вивченню МІ у пацієнтів із запальними захворюваннями НС, значно менше. Більшою мірою в них наводиться опис сполучень опортуністичних інфекцій у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, онкопатологією.

Так, є повідомлення про ураження НС у дорослих хламідіями (9,0%) *Ch. psittaci* і *Ch. trachomatis* в асоціації з менінгококами. Ті ж автори вказують, що хламідійна інфекція діагностується у 62,0% хворих з РС, з них у 23% у вигляді мікст-інфекції з ГВ [83].

Досить багато публікацій присвячено МІ кліщового енцефаліту і бореліозу, особливо в ендемічних регіонах (до 40,0%) [197, 212]. В організмі кліща дані збудники перебувають в антагоністичних взаєминах. Кліщі, заражені бореліями, або не сприйнятливі до високовірулентних штамів вірусу кліщового енцефаліту, або в їх організмі реплікація вірусу гальмується. При цьому зараження вірусом кліщового енцефаліту відбувалося у 10 разів рідше, ніж були інфіковані кліщі (72,2% і 7,2% відповідно). У випадках, коли все ж відбулося зараження двома збудниками, найбільш частий клінічний варіант МІ – безерітемна форма кліщового бореліозу і гарячкова форма кліщового енцефаліту [126]. У 35,4% реєструвалися менінгеальна і менінгоенцефалітична форми кліщового

енцефаліту. При подібних асоціаціях спостерігається велика частота хронічного прогресивного перебігу хвороби (30,1%) [126, 197]. У 57,1% випадків діагноз МІ підтверджується тільки на диспансерному етапі [126, 212].

Більше число публікацій присвячено МІ у дітей [37, 186, 187, 209, 299]. Так, Кузнецов С.В. зі співавторами (2010) описали ГВ мікст-менінгіти, обумовлені поєднанням HSV і CMV, які найбільш часто реєструвалися у дітей віком 7 років з обтяженим преморбідним фоном. Клінічна картина характеризувалася середньотяжкими формами (85%), з наявністю токсичного (100%), загальномозкового (55,0%), катарального (73%), гепатолієнального (40,0%) синдромів [93].

Срипченко Н.П. з співавторами (2010, 2014 року) відзначили, що останніми роками у 33,0% дітей з гнійними менінгітами виявляється ГВІ, причому в 3,0% випадків вкрай важкий перебіг гнійного менінгіту обумовлено поєднаною бактеріально-вірусною інфекцією, викликаною пневмококком, CMV і HHV6 [189]. У зв'язку з цим автори рекомендували при тяжкому перебігу гнійного менінгіту, що важко піддається антибактеріальній терапії, проводити обстеження на ГВ і при виявленні активної вірусної інфекції поєднувати противірусне та антибактеріальне лікування [99]. В етіології інфекційних захворювань периферичної НС ті ж автори зазначають, що у дітей поряд з переважанням ентеровірусної природи (до 50%), визначалися ГВ – 11%, 6% – вірус грипу, 12% – МІ, 4-7% – *Borrelia burgdorferi*. В етіології гострого мієліту до 33% займають ентеровіруси, до 17% – VZV, до 17% – мікст-ГВ, до 17% – ГВ + *Borrelia burgdorferi*, 3% – інші [186, 189].

Ряд авторів [37, 48, 50], виділили характерні особливості гострої ГВ НІ: короткочасність загальноінфекційних проявів; тенденція до швидкого наростання загальномозкових і вогнищевих розладів протягом 1-3 днів; обов'язкова енцефалітична симптоматика; повільний регрес загальномозкових і вогнищевих порушень [234]. Але ці критерії не

підходять до випадків хронічного і хронічно прогресивного протікання, ГВ НІ і до атипових варіантів, котрі, як було встановлено, зустрічаються досить часто [234-235]. Так, в літературі описані спостереження хронічного прогресивного перебігу енцефаліту і енцефаломієліту [49], атипові (псевдотуморозний, гранулематозний, геморагічний) форми МЕ [89]. Типові клінічні прояви можуть змінюватися й у випадках мікст-ГВІ. Волошина Н.П. відзначила, що в етіології хронічних ЗЗНС переважають мікст-ГВІ (2009) [32]. При цьому, існуючі сучасні методи діагностики тільки у 34,9% хворих дозволяють верифікувати етіологію хронічних НІ, що відповідає світовим стандартам, згідно з якими інфекційний агент розпізнається лише в 33-75% ЗЗНС [32, 219]. Безумовно, у випадках МІ складні процеси взаємодії вірусів негативно відбиваються на структурно-функціональному стані нейронів, ендотеліоцитів (розвиток некрозу, дегенеративно-дистрофічних змін, гліозні-кістозного або атипового переродження мозкової тканини) [31-33, 49, 325]. Прогноз ускладнюється й тим, що точно визначити кількість інфікованих вірусами клітин НС неможливо, особливо це важко оцінити і спрогнозувати при персистуючій інфекції (ГВ, кір, краснуха) [153].

Вичерпного опису мікст-ГВІ, герпесвірусно-корових, герпесвірусно-краснушної інфекцій у пацієнтів із ЗЗНС у доступній нам літературі не зустрілося. Тривалий безсимптомний перебіг захворювань, поліморфізм клінічних проявів, довічна персистенція в організмі, часті рецидиви захворювання з формуванням резистентних форм ставлять проблему раннього виявлення і лікування хронічних ЗЗНС в розряд соціально значущих і актуальних.

Необхідно зазначити, що найбільш вивченими ЗЗНС є все ж первинні, хоча коло хвороб, за несприятливого перебігу яких можливий розвиток вторинних менінгітів, енцефалітів, дуже широкий. [73, 188].

Так, при деяких бактеріальних інфекціях (бореліоз, сифіліс, туберкульоз) ураження НС характеризує тяжкість, дисемінацію інфекційного агента і несприятливий прогноз [6, 60, 126, 219].

Останнім часом з'являється все більше публікацій щодо зростання захворюваності цими інфекціями. В Україні епідеміологічна ситуація залишається складною, особливо щодо туберкульозу (ТБ) і бореліозу [326].

Необхідно пам'ятати, що ураження НС при ТБ може протікати без залучення у процес легень [10, 138, 155].

Клінічні форми ТБ-ураження НС в цілому вивчені добре. Проте існує досить виражений поліморфізм ураження НС при ТБ органів дихання, який останнім часом відзначають багато дослідників [10, 97, 138, 182, 307]. Такий поліморфізм пояснюється низкою факторів, що чинять руйнівну дію на НС: крім МБТ, продуктів її життєдіяльності і розпаду, велику роль відіграють супутній алкоголізм, побічна дія протитуберкульозних препаратів тощо [139, 206].

Розглянемо клінічні форми ТБ НС. При всьому різноманітті клінічних церебральних проявів їх можна згрупувати у чотири типові форми з ураженням оболонок і речовини головного мозку: ТБ менінгіт, туберкульозний менінгоенцефаліт (ТБМЕ), ТБ менінгоенцефаломієліт і туберкулома ЦНС [206, 249, 307, 326]. Периферична нервова система також може бути уражена ТБ внаслідок впливу бактерійного токсину або внаслідок метаболічних порушень і відносного авітамінозу. Ураження периферичної НС – часте неврологічне ускладнення ТБ органів дихання, що виявляється залученням у процес, як окремих нервів (зорового, слухового, променевого, ліктьового, сідничного та ін.), так і поліневропатією [10, 206]. Причому одна клінічна форма ТБ НС легко переходить в іншу, і, якщо захворювання починається з ТБ менінгіту і його в процесі лікування зупинити не вдалося, він цілком може перейти в іншу форму – ТБМЕ [249, 326]. Автори також вказують на можливість поєднання МБТ з іншими патогенами, найчастіше вірусами і бактеріями, рідше грибами [60, 97, 138]. Такі асоціації вкрай несприятливі, так як обтяжують перебіг хвороби і ускладнюють прогноз для життя. Крім того, дані асоціації здатні спотворювати

класичну клінічну картину ТБМЕ, що ускладнює своєчасну діагностику. У доступній нам літературі описів клінічних особливостей ГВТБ уражень НС без ВІЛ-інфекції ми не знайшли [97, 155, 249].

Нині бореліоз так само являє собою серйозну медичну проблему. Патологічні зміни у НС спостерігаються приблизно у 10-25% пацієнтів з бореліозом [60].

Ознаки ураження НС реєструються як при гострому (підгострому), так і хронічному перебігу хвороби. Відносно часті скарги хворих з мігруючою еритемою на болі голови зазвичай не мають відношення до симптомів ураження НС, тому що обумовлені загальноінфекційним синдромом. Якщо ж при дослідженні СМР виявляються ознаки запалення, то це свідчить про те, що вже сталася дисемінація збудників до НС [60, 73].

Borrelia burgdorferi s.l. можуть вражати усі відділи нервової системи, що виявляється через широкий спектр клінічних симптомів і синдромів:

- моно (полі) неврит;
- лімфоцитарний менінгіт;
- хоріоретиніт;
- менінгорадикулоневрит;
- мієлітична параплегія, мієлорадикулоневрит;
- вогнищевий або поширений енцефаліт;
- церебральний васкуліт з інфарктами мозку;
- прогресуючий енцефаломієліт [12, 21, 60, 137, 216].

Усі ці синдроми можуть спостерігатися як ізольовано, так і в різних поєднаннях. Однак наявність лише одного синдрому зустрічається досить рідко (в 8%). На початку ЗЗНС носить переважно запальний характер. З прогресуванням хвороби все більш явними стають прояви дегенеративних змін у нервовій тканині [126]. У літературі є повідомлення про асоціації борелій з ерліхіями, вірусом кліщового енцефаліту. Поодинокі повідомлення про асоціації борелій з ГВ, але в даних працях не представлений детальний клінічний аналіз

порівняно з моноінфекцією, не був також проведений аналіз динаміки регресу, частоти залишкових явищ, імунологічні показники на тлі комплексної терапії.

Як показано в представлених розділах, є лише окремі повідомлення про виявлення маркерів МІ у пацієнтів із ЗЗНС, викликаними бореліями і вірусом кліщового енцефаліту, ерліхіями, хламідіями, мікоплазмами та ГВ [60]. Приділяється більше уваги проблемі МІ ЦНС, як ко-інфекцій у ВІЛ-інфікованих хворих. В «імунокомпетентних» пацієнтів із ЗЗНС проблема МІ залишається невивченою у зв'язку з відсутністю єдиних діагностичних підходів, достовірних клінічних та лабораторних критеріїв, не описані також варіанти перебігу, клінічні форми МІ. Це відповідно, дає підставу для подальшого дослідження даної проблеми.

1.2 Проблеми діагностики мікст-інфекцій

Багаторічний досвід роботи показав, що незважаючи на досягнуті за останні роки значні успіхи в лабораторній діагностиці інфекційної патології, існує серйозна проблема етіологічної діагностики ЗЗНС [12, 110, 191, 226, 236]. Це обумовлено декількома факторами.

1. Не існує єдиного підходу в діагностиці ЗЗНС серед невропатологів і інфекціоністів [73, 86, 128, 166]:

- хто повинен лікувати і обстежувати дану категорію хворих;
- час обстеження;
- методи обстеження;
- вибір біологічного середовища;
- обмежений обсяг досліджень, комерційні лабораторії;
- інтерпретація результатів.

2. Розманіття клінічних форм ЗЗНС, відсутність специфічних клінічних симптомів і ознак при інструментальних дослідженнях [86, 129, 167, 171, 227]:

- неспецифічні прояви МРТ головного/ спинного мозку [62, 105, 168, 204-205, 210];

- часто наявність супутньої або поєднаної патології;
- резистентність або низька ефективність проведеної етіотропної терапії.

Необхідно пам'ятати, що діагноз ЗЗНС з етіологічною розшифровкою може бути правомірний лише після комплексного дослідження СМР, у деяких випадках в динаміці [11, 87, 109, 112, 166, 236].

Вважається, що найбільш вивчені і доступні для діагностики патологічні процеси НС викликані бактеріями [172, 260, 290]. При цьому використовується комплекс діагностичних тестів: загальноклінічне дослідження; мікроскопія мазків СМР; визначення бактеріальних антигенів в реакції латекс-аглютинації; виділення та ідентифікація культур збудників; визначення чутливості до антибактеріальних препаратів; використання молекулярно-генетичних методів [6, 77, 113, 221, 258]. Класичні бактеріальні НІ супроводжуються появою плеоцитоза в спинномозковій рідині. Однак, за відсутності етіологічного підтвердження діагнозу найбільші труднощі представляють хворі з 2-3-значним нейтрофільним або змішаним плеоцитозом [294-295]. Серед цих хворих можуть бути пацієнти як з вторинними бактеріальними гнійними МЕ, первинними менінгітами в перші години хвороби або ліковані антибіотиками, так і з ТБ, вірусними менінгітами, субарахноїдальними крововиливами. При оцінці результатів лікворологічного дослідження слід враховувати, що 2-3-значний плеоцитоз свідчить про оболонковий процес і можливий при різноманітній патології [6, 112]. Відомо, що кожен запальний процес починається з нейтрофільної реакції в спинномозковій рідині, яка при вірусних НІ триває не більше від 1-2 діб. При повторному дослідженні СМР вже через 1-2 доби лімфоцити складають більше як 90% [11, 77, 220, 260]. При залученні до процесу речовини головного мозку (герпетичний, коровий, краснушний та інші енцефаліти, гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), туберкульоз ЦНС) можливий більш тривалий нейтрофільний (до 60-80%) плеоцитоз. Правильна інтерпретація лікворологічних показників можлива лише при аналізі їх в динаміці. Повторні ЛП дозволяють вчасно визначити конверсію

клітинних і біохімічних показників СМР. Однак, як показав наш досвід роботи, повторні ЛП у перші 10 діб перебування пацієнтів в стаціонарі виконують не більше як у 10-15% випадків, що призводить до діагностичних і терапевтичних помилок, особливо у хворих з вірусно-бактеріальною мікст-інфекцією [324].

Основним методом встановлення етіології менінгіту, особливо бактеріального, є виділення культури збудника із СМР і крові з визначенням її чутливості до антимікробних препаратів [158, 190, 257, 292]. Але результати бактеріологічного дослідження багато в чому визначаються правильністю забору матеріалу, дотриманням правил його транспортування, якості поживних середовищ і кваліфікацією лікаря-бактеріолога. Частота позитивних результатів у різних стаціонарах варіює від 10 до 40%, за нашими даними – 48% [12, 64, 108, 172]. Така низька частота виявлення та ідентифікації бактерій при первинному дослідженні є і наслідком призначення антибактеріальних препаратів широкого спектра дії до проведення ЛП, що особливо значимо для пацієнтів з ТБМЕ. При МІ розшифрування діагнозу ускладнюється через пригнічення росту одних мікроорганізмів іншими або простої відсутності настороженості лікарів щодо такої патології, неправильного забору або добору тестів, відсутність обстеження в динаміці [6, 113, 257]. Крім того, у пацієнтів з ТБМЕ спостерігається досить низька інформативність простих бактеріологічних і бактеріоскопічних методів (до 35%) [155, 218], у даних випадках потрібні усі клініко-лабораторні та терапевтичні тести.

При вірусних інфекціях «золотим стандартом» раніше вважали виділення вірусу з тканини мозку, СМР, з культивуванням на курячих ембріонах, культурі клітин (частота виділення вірусу HSV із спинномозкової рідини 4%), але даний метод трудомісткий, доступний тільки великим науковим установам і дорогий. Нині поширення набули інші тести [12, 159, 191, 258].

Прямі методи діагностики: (2-24 годин)

– виділення специфічних антигенів методом флуоресцентних антитіл.

Умова: достатня кількість інфікованих клітин; незначна контамінація мікроорганізмами;

– виявлення вірусних частинок при електронній мікроскопії в біоптаті

Умова: концентрація 10^6 частинок в 1 мл.;

– виявлення різних внутрішньоклітинних включень.

2. Молекулярно-генетичні методи (ПЛР) [108, 134, 160, 308]. Труднощі і помилки: вибір середовища для дослідження (СМР, кров, слина). Як і раніше, багато фахівців у пацієнтів із ЗЗНС орієнтуються тільки на дослідження крові і слини. Однак, навіть проводячи аналіз СМР методом ПЛР на наявність патогенів, необхідно враховувати, що даний метод найбільш інформативний на першому тижні хвороби (при гострому перебігу) [134, 263, 308]. При персистуючій інфекції з розвитком хронічного, повільного перебігу хвороби ПЛР може бути малоінформативна. Крім того, ПЛР ННВ6, ННВ7, ННВ8 не завжди специфічні, тому що ДНК вірусів може визначатися у хворих і без неврологічних порушень. При латентній інфекції, викликаній ННВ6, вірусна ДНК виявляється при ПЛР в низькій концентрації тільки в лейкоцитах (1 копія в 104 лейкоцитів) [64, 279]. У пацієнтів з нормальним рівнем клітин в спинномозковій рідині і наявністю хромосомної інтеграції ДНК вірусів виявляється в 0,3-1% випадків [173, 279]. У пацієнтів з позитивним результатом ПЛР ймовірність встановлення точного діагнозу вірусної інфекції ЦНС у 88 разів вище, ніж у пацієнтів з негативним результатом тесту. Негативний результат ПЛР не дозволяє з повною впевненістю встановити діагноз (ймовірність точного діагнозу при вірусної інфекції ЦНС дорівнює 0,1 в таких випадках) [191, 279]. Необхідно зазначити, що негативний результат цього тестування може бути невірним, якщо воно проводиться в перші три дні захворювання або протягом 10 днів і більше з моменту появи симптомів [173]. В цілому ПЛР призначається в таких випадках: коли дослідження під мікроскопом, посів або серологія не дали точних результатів; коли посів не дає очікуваного результату,

незважаючи на клінічну картину інфекційного МЕ; пацієнтам з імунodefіцитом [108, 191, 236].

3. ІФА. Визначення специфічних антитіл класу IgG, IgM, IgA та їх авідності до різних патогенів [109, 328]. На даний час це найбільш поширений метод дослідження. Але потрібно чітко враховувати тимчасові параметри обстеження, вибір біологічного середовища і можливість розвитку перехресних реакцій за наявності різних патогенів [173, 218]. В основі серологічної ліквородіагностики лежить детекція імунної відповіді в забар'єрному просторі ЦНС [174, 236, 263, 284].

Доведено, що специфічні антитіла класу IgG в спинномозковій рідині починають напрацьовуватися через 10 днів від початку захворювання, а IgM у діагностичних концентраціях виробляються тільки у 30% хворих [64, 281, 284, 306]. Труднощі інтерпретації результатів даних тестів та їх суперечливість обумовлена можливістю подвійного походження досліджуваних антитіл. Діагностичну значимість мають тільки імуноглобуліни, синтезовані інтратекально плазматичними клітинами периваскулярних запальних інфільтратів в ЦНС [109, 281, 296]. Однак теоретично існує ймовірність того, що імуноглобуліни, які містяться у СМР, потрапляють з системного кровотоку, і тільки імітують інтратекальну імунну відповідь. Це може бути наслідком високого рівня антитіл у крові та/або так званої «дисфункції гематоенцефалічного/гематолікворного бар'єру (ГЕБ/ГЛБ)» (порушення цілісності ГЕБ/ГЛБ та/або розлади циркуляції СМР) [309, 317]. Для оцінки проникності ГЕБ важливе значення надають дослідженню рівня альбуміну і IgG в сироватці крові та СМР. Основну масу загального лікворного білка становить альбумін. Лікворний альбумін продукується винятково з альбуміну плазми крові. Альбумін вважають найважливішим маркером порушення функції ГЕБ, і розглядають як неспецифічну ознаку патології. У нормальному лікворі вміст альбуміну варіює від 0,07 до 0,36 г/л і вище [310]. Майже будь-яке порушення ГЕБ веде до збільшення абсолютної концентрації альбуміну в СМР і збільшення

відношення концентрації альбуміну ліквору до альбуміну сироватки [64]. Приблизно половина тканини мозку, особливо кора, не контактує з ліквором, тому патологія цих областей не відображається на складі СМЖ [218]. Доведено, що відношення концентрації альбуміну ліквору до концентрації альбуміну сироватки крові до 10×10^3 реєструється при РС, хронічному ВІЛ-асоційованому енцефаліті, алкогольній полінейропатії, БАС [318]. Відношення до 20×10^3 характерно для вірусного менінгіту, опортуністичного МЕ, діабетичної полінейропатії, інфаркту мозку, кортикальної атрофії, а більше від 20×10^3 відзначається при ТБМЕ, полірадикулоневриті Гієна-Барре, менінгополіневриті [64, 105, 247]. Коефіцієнт концентрації альбуміну в СМР/сироватці крові коригується залежно від концентрації альбуміну в плазмі, а також є невід'ємною частиною формули інтратекального синтезу імуноглобуліну [254, 286, 291]. Незалежно від застосовуваного методу дослідження коефіцієнт альбуміну (Q_{alb}) використовується як вихідна величина в різних лабораторіях [281, 297, 312]. Проте не існує переконливих даних про ефективність показника Q_{alb} порівняно із загальним вмістом білка при визначенні функціонування ГЕБ у великих груп пацієнтів. Існують симптоми I класу, які підтверджують, що збільшення Q_{alb} і загального вмісту білка в СМР супроводжують бактеріальний, криптококовий і ТБМЕ, а також лептоменінгіальні метастази [64]. Так як встановлення Q_{alb} або рівня білка не є специфічним аналізом тільки для дослідження СМР, зіставлення цих даних з іншими показниками підвищує специфічність діагностики, як, наприклад, білково-клітинна дисоціація при синдромі Гієна-Барре [247]. Нормальний вміст загального білка в лікворі ще не свідчить про відсутність патології в ЦНС. На її органічне ураження вказує зміна співвідношень білкових фракцій, яка визначається за допомогою електрофорезу [128, 338]. Інтратекальний синтез IgG спостерігається при багатьох, але, в основному, запальних захворюваннях ЦНС [268, 306, 310]. Між Q_{alb} і коефіцієнтом вмісту IgG в сироватці і СМР існує тісний взаємозв'язок, що дозволяє обчислити індекс

IgG (Q_{IgG}/Q_{alb}). Гіперболічна формула Райбера і розширені індекси імуноглобуліну Ohman's базуються на демонстрації нелінійних відношень між коефіцієнтом Q_{alb} і коефіцієнтами концентрації IgA, IgG і IgM в сироватці та лікворі [271, 281, 311, 317]. Для точного виявлення інтратекального синтезу IgG найбільш показовими є олігоклональні сполуки IgG [270-271, 312, 337]. Такі показники, як індекс IgG і нелінійні формули, дають менш точний результат. Однак технічно виявлення олігоклональних сполук є більш складним аналізом, ніж кількісні методи [246]. Тому рекомендується не проводити таке дослідження у пацієнтів з підозрою на розсіяний склероз (РС) і з індексом IgG вище від 1,1 [297]. Досвід показує, що майже у 100% таких пацієнтів інтратекально синтезуються олігоклональні сполуки IgG, але найвищі значення даних антитіл реєструються у пацієнтів з РС [52, 130, 246, 259, 291, 298]. Також, олігоклональні IgG можуть бути виявлені при різних органічних ураженнях мозку, а близько 5-8% хворих з достовірним РС не мають олігоклональних груп IgG в СМР [132, 254, 269, 301]. Найбільш інформативним визнано показник вмісту вільних легких ланцюгів імуноглобулінів капа-ланцюгів. Концентрація капа-ланцюгів корелює зі ступенем активності патологічного процесу [262].

При ЗЗНС виявлення специфічних антигенів або антитіл залежить від клінічної картини і результатів аналізів СМР [128, 283]. Нижче наведена формула розрахунку відносного інтратекального синтезу специфічних антитіл в СМР (індекс антитіл, IA) [271, 283, 337]:

Рівень антитіл = концентрація антитіл в СМР / концентрація антитіл в сироватці.

Рівень IgG = концентрація IgG в СМР / концентрація IgG в сироватці;

IA = рівень антитіл / рівень IgG (позитивний: > 1,5).

У пацієнтів із захворюваннями, пов'язаними з інтратекальним запаленням (наприклад, інфекції ЦНС), також може спостерігатися інтратекальний синтез IgA і IgM, як показують нелінійні формули

(гіперболічна формула Райбер або розширені індекси) [271, 283, 288]. Застосування цих нелінійних формул більш бажано, ніж розгляд лінійних індексів IgA і IgM. Але у пацієнтів з демієлінізуючими захворюваннями можуть зустрічатися помилково позитивні тести на нейроінфекції певних груп, так звана MRZ-реакція наявності інtrateкального синтезу IgG до вірусів кору, краснухи, VZV або HSV. Вважається, що дана реакція у 94% випадків патогномонічна для пацієнтів з РС [52, 254, 301, 333]. Але за даними інших авторів, така реакція може бути пов'язана і з справжнім синтезом інtrateкальних антитіл до вказаних вірусів, при інфекційно-опосередкованому РС [254, 255, 288]. Через суперечливість багатьох питань деякі клініки відмовляються від визначення інtrateкального синтезу антитіл [255, 259, 267, 333]. У зв'язку з цим етіологічне уточнення природи при бактеріальних і вірусних інфекціях у пацієнтів з ЗЗНС викликає значні труднощі і має ґрунтуватися на сукупності і послідовності проведення зазначених досліджень, перелік яких індивідуально для кожного хворого встановлює лікар [270].

Таким чином, і застосування ІФА з метою встановлення етіології ЗЗНС не завжди може дати однозначні відповіді, особливо у пацієнтів з МІ, ТБ НС, поєднаною патологією (онкологія і інфекція, РС і інфекція).

Одним із провідних механізмів розвитку ЗЗНС, є дисбаланс системного і місцевого імунітету, де особливе місце відводиться цитокінам. Цитокіни синтезуються клітинами імунної системи, у тому числі резидентними клітинами ЦНС (мікроглія, астроцити), у відповідь на активацію патоген-розпізнавальних (T_H1-подібних та інших) рецепторів [2, 5, 56, 135]. Сукупність цитокінів імунної системи утворює «каскад цитокінів». Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів «першої хвилі» – ФНП, ІЛ-1 і ІЛ-6, які індують біосинтез центрального регуляторного цитокіну ІЛ-2, а також ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІФН- γ тощо [3, 78, 192]. У свою чергу цитокіни «другої хвилі» впливають на біосинтез ранніх цитокінів. Такий принцип дії дозволяє не тільки регулювати імунну відповідь, а й

ампліфікувати її, залучаючи до реакції все зростаюче число клітин [5, 193]. У літературі представлені дані про вміст про- і протизапальних цитокінів у пацієнтів з гострими гнійними і серозними МЕ неспецифічної бактеріальної, ГВ, ентеровірусної етіології. Дані дослідження найбільш повно були проведені у дітей [53]. Встановлено, що при гострих гнійних МЕ спостерігається синтез прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин, IL-1 β , IL-6, IL-8 і IL-10) не тільки в сироватці крові, а й в СМР у концентраціях, що перевищують норму в сотні й більше разів [2, 3, 40, 53, 135]. Такий високий локальний рівень прозапальних цитокінів в гострий період відіграє захисну роль і забезпечує доставку в осередок інфекції ефektorних клітин, індукує запуск антигенної імунної відповіді. В цілому вміст цитокінів в СМР у 3,5 рази перевищував концентрацію даних сполук в сироватці крові [57].

Дослідження так само показали, що у пацієнтів з серозними МЕ концентрація прозапальних цитокінів в СМР нижче ніж при гнійних, відрізняється також і їх спектр. Так, при МЕ ентеровірусної (ЕCHO 30) і паротитної етіології, автори [78] виявили накопичення IL-8 в спинномозковій рідині. Високий рівень IL-6 був в СМР пацієнтів з ентеровірусним менінгітом, але зростання IL-1 β зафіксоване тільки в СМР пацієнтів з паротитним менінгітом. У пацієнтів з ГВІ відмічено підвищення рівня IL-1 β , IL-6, INF- γ [2, 3]. Зіставлення концентрацій цитокінів у СМР і крові з підрахунком індексу СМР/кров дозволило припустити, що при вірусних НІ основним цитокіном інтратекального відповіді є IL-6 [2, 40, 53, 320]. Помітне також зростання інтратекальних концентрацій IL-4 і інверсія індексу IFN γ /IL-4, що відображає відмінності балансу Th1/Th2-відповідей на системному та локальному рівнях. При бактеріальних гнійних МЕ важливими цитокінами локальної відповіді, ймовірно, служать IL-6 і IL-10, поряд з помірною відповіддю IFN γ і IL-4.

На думку авторів, головною відмінністю системної відповіді цитокінів у пацієнтів з вірусними НІ є виражена продукція IFN γ – ключового фактора вродженого та адаптивного імунітету при вірусних і бактеріальних інфекціях

[5, 53, 57, 135]. Адекватну системну відповідь $IFN\gamma$ поєднується з обмеженою міграцією лейкоцитів до ЦНС без зниження частоти клітин основних субпопуляцій лімфоцитів (за винятком $CD25+$ та НК-клітин) і вираженою інтратекальною продукцією $IL-6$. Відомий зв'язок між $IFN\gamma$ і $IL-6$ у противірусній відповіді клітин мозку [2, 3, 192, 320]. Продукція $IL-6$ астроцитами, стимульованими через TLR3, значно посилюється під впливом $IFN\gamma$ [40]. Ймовірно, інші цитокіни вродженого імунітету ($IL-8$, $IL-10$, $IFN\alpha$) в достатній кількості надходять із системного кровотоку через активований ГЕБ, забезпечуючи противірусний захист ЦНС.

У той же час при бактеріальних гнійних МЕ відсутність системної відповіді $IFN\gamma$ як головного чинника активації макрофагів супроводжується значними змінами імунного статусу: зниженням в крові числа $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$ Т-клітин, НК, $CD25+$ і $CD95+$ клітин при зростанні пулу В-клітин в крові і ЦСР поряд з інтратекальною продукцією цитокінів $IL-6$, $IL-10$, $IFN\gamma$ і $IL-4$ [40, 57, 320]. Мабуть, усі ці параметри відображають неефективність системного імунного захисту в цілому і відповідають набагато більш важкому перебігу бактеріальних гнійних МЕ порівняно з вірусними МЕ. Як було зазначено раніше, при гострій НІ локальний синтез прозапальних цитокінів у СМР є захисним механізмом для пригнічення інфекції [58, 193]. Конверсія цитокінового профілю з поступовим перемиканням прозапальних цитокінів на протизапальні відповідає сприятливому перебігу хвороби. У випадках затяжного, ускладненого перебігу НІ конверсії цитокінів не відбувається [40, 78, 320]. Тривале збереження підвищених рівнів прозапальних цитокінів у СМР веде до пошкодження тканин НС, підтримує хронічний запальний процес і має несприятливе патогенетичне і прогностичне значення. Отже, доречно проводити контроль даних сполук в динаміці, не тільки при гострих НІ, а й у випадках хронічного рецидивного перебігу хвороби. Якщо при гострих бактеріальних, вірусних МЕ дані про вміст і спектр цитокінів у СМР і крові представлені, то при інших клінічних

формах, таких як АЕ, РЕМ, МоІ- і МІ такі дані відсутні, це дає підставу для більш глибокого вивчення даного питання.

У патогенезі багатьох ЗЗНС велику роль відіграють аутоімунні реакції, причому вони можуть розвиватися як при гострому процесі [4, 28, 39, 135, 250], так і при хронічному (повільному) [130, 153, 156, 278]. Етіологічну роль в аутоімунних реакціях можуть грати різні мікроорганізми. Проникнення збудника або його антигенів до ЦНС викликає природжену імунну відповідь периваскулярних макрофагів, мікроглії та астроцитів. Антигенспецифічні Т- і В-лімфоцити формуються на периферії в ході системної адаптивної імунної відповіді і рекрутуються до ЦНС через стимульований епітелій ГЕБ [4, 273, 276, 277].

Протягом двох останніх десятиліть розширюється уявлення про важливу роль Т-лімфоцитів в імунологічному контролі ЦНС не лише в умовах запалення, але і в нормальних фізіологічних умовах [28, 156, 332]. При взаємодії збудника з найважливішими компонентами нервової тканини може відбуватися вироблення специфічних антитіл на епітоп вірусу або бактерії, що має молекулярну мімікрію з пептидом глікопротеїном олігодендроцитів [4, 250, 275, 286]. Також безпосередніми мішенями для аутоантитіл можуть бути компоненти мієліну: короткі пептиди основного білка мієліну, протеоліпіди і глікопротеїн мієліну [214, 278, 329], різні нейроспецифічні білки і ферменти.

Останніми роками досліджено більш ніж 60 різноманітних нейроспецифічних білків ЦНС. Одними з найбільш вивчених нейроспецифічних білків і сполук є ОБМ, протеїну S-100, NSE [52, 94, 131, 255, 327]. Основний білок мієліну (ОсБМ) є провідним компонентом мієліну ЦНС, що синтезується олігодендроцитами і шваннівськими клітинами. Антитіла до ОБМ можуть служити унікальними маркерами аутоімунного процесу демієлінізації НС, і рівень антитіл до ОсБМ може бути чутливим індикатором вираженості та активності патологічного процесу. Загальний антиген мієліну (ЗАМ) – маркер стану білої речовини ЦНС [39, 274, 329]. Нейроспецифічна

енолаза (NSE) – є також маркером, що відноситься до внутрішньоклітинних ферментів ЦНС, і це дозволяє використовувати NSE для визначення пошкоджень головного мозку. Нейрональний маркер NSE у високих концентраціях знаходиться в сірій речовині головного мозку, в нижчих – в білій речовині. NSE може підвищуватися при різних неврологічних (епілепсія, субарахноїдальний крововилив, інсульт), інфекційних, онкологічних процесах [28, 94, 183, 273].

S-100 є специфічним білком астроцитарної глії, здатним зв'язувати кальцій. Сімейство білків S-100 складається з 18 тканеспецифічних мономерів. Два з мономерів: α і β , утворюють гомо- і гетеродімери, присутні у високій концентрації в клітинах нервової системи. S-100B ($\beta\beta$; 10-12 кДа) є специфічним для тканини мозку, відіграє важливу роль у регуляції фосфорилування протеїнкіназою-C рiст-асоційованого протеїну 43, який, у свою чергу, бере активну участь в аксональному зростанні, синаптогенезі, синаптичному ремоделюванні і довгостроковій потенціації. S-100 B активно взаємодіє і стабілізує тубуло-асоційовані білки, такі як тау і мікротубул-асоційований протеїн-2 [94, 309].

Доведено, що антитіла з нейроспецифічним з'єднанням можуть підвищуватися при різних станах (ЧМТ, оперативні втручання на головному мозку, ГПМК, демієлінізуючі захворювання, гострі та хронічні нейроінфекції), але динаміка зміни даних сполук при кожному захворюванні своя, що можна використовувати не тільки як диференційно-діагностичний, але і як прогностичний критерій [4, 39, 52, 129, 132, 275]. Описів динаміки зазначених аутоантитіл при МІ пацієнтів із ЗЗНС, як у гострий період хвороби, так і в період спостереження у доступній літературі ми не знайшли. Дослідження рівня антитіл до даних сполук може слугувати додатковим критерієм вираженості та спрямованості аутоімунних процесів у НС [277, 286], оцінки ефективності терапії, необхідності проведення повторних курсів лікування. У зв'язку з цим дослідження, проведені в цьому напрямі, мають науковий і практичний інтерес.

1.3 Особливості терапії пацієнтів з маркерами мікст-інфекції із запальними захворюваннями нервової системи

МІ, порівняно з моноінфекціями, не тільки складніше діагностувати, але й лікувати [41, 81, 161, 272]. Дійсно, виявлення збудників інфекцій методом ПЛР, бактеріологічного посіву, не дає нам стовідсоткової вказівки на конкретний лікарський препарат, а тим більше на їх певну комбінацію [7, 23, 42, 65, 229]. Вважається, що етіотропне лікування можна починати тільки після отримання результатів лабораторного обстеження. Однак, результати досліджень біологічних середовищ можуть бути відомі через декілька днів, а при дослідженні на МБТ – через 28-45 днів, до того ж спектр досліджуваних етіопатогенів в Україні досить обмежений. Тому лікування найчастіше починається з емпіричного вибору антибактеріальних, протівірусних препаратів або їх комбінації, т. зв. «стартової терапії» [23, 65, 133, 256]. Стартова терапія відіграє важливу роль у блокуванні інфекційного процесу протягом перших 3-5 діб стаціонарного лікування, особливо у важких, прогностично несприятливих випадках. Якщо для МоІ існують зразкові схеми стартової терапії, то для МІ такі схеми ще не розроблені і не апробовані [69, 81, 162, 207, 229, 256].

На нашу думку, основою терапії ЗЗНС є первинна стабілізація вітальних функцій організму і створення умов для адекватної фармакокінетики етіотропних препаратів, що досягається адекватною інфузійною терапією і призначенням реокоректорів [24, 61, 71, 95, 96].

Залежно від етіології призначаються антибактеріальні, антифунгальні або протівірусні препарати [22, 60, 98, 208, 320]. У випадках МІ необхідно чітко визначити, за рахунок якої інфекції мають місце максимальні ризики для життя або яка інфекція протікає більш гостро, і, відповідно, призначати спочатку терапію на цей патоген [61, 200]. Якщо збудники клінічно потенціюють один одного, обтяжують перебіг хвороби та стану пацієнта, необхідно призначати одночасно кілька етіотропних препаратів, але під контролем лабораторних показників і переносимості [38, 65, 69].

Важливим елементом проведеної антибактеріальної терапії є максимально швидка оцінка її ефективності. Актуальними стають проблеми резистентності збудників (5-6%) і відсутність ефекту при лікуванні препаратами, до яких даний штам збудника чутливий. Цей феномен ми спостерігали в різних групах хворих з частотою від 15 до 30%. Причини різноманітні: недостатній пасаж препарату через ГЕБ, наявність зон біонедосяжності збудника, недостатня доза або низька якість препарату, невідповідність даних про чутливість збудника *in vitro* та *in vivo* [7, 23, 36, 163, 319]. Подібні ситуації спостерігаються і при призначенні противірусних препаратів [60, 201, 203]. Останніми роками збільшилася кількість публікацій, присвячених питанням резистентності вірусів, крім того, на відміну від антибактеріальних препаратів, спектр противірусних вельми обмежений [36, 47, 49].

Несприятливі наслідки системної дії препаратів, з одного боку, дорожнеча і токсичність багатьох сучасних етіопатогенетичних препаратів, з іншого, обумовлюють доцільність пошуку нових методів терапії хворих з ЗЗНС, їх оптимальних комбінацій, які б здійснювали на організм синергічний вплив, але, у той же час, не перевантажували б його великою кількістю компонентів [7, 36, 199, 202, 204]. Метою більшості препаратів, що застосовуються для лікування хворих з ЗЗНС, є, в першу чергу, вплив на патологічний процес в ЦНС [280]. Для досягнення необхідної терапевтичної концентрації у СМР, при традиційних шляхах введення медикаментів, вимушеним є застосування великих доз, що часто призводить до небажаних системних дій (наприклад, ГКС) і розвитку побічних явищ (передозування, медикаментозно індукованої токсемії тощо.) [25, 70, 164, 198, 203].

Раціональна схема антибіотикотерапії вірусно-бактеріальних та бактеріальних нейроінфекцій передбачає використання комбінованих шляхів введення препаратів [38, 79, 112]: 1) парентеральний-внутрішньовенний, внутрішньом'язовий-з урахуванням диференційованого проникнення препаратів через ГЕБ і створення терапевтичних концентрацій в режимі

монотерапії або комбінованої антибіотикотерапії для досягнення синергідної взаємодії [66]; 2) введення в ліквор-інтратекальний (ендолюмбальний, інтравентрикулярний, введення у дренаж, субокципітальний) з урахуванням раціонального вибору препаратів з метою досягнення синергідної взаємодії з введеними парентерально антибіотиками [7, 32, 47, 66, 123, 136].

На відміну від традиційних шляхів введення медикаментів (внутрішньом'язово, внутрішньовенно, перорально), при інтратекальному введенні препарати безпосередньо реалізують свою дію на центральну нервову систему. При цьому вони уникають обов'язкового метаболічного перетворення в інших органах і тканинах (печінці) і захисної функції ГЕБ [14-20, 66, 135, 148, 323].

На сьогоднішній день найбільш вивченим є дія місцевих і наркотичних анальгетиків при інтратекальному введенні. Ці препарати широко застосовуються для проведення спінальної анестезії при оперативних втручаннях і з метою знеболювання при церебральних формах злоякісних новоутворень [32, 63]. Існують публікації з інтратекального застосування баклофену в неврологічній практиці при церебральному паралічі, травмах головного та спинного мозку. У той же час безпеку і ефективність препаратів інших груп при інтратекальному шляху введення майже не досліджено. Частина публікацій присвячена експериментальному вивченню дії препаратів у дослідженнях на тваринах [15]. Нині дозволено інтратекальне застосування обмеженої кількості препаратів, крім анестетиків: дексаметазон, ціанкоболамін, низки антибактеріальних препаратів, цитостатиків [32, 63, 92, 180]. Наукові дослідження, які довели безпеку і ефективність цих препаратів при інтратекальному застосуванні, датуються 70-80-ми роками минулого століття [92]. З урахуванням провідних механізмів патогенезу ЗЗНС (запалення, набряк, деструкція, аутоімунні реакції) перспективним напрямком терапії МІ, на нашу думку, є інтратекальна терапія шляхом введення дексаметазону (ІТД) за спеціально розробленою нами схемою. Даний препарат сприятиме зупиненню локального запалення, стабілізувати мембрани нервових клітин, ГЕБ,

перешкоджати розвитку набряку-набухання головного мозку. ІТД паралельно з протипухлинними препаратами, анестетиками широко використовується в онкологічній, анестезіологічній практиці з метою знеболювання, переривання дислокаційного синдрому [32, 102, 316]. Розроблено та апробовано також схеми ІТД при прогресивному перебігу РС (6 введень через день у дозі 1 мг/кг маси тіла у перерахунку на преднізолон) [21].

Механізм протизапального і протинабрякового ефектів ГКТ при демієлінізуючих захворюваннях полягає в гальмівному впливі на макрофаги і поліморфноядерні лейкоцити (на їх мобілізацію, міграцію у вогнище запалення, фагоцитоз), звуженні судин і зниженні їх проникності за рахунок гальмування синтезу простагландинів. Завдяки зниженню проникності капілярного ендотелію поліпшується мікроциркуляція і зменшується ексудація лейкоцитів і тучних клітин, поліпшується провідність, ймовірно, за рахунок підвищення ефективності механізмів всмоктування натрію в демієлінізованих волокнах [21, 330]. Дослідження останніх років показали також здатність ГКТ сповільнювати формування «чорних дірок» (місця загибелі нейронів) і попереджати розвиток атрофії мозку [241]. Розроблені були також інтратекальні схеми терапії нейролейкемії (цитозар (30 мг), метотрексат (15 мг) і дексаметазон (4 мг) 1 раз на тиждень 6 разів) і метастатичних уражень головного і спинного мозку (метотрексат (2,5 мг/кг) з цитозаром (3 мг/кг) і дексаметазоном (125 мг) трикратно з інтервалом в 7 днів) [90, 102, 316]. За результатом оцінки даної терапії було встановлено, що введенням хіміопрепаратів до ліквороносного русла (інтратекально, ендоліомбально) досягається найбільш повна утилізація антибластичного агента, тоді як при іншому системному (внутрішньовенному, внутрішньом'язовому, пероральному) введенні такі фактори, як біологічний ГЕБ, високе розведення препарату у плазмі, зв'язування з білками плазми, дезактивація в печінці та інших тканинах, перешкоджають проникненню і створенню ефективної концентрації препарату в головному мозку [90, 145, 251, 302]. Підвищення доз препаратів при системному впливі обмежується

загальними токсичними реакціями. Наявність біологічного ГЕБ дозволяє уникнути попадання високих доз інтратекально введених хіміопрепаратів до кровоносного русла і зменшити тяжкість загальнотоксических ускладнень. Препарат, введений даним способом, поширюючись по СМР до зони резорбції як в силу дифузії, так і завдяки дихальним коливанням ліквору, і може проникати у віддалені ділянки новоутворення, запалення, впливаючи на зону його інфільтративного росту і перифокального набряку [90, 102, 148, 251].

При ЗЗНС локальне введення дексаметазону сприятиме швидшому відновленню структурно-функціонального стану ГЕБ, блокуванню запальних, аутоімунних реакцій, підвищить ймовірність виживання пацієнтів з важким, несприятливим перебігом хвороби [70, 241]. Доведено, що інтратекальна терапія має синергідну взаємодією з парентерально введеними препаратами [14-20, 114-115, 118, 302, 331], однак клінічна ефективність локального введення дексаметазону при ЗЗНС вірусного, бактеріального генезу, при МоІ- і МІ, його вплив на цитокіновий профіль не вивчено і не описано.

Ще однією перевагою інтратекальної терапії є можливість проведення корекції ліквородинаміки при проведенні спінальної пункції і, за необхідності, дренажу лікворного простору, наприклад, при бактеріальних (гнійних), туберкульозних МЕ [14-20, 120, 144].

У той же час інтратекальна терапія є інвазивною маніпуляцією і може супроводжуватися низкою ускладнень: уклиненням мозку, інфікування ліквору, постпункційним синдром тощо. Більшість повідомлень у науковій літературі стосується ускладнень, пов'язаних з технікою проведення маніпуляції, передозуванням анестетиків [38, 119, 143, 181], а не з безпосереднім негативним впливом терапевтичних концентрацій препаратів, які застосовували [121]. Отже, ІТД, на нашу думку, є перспективним компонентом інтенсивної терапії при ЗЗНС, що вимагає подальших досліджень. Але у зв'язку з імовірністю виникнення ускладнень вона повинна проводитися персоналом відповідної кваліфікації із суворим

дотриманням правил асептики і антисептики в умовах відділення інтенсивної терапії [14-20, 180].

Достовірне виявлення МІ вимагає призначення комплексної етіотропної терапії, яка складається найчастіше з препаратів різних фармакологічних груп, що в свою чергу підвищує ймовірність розвитку тяжких токсичних, алергічних реакцій з подальшим вимушеним скасуванням призначених препаратів [38, 54-55, 115].

З метою нівелювання небажаних явищ комплексної терапії, токсикозу, аутоімунних реакцій, рекорекції лікування доцільно доповнити еферентними методами, а саме дискретним плазмаферезом (ДПФ).

Дискретний плазмаферез (ДПФ) (грец. plasma – рідка частина крові, arphaeresis – видалення) – це спосіб гравітаційного очищення крові, за допомогою якого здійснюється видалення патологічних речовин і надлишку фізіологічних сполук з плазми [59, 82]. Ці речовини можуть бути як екзогенного (бактеріальні та рослинні токсини та отрути, алкоголь та його сурогати, наркотики), так і ендogenous походження (циркулюючі імунні комплекси, гормони, азотисті речовини). Даний метод являє собою екстракорпоральний метод терапії, який сприяє не тільки дезінтоксикаційному ефекту, але і поліпшенню фармакодинаміки, фармакокінетики лікарських засобів [27, 82, 114, 230].

Цей вид ДПФ дозволяє оновити клітинний пул в крові, поліпшити реологічні властивості крові і мікроциркуляцію, активізувати нормальні імунні реакції, усунути запалення, видалити з крові продукти розпаду збудників інфекційних захворювань, їх токсинів і токсичних продуктів метаболізму. Перевагами методу ДПФ є його доступність, простота проведення, безпечність і відсутність необхідності у дорогій апаратурі, відновлення втрат білковими препаратами [82]. Порівняно з іншими методами екстракорпоральної гемокорекції (гемосорбцією, гемодіалізом, гемофільтрацією, плазмасорбцією) ДПФ менше травмує клітини крові. При дискретному гравітаційному плазмаферезі: кров пацієнта набирають самопливом у стерильний пластиковий контейнер в обсязі 400-450 мл і

центрифугують, після поділу на компоненти плазма видаляється, а еритроцити розбавляються стерильними інфузійними розчинами і повертаються пацієнту. Цикл повторюють необхідну кількість разів до досягнення бажаного обсягу видалення об'єму циркулюючої плазми (ОЦП) [59]. Курс плазмаферезу передбачає від 2-3 до 12-13 сеансів [27, 82, 165].

Як і будь-який лікувальний вплив, ДПФ необхідно адекватно дозувати, одиницею дози в даному випадку є частка видаленої частини ОЦП. ОЦП розраховується індивідуально для кожного пацієнта за відповідними формулами або таблицями, він в основному залежить від статі, віку і маси тіла [231]. Залежно від обсягу вилученої плазми цей метод відноситься до низькооб'ємного (до 20% ОЦП). Застосування низькооб'ємного плазмаферезу в більшості випадків не вимагає заповнення втрати плазми колоїдами і альбуміном [59, 82, 152, 165].

Найбільш вивченими молекулярними механізмами лікувальної дії ДПФ є наступні.

1. Пряме видалення наступних біомолекул: а) парапротейіни (дефектні білки, які продукуються при злоякісних захворюваннях крові – мієломна хвороба, макроглобулінемія Вальденстрема та ін.); б) антитіла до власних тканин організму і ЦІК. Крім безпосереднього видалення аутоантитіл і ЦІК, позитивна дія на імунну систему полягає у вторинному зменшенні навантаження на клітини системи імунітету з наступною нормалізацією співвідношення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів і гранулоцитів, що може значною мірою загальмувати, а в окремих випадках – повністю зупинити аутоімунний процес в організмі пацієнта; в) продукти розпаду власних тканин організму (протеоліпосомі при гострому панкреатиті, міоглобін – при масивному розпаді м'язової тканини, продукти деградації фібрину при ДВЗ-синдромі); г) неспецифічні ендogenousні молекули, які посилюють тканинне пошкодження – білки гострої фази, цитокіни, медіатори запалення; д) екзотоксини, пов'язані з білками плазми (токсини блідої поганки, ботулотоксин, деякі ліки); е) продукти порушеного метаболізму (ліпопротеїни при спадкових або набутих дисліпідемія) [59, 82, 149, 215].

2. Нестачу дефіцитних факторів заміщають компонентами крові.

3. Менш значимі або вивчені механізми – взаємодія з чужорідними поверхнями контуру (з позитивним ефектом для організму), деплазмування еритроцитів (на етапі поділу крові пацієнта на плазму і клітини концентрація еритроцитів може доходити до 70-80% – при цьому відзначений позитивний ефект щодо функціонального стану еритроцитів), рекорекція (зменшення в'язкості крові); і нарешті – плацебо-ефект також може бути корисний, особливо при хронічних захворюваннях [59, 152, 196, 232].

З огляду на те, що синдром інтоксикації, імунні, аутоімунні, гемокоагуляційні порушення патогномонічні для ЗЗНС, тим більше для МІ і можуть ще посилюватися, на тлі важкої етіотропної терапії даний метод лікування патогенетично обґрунтований. Механізми дії ДПФ при ЗЗНС в основному пов'язані з видаленням або зменшенням вмісту надлишку моноклональних імуноглобулінів, антитіл і аутоантитіл, циркулюючих імунних комплексів (ЦВК), плазмових факторів, факторів взаємодії з імунними клітинами, нормалізації співвідношення CD4/CD8, ліквідації блокади макрофагів [27, 149, 176, 195, 216].

ДПФ широко застосовується в комплексній терапії при різних патологічних станах і в різних сферах медицини, в тому числі у неврології та інфектології. Однак, у доступній літературі ми не знайшли опису його ефективності, схем проведення у пацієнтів з вірусно-вірусними, вірусно-бактеріальними інфекціями, в тому числі і з протирецидивною метою.

На підставі поданого аналізу можна зробити висновок, що проблема МІ у пацієнтів із ЗЗНС актуальна, вимагає комплексного підходу у вивченні кожного типу асоціацій патогенів, клінічних та діагностичних особливостей. Терапія даних станів складна, вимагає індивідуального підходу, з аналізом усіх факторів, починаючи від особливостей етіопатогенів, стану організму і закінчуючи фінансовими можливостями пацієнта і кваліфікацією лікарів.

Наслідки й ускладнення ЗЗНС, як в гострому, так і у віддаленому періоді, на даний час нерідко несприятливі і непередбачувані [187]. Дослідники вказують, що різноманітна залишкова неврологічна симптоматика реєструється у 30-50% випадків. Однак, частота, спектр різних неврологічних ускладнень і наслідків хвороби залежно від типу інфекцій, характеру проведеної терапії не описаний. Поряд з високою летальністю (15-70%), у більшості пацієнтів з МІ спостерігається хронічний перебіг хвороби, розвиток стійкого неврологічного дефіциту, інвалідизація, порушення працездатності, що диктує необхідність розширення наших знань про причини і патогенез рецидивів, вивчення взаємозв'язку етіологічних чинників, варіантів лікування з наслідками хвороби, створення прогностичних критеріїв, розробки протирецидивної терапії та схеми диспансерного спостереження.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Матяш В.И., Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Борщев С.П. Применение фильтрационного плазмафереза при герпесвирусных нейроинфекциях // Сучасні інфекції. 2007. № 1. С. 97–103.
2. Саєнко Т.Є., Панасюк О.Л., Борщов С.П., Матяш В.І., Хмельнов Д.В. Проблеми діагностики нейроінфекцій туберкульозної етіології // Профілактична медицина. 2009. № 4 (8). С. 53–589.
3. Панасюк Е.Л., Матяш В.І., Борщев С.П., Токунова Т.Л., Саєнко Т.Е., Хмельнов Д.В. Перспективы применения экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии инфекционных болезней // Профілактична медицина. 2010. № 2 (10). С. 80–87.
4. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Микозы центральной нервной системы // Профілактична медицина. 2014. № 3–4 (21). С. 71–77
5. Yulish E., Grynevych O., Abaturov A., Matyash V., Panasyuk O., Solomakha L. FLAVOZIDUM ®: Specific antiviral effect, clinical efficacy

and safety for treating herpes simplex infection in children (systematic review) // London Review of Education and Science. 2015. No 2(18), (July–December). Volume VII. «Imperial College Press». 2015. P. 66–88 (Дисертант провела огляд літератури, підготувала роботу до друку).

6. Matyash V., Grynevych O., Panasyuk O., Solomakha L. PROTEFLAZID specific activity against Herpes virus in preclinical investigations and its efficacy/safety in clinical practice (systematic review) // Yale Review of Education and Science. 2015. Volume VI. No.1. (16), (January-June). P. 422–462.

7. Борщев С.П., Панасюк О.Л., Говорова Д.В., Матяш В.И., Сапон М.А. Інtrateкальні методи корекції лікворної гіпертензії при нейроінфекціях // Профілактична медицина. 2015. № 3–4. С. 52–59.

8. Шагінян В.Р., Фільчаков І.В., Матяш В.І., Руденко А.О., Дяченко П.А., Парфенюк Ю.В., Панасюк О.Л., Березіна Л.В. Досвід визначення інtrateкального синтезу антитіл у пацієнтів з ураженням центральної нервової системи // Інфекційні хвороби. 2017. № 3 (89). С. 24–31.

9. Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Матяш В.І., Фільчаков І.В. Помилки в діагностиці нейроінфекції туберкульозної етіології // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародної участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД», 3–4 жовтня 2013 р. Алушта, 2013. С. 270–271.

10. Панасюк О.Л. Оцінка маркерів ушкодження головного мозку при нейроінфекціях вірусної етіології // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб», жовтень 2014 р. Харків, 2014. С. 154–156.

11. Матяш В.І., Борщев С.П., Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Мостова О.П. Санація субарахноїдального простору фізіологічним розчином з декасаном при гнійних менінгоенцефалітах // Матеріали

науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 15–16 жовтня 2015 р. Київ, 2015. С. 49–50.

12. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Определение криптококкового антигена системой CALAS в динамике // Тези доповідей конгресу з міжнародною участю «Людина та ліки», 31 березня – 1 квітня 2016 р., м. Київ. 2016. С. 8.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика дослідження

Дослідження – проспективне і ретроспективне – проводилося на основі положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації і правил якісної медичної практики (ICH GCP), добровільної участі, інформування пацієнтів про характер майбутнього дослідження згідно з протоколом, затвердженим локальним біоетичним комітетом.

Робота виконувалася протягом 15 років (2002-2017 рр.) На базі відділення інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського НАМН України», при співпраці з ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П.Ромоданова НАМН України», Київським міським протитуберкульозним диспансером, Київським обласним протитуберкульозним диспансером, ДУ «Інститут отоларингології імені проф. А.С.Коломійченка НАМН України», ДП МНВО «Медбуд», клініки «Феофанія».

2.2 Критерії залучення пацієнтів до програми дослідження і вилучення з неї

Залучення пацієнтів до програми лікування та обстеження проводилося за спеціально розробленими критеріями відбору:

- 1) наявність патологічної неврологічної симптоматики, характерної для ЗЗНС (МЕ, АЕ, РЕМ, ЕМІР, ЛЕ, Е, ЕМ);
- 2) можливість одночасного обстеження сироватки крові, крові, СМР, інших біологічних середовищ на ряд патогенів;
- 3) встановлений раніше інфекційний генез патології НС (маркери реплікативної активності інфекційних агентів методами ПЛІР і / або ІФА в крові та/або СМР);
- 4) наявність змін за даними МРТ головного мозку, хребта, які могли бути характерні для ЗЗНС;

5) вік пацієнтів від 18 до 70 років;

6) добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні і виконанні всіх рекомендацій.

Критерії вилучення:

1) ВІЛ-інфекція;

2) відмова від проведення запропонованих схем лікування і обстеження.

2.3 Характеристика обстежених пацієнтів

У дисертаційній роботі представлені результати обстеження і лікування 1200 пацієнтів (840 жінок, 360 чоловіків), у віці від 18 до 70 років (середній вік $35,95 \pm 7,6$ років), які послідовно включалися в розробку протягом 15 років (2002-2017 рр.) рис. 2.1

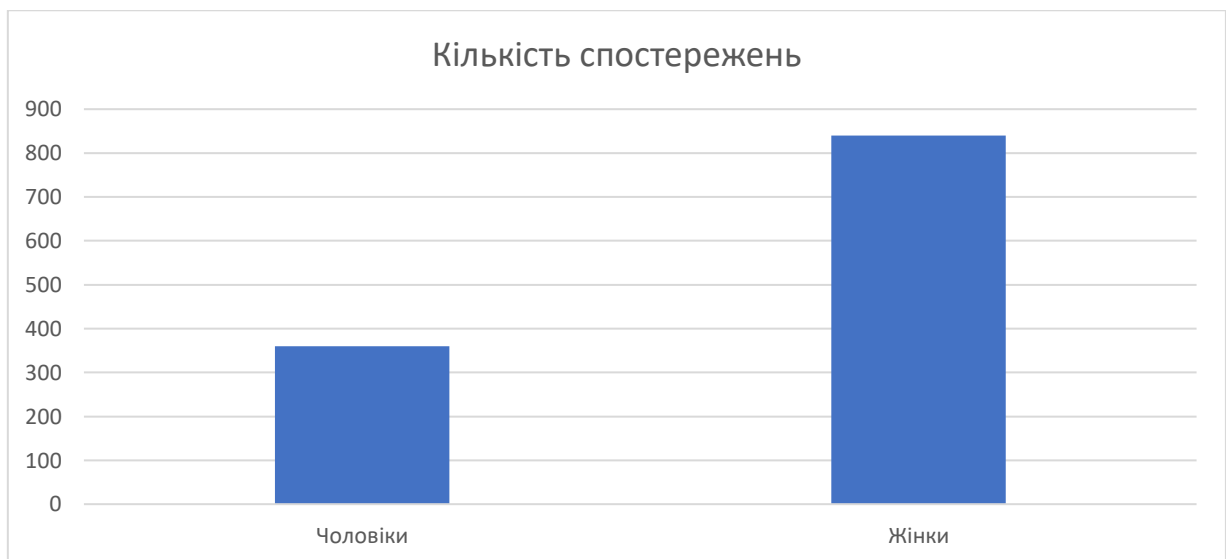


Рис. 2.1 Співвідношення чоловіків і жінок в дослідженні (в абс. числах).

У табл. 2.1 представлено розподіл пацієнтів за віком та статтю. У таблиці показано, що у віковому аспекті переважали особи зрілого віку.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за віком та статтю

Вік/стать	Чоловіки		Жінки		Усього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 20 років	31	8,61	66	7,86	97	8,08
20–29	90	25,00	224	26,67	314	26,17
30–39	113	31,39	290	34,52	403	33,58

Продовження таблиці 2.1

40–49	49	13,61	158	18,81	207	17,25
50–59	58	16,11	83	9,88	141	11,75
60–69	16	4,44	17	2,02	33	2,75
70–79	3	0,83	0	0	3	0,25
80–89	0	0	2	0,24	2	0,17
Усього	360	30,00	840	70,00	1200	100,00

У територіально-адміністративному плані пацієнти у ВІТ ІЕІХ надходили з 25 областей України. Серед обстежених 731 (60,92%) осіб проживали в містах обласного значення, з них 639 (53,25%) – у Києві, 469 були мешканцями сіл, селищ міського типу, міст районного значення.

У медичній документації пацієнтів було зазначено низку діагнозів, з якими вони раніше спостерігалися і проходили лікування: АЕ – 468 (39,00%), РЕМ – 261 (21,75%), ЕМІР – 154 (12,83%), МЕ – 107 (8,92%), Tumor cerebri – 75 (6,25%), гостре порушення мозкового кровообігу – 27 (2,25%), Е – 20 (1,67%), ЛЕ – 22 (1,83%), ЕМ – 17 (1,42%), ВСД – 10 (0,83%), ДЕП – 4 (0,33%), БАС – 10 (0,83%), С-м Гієна-Барре – 4 (0,33%), гангліоніт – 3 (0,25%), абсцес головного мозку – 4 (0,33%).

У 261 (21,75% пацієнтів) раніше виявлені різні патогени: у 220 (18,33%) випадках – один, у 41 (3,42%) – кілька. При цьому основними біологічними середовищами для первинного дослідження активності патогенів були: кров, сироватка крові (139, 11,58%), рідше – СМР (113, 9,42%), слина (0,50%). Одномоментне дослідження крові і СМР було проведено тільки 5 (0,42%) пацієнтам.

До надходження в ІЕІХ 80,33% пацієнтів раніше лікувалися в стаціонарах за місцем проживання, найчастіше у відділеннях неврологічного профілю. За результатами первинного обстеження 284 (23,67%) пацієнтам була раніше призначена протівірусна, 375 (31,25%) – антибактеріальна терапія, 522 (43,50%) – ГКС, 62 (5,17%) – імуноглобуліни. Імуномодулятори застосовувалися у 147 (12,25%) пацієнтів (у 84 випадках – ербісол, 15 – поліоксидоній, 11 – циклоферон, в інших – поєднання поліоксидонію з Лаферобіоном).

Проведену раніше в умовах стаціонару терапію 140 (14,52%) пацієнтів оцінили як неефективну, 741 (76,87%) – відзначили незначний або короткочасний ефект, 81 (8,40%) – помірний, 2 (9,21%) – хороший.

Тривалість хвороби з моменту розвитку перших симптомів до надходження у ВІТ ІЕІХ становила $Me = 2,64$ року і варіювала від декількох днів до 16 років.

Діагноз у ВІТ ІЕІХ був встановлений на підставі даних анамнезу, об'єктивного обстеження соматичного і неврологічного статусів пацієнтів, результатів ПЛР, ІФА, бактеріологічних та інструментальних методів дослідження (МРТ головного, спинного мозку, СКТ, ЕЕГ, УЗДГ). Етіологічний фактор встановлювався шляхом виявлення маркерів реплікативної активності вірусів, найпростіших, бактерій, грибів у біологічних середовищах. Клінічне формулювання діагнозу проводилося з урахуванням характеру ураження центральної і периферичної нервової системи, згідно з МКБ 10: G 04, G 05, G 09 [194].

До ВІТ ІЕІХ пацієнти поступили з діагнозами АЕ – 500 (41,67%), РЕМ – 278 (23,17%), ЕМПР – 174 (14,50%), МЕ – 129 (10,75%), Е – 63 (5,25%), ЕМ – 30 (2,50%), ЛЕ – 27 (2,25%). Ступінь важкості стану пацієнтів при надходженні оцінювали за такими критеріями: вираженість неврологічної симптоматики (півкульних і краніобазальних симптомів); рівень свідомості за шкалою Глазго; ступінь порушення вітальних функцій; соматичних порушень; характер і ступінь відхилення лабораторних показників. У 522 (43,50%) хворих було діагностовано тяжкий перебіг, у 678 (56,50%) – середнього ступеня.

Характер перебігу захворювання також визначали такі чинники, як вік хворих, тривалість, вираженість і стійкість неврологічної і соматичної симптоматики, частота рецидивів, ефективність попередніх курсів терапії. До гострого перебігу відносили випадки з тривалістю хвороби до 1 місяців, до підгострого – від 1 до 3 місяців, до хронічного – понад 3 міс. У 373 (31,08%) пацієнтів визначалося гострий перебіг, у 149 (12,42%) – підгострий, у 678 (56,50%) – хронічний.

За результатами комплексного обстеження в умовах ВІТ ІЕІХ у 308 (25,67%) пацієнтів активного інфекційного процесу виявлено не було, у 598 (49,83%) – реплікативна активність одного патогена, у 294 (24,50%) – кількох патогенів.

У 1167 (97,25%) хворих була різноманітна супутня соматична патологія. Найчастіше з боку шлунково-кишкового тракту – 980 (83,98%): хронічний холецистит, панкреатит, синдром подразненого кишківника (76,50%).

ССС – 1040 (93,40%): ВСД (93,40%), артеріальна гіпертензія (12,94%), міокардіодістофія (11,76%). – 860 (73,69%). Сечостатевої системи – 567 (48,59%): хронічний цистит (54,17%), хронічний пієлонефрит, хронічна ниркова недостатність (10,08%). Дещо рідше ендокринної – 756 (64,78%),

У 71 (5,92%) пацієнтів значилася онкопатологія: у 4 (2,35%) – пухлини внутрішніх органів (III-IV стадії), у 9 (5,29%) – первинні пухлини ЦНС, 2 (1,18%) – вторинне метастатичне ураження головного мозку з «німої пухлини», 3 (1,76%) – онкопатологія лор-органів, 8 (4,71%) – гемобластози. Усі хворі даної групи надійшли у ВІТ після курсів специфічної терапії: 12 (7,06%) осіб – після повторних курсів хіміо- і променевої терапії, 4 (2,35%) – паліативного оперативного лікування, 9 (5,29%) – паліативного оперативного лікування і хіміотерапії, 1 (0,59%) – радикального оперативного лікування. Тривалість хвороби від моменту виявлення онкопатології до надходження в ІЕІХ в середньому становила $5 \pm 2,4$ місяців.

2.4 Розподіл пацієнтів за групами. Опис схем терапії.

За результатами проведеного обстеження 1200 пацієнтів із ЗЗНС у 598 (49,83 \pm 1,44) % хворих були маркери реплікативної активності одного збудника (MoI), у 294 (24,50 \pm 1,24) % – кількох (MI), у 308 (25,67 \pm 1,26) % – маркерів інфекційного процесу виявлено не було. Порівняння даних груп дозволило виявити клінічні особливості MoI- та MI.

З метою створення ефективної та універсальної схеми терапії вивчали різноманітні поєднання застосування етіотропних препаратів (ЕТП) з

інтратекальним введенням дексаметазону (ІТД) та дискретним плазмаферезом (ДПФ).

Аналіз різних варіантів терапії був проведений серед 742 пацієнтів з вірусною інфекцією. З метою визначення особливостей та найбільш ефективної схеми терапії хворі з маркерами вірусної МоІ- як і з МІ були розділені на 4 групи. Так, 524 хворих з маркерами МоІ, залежно від схеми терапії, були розподілені на наступні групи: I – 96 (18,32%) пацієнтів, яких лікували з використанням тільки етіотропних противірусних препаратів (група порівняння) (ЕТП); II – 70 (13,36%) – ЕТП і ІТД; III – 111 (21,18%) – ЕТП і ДПФ; IV – 247 (47,14%) – ЕТП з ІТД і ДПФ. Пацієнти з маркерами МІ також були розподілені на 4 групи за такими схемами терапії: Ia – 55 (25,23%) пацієнтів ЕТП (група порівняння); IIa – 44 (20,18%) – ЕТП з ІТД; IIIa – 48 (22,02%) – ЕТП з ДПФ; IVa – 71 (32,57%) – ЕТП з ІТД і ДПФ.

Набір пацієнтів в основні групи і в групу порівняння здійснювали паралельно за принципом блокової рандомізації. Визначальним у виборі схеми терапії і призначення нуклеозидних противірусних препаратів у досліджуваних групах пацієнтів були такі критерії: 1) виявлення методом ПЛР, ІФА ДНК/РНК вірусів в спинномозковій рідині або крові; 2) гострий початок і тяжкий перебіг захворювання; 3) поширеність і глибина ураження, швидкість наростання неврологічної симптоматики (ураження кіркових, підкіркових і стовбурових структур, прогресуюче ураження периферичної нервової системи); 4) наявність загрозливих для життя ускладнень з боку НС (набряк-набухання головного мозку, бульбарний, судомний, гідроцефальний синдроми); 5) наявність, за даними МРТ, вогнищ демієлінізації або деструкції в головному або спинному мозку. Наявність першого критерію в поєднанні з будь-якими з п'яти було абсолютним показанням для включення нуклеозидних противірусних препаратів до схеми лікування.

Ацикловір («Зовіракс», «Медовір», «Герпевір») вводили внутрішньовенно крапельно з розрахунку 15-20 мг/кг маси тіла пацієнта протягом 10-14 днів, ганцикловір («Цимевен») – 10 мг/кг маси 10-14 днів. Застосовувався також

валцикловір («Валтрекс») з розрахунку 10-15 мг/кг маси пацієнта протягом 10-14 днів. Пацієнтам з Кр, К інфекцією призначався рибавірин 800 мг/добу до 21 дня.

Серед обстежених було 97 (8,08%) пацієнтів з бактеріальною інфекцією. У цих хворих досліджувались ефективність та особливості комплексної терапії (ЕТП з ІТД та ДПФ) в залежності від етіології та типу інфекції (МоІ та МІ). Для цього хворі з Бк МоІ (59 осіб) були розподілені на наступні групи: (І група – 16 (27,12%) пацієнтів з ТБ; ІІ група – 20 (33,90%) з Бк МЕ неспецифічної етіології; ІІІ група – 23 (38,98%) з Бр. Пацієнти з маркерами вірусно-бактеріальними МІ (38 осіб) були розподілені на наступні групи: Іа група – 9 (23,68%) пацієнтів з маркерами ГВТБ; Іаа група – 17 (44,74%) з ГВБк МЕ неспецифічної етіології; Іааа група – 12 (31,58%) з маркерами ГВБр.

З метою аналізу ефективності протирецидивної терапії на період диспансерного спостереження усі пацієнти були розділені на дві групи: 433 (36,08%) хворих, які проходили регулярні (2-3 рази на рік) протягом 3-5 років курси патогенетичної еферентної терапії з курсовим застосуванням ПФ (5-7 сеансів); 762 (63,50%), які не проходили патогенетичну терапію. У всіх групах порівняння в якості патогенетично-симптоматичної терапії застосовувалися судинні препарати (вінпоцетин, цитіколін, дипіридамола, лізину есцинат, тіосульфат натрію), гормони (дексаметазон), нестероїдні протизапальні (олфен), протинабрякові (сірчанокисла магnezія, реосорбілакт) антиоксидантні та вітамінні препарати, амінокислоти (глутаргін, аскорбінова кислота, тіаміну бромід, піридоксину гідрохлорид, ніотинова кислота) у терапевтичних дозах.

2.5 Інtrateкальна терапія дексаметазоном. Лікворокоригуюча терапія

Люмбальную пункцію проводили за стандартною методикою – у положенні лежачи на боці, після обробки шкіри антисептиками, місцевого знеболювання шкіри розчином 2,0% лідокаїну на рівні L_{III-IV}. Перед забором спинномозкової рідини для загальноклінічного, вірусологічного, бактеріологічного дослідження, проводили вимірювання лікворного тиску, після цього пацієнтам інtrateкально

повільно вводили дексаметазон (Dexamethasone) (дексаметазону натрію фосфат розчин для ін'єкцій 4 мг/мл, KRKA) у разовій дозі 8 мг з інтервалом 24-48 годин. Курс інтратекальної терапії дексаметазоном (ІТД) складався з 3-5 введень.

У процесі виконання маніпуляції здійснювали динамічний контроль за станом пацієнта на підставі оцінки рівня свідомості, гемодинамічних показників (пульс, АТ), насичення крові киснем за допомогою кардіомонітору пацієнта ЮМ-300, зав. № М.620.05009.0077 (свідоцтво про перевірку № 2601/1184).

Після процедури протягом 24 годин оцінювали стан пацієнта за тими ж параметрами.

Лікворокоригуючі процедури мали на меті адекватну корекцію ГГС за наступною схемою:

– при ініціальному рівні тиску СМР до 350 мм.вод.ст. проводили ЛПІ через день до моменту його нормалізації (<200 мм.вод.ст.);

– при ініціальному рівні тиску СМР вище від 350 мм.вод.ст. – проводилися щоденні ЛПІ, при неефективності проведеної терапії після третьої процедури встановлювався зовнішній люмбальний дренаж (на 7-10 днів);

– при ініціальному рівні тиску СМР вище від 600 мм.вод.ст. проводили щоденні ЛПІ. При неефективності проведеної терапії після другої маніпуляції, встановлювався зовнішній люмбальний дренаж (на 7-10 днів).

У пацієнтів з ГГС під час ЛПІ проводилося повільне порційне видалення певного обсягу ліквору (залежно від ініціального тиску), з розрахунку 10 мл на кожні 100 мм.вод.ст. перевищення тиску від верхньої межі норми (200 мм.вод.ст.).

Поряд з лікворокоригуючими маніпуляціями пацієнтам з Бк і БкГВ МЕ робили додаткову санацію спинномозкової рідини фізіологічним розчином (від 1 до 5 сеансів), за спеціально розробленою методикою [20]. На період проведення ЛПІ (на рівні L_{III-IV}) після забору матеріалу для дослідження (2-5 мл), і корекції тиску до безпечного рівня, інтратекально повільно вводився теплий (37,5-38,0С) фізіологічний розчин в обсязі 10-20 мл, в подальшому з виведенням даного обсягу суміші ліквору і фізіологічного розчину шляхом самопливу. За одну

процедуру проводили до 10-15 таких маніпуляцій (загальний обсяг використовуваного фізіологічного розчину при цьому становив 100-150 мл). Дана процедура проводилася під контролем рівня ЧСС, сатурації крові, шляхом безпосереднього моніторингу за допомогою пульсоксиметра.

2.6 Дискретний плазмаферез

Екстракорпоральна детоксикація (еферентна терапія) – цілеспрямована кількісна і якісна зміна клітинного, білкового, водно-електролітного, ферментного, газового складу крові шляхом обробки крові поза організмом. У цьому дослідженні ми застосовували дискретний малооб'ємний плазмаферез (до 20,0% ОЦП), який забезпечує детоксикуючий, рекорируючий, імуномодулюючий ефект.

Основними умовами проведення процедури у ВІТ ІЕІХ були стабільна гемодинаміка, відсутність ознак ДВС-синдрому, нормальний рівень тромбоцитів, загального білка, альбуміну.

У положенні лежачи після катетеризації центральної або периферичної вени ми проводили забір 200-300-400 мл крові в стерильні пакети для інфузійних розчинів, попередньо ввівши туди 50 мл фізіологічного розчину і 2,5 тис. одиниць гепарину. Обсяг ексфузованої крові залежав від маси тіла пацієнта (з розрахунку 2,5-5 мл/кг маси тіла). Після забору контейнер з кров'ю поміщали до центрифуги, де вона центрифугувалася протягом 10 хв. (5000 оборотів/хв). У процесі центрифугування відбувався розподіл крові на формені елементи крові і плазму крові. Формені елементи, як більш важкі з'єднання, осідали вниз і поділялися на групи (еритроцити, тромбоцити, лейкоцити), зверху розташовувалася плазма. Формені елементи поверталися пацієнтові, а плазму утилізували. За курс проводили від 5 до 7 сеансів плазмаферезу. Процедури ДПФ після забору крові й центрифугування доповнювали введенням фізіологічного розчину з патогенетичними препаратами, кристалоїдів, за необхідності – колоїдів, 20,00% альбуміну, амінокислот. Орієнтовний час проведення процедури – 1,5-2 години.

Оснащення для проведення ДПФ:

- 1) рефрижераторна центрифуга типу РС-6 або ЦЛ-4000;
- 2) полімерні контейнери типу «Гемакон-500» або чисті пакети з під фізіологічного розчину об'ємом 200 або 500 мл.;
- 3) гепарин – 1 фл.;
- 4) одноразові системи для переливання крові;
- 5) додатково для контролю за показниками гемодинаміки пусоксіметр, апарат для вимірювання артеріального тиску;
- 6) протишокові препарати (адреналін, ГКС, атропін).

Під час проведення процедури і протягом 4-6 годин після неї здійснювали динамічний контроль за станом пацієнта, гемодинамічними показниками. На наступну добу після проведення ДПФ додатково контролювали загальноклінічні, гемостазіологічні, біохімічні показники крові, загального білка.

2.7 Оцінка ефективності терапії

У дослідженні було три періоди: первісної оцінки терапії (до 1 міс. від початку лікування); наближеної оцінки терапії (до 3-6 міс. від моменту її закінчення); віддалені результати терапії (до 5 років спостереження).

Терапевтична ефективність досліджуваних схем лікування оцінювалася шляхом порівняльного аналізу динаміки регресії патологічних симптомів, частоти залишкових явищ, динаміки імунологічних показників, санації ліквору, динаміки ДНК-негативації і сероконверсії антитіл до вірусів, бактеріологічних досліджень, результатів інструментальних обстежень (МРТ).

Для більш спрощеного аналізу ефективності терапії ми створили процентну систему оцінювання. Дана система ґрунтувалася на ступені зменшення виявів патологічної неврологічної і соматичної симптоматики у пацієнтів після закінчення курсу терапії. Зникнення усіх патологічних симптомів ми оцінювали як відмінний результат, зменшення патологічних симптомів на 75% – як хороший результат, на 50% – задовільний, на 25% – незначний, а збереження усіх симптомів – як відсутність терапевтичного ефекту. Дослідження проводилося за

симптомами, частота появи яких у клінічних і терапевтичних групах перевищувала 50%, і за симптомами, які впливали на прогноз хвороби.

Після виписки зі стаціонару за пацієнтами було встановлено довгострокове спостереження за наступною схемою: протягом першого року – обстеження кожні 3 міс.; 2 рік спостереження – 1 раз на 6 міс.; потім 1 раз на рік протягом 5 років.

2.8 Методи дослідження.

Для досягнення мети і реалізації завдань дисертаційної роботи були застосовані методи клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики, а також сучасні методи статистичної обробки медичних даних.

2.8.1 Клінічний метод

Клінічне дослідження було проведено у всіх 1200 пацієнтів, безпосередньо під час вступу на стаціонарне або амбулаторне лікування, з подальшим щоденним суб'єктивним і об'єктивним моніторингом загального стану хворих, аналізом анамнезу. Клінічне спостереження тривало згодом і в період диспансерного спостереження протягом 3-5 років.

Оцінка об'єктивного статусу пацієнтів базувалася на даних:

1) терапевтичного обстеження хворого (огляд, пальпація, перкусія, аускультация по органам і системам);

2) неврологічного обстеження за стандартними методиками: ступінь неврологічного дефіциту та інвалідизації оцінювалася за шкалами функціональних систем FS і EDSS Kurtzke J. F. (1983); у пацієнтів з розсіяним склерозом діагноз встановлювався у відповідності діагностичними критеріями Poser C. M. (1983), критеріям МакДональда (2010); діагноз БАС встановлювався згідно Ель-Ескоріальським критеріям (2000); ступінь порушення свідомості за ШКГ (1974): ясне – 15 балів, оглушення – 10-14 балів, сопор – 8-9 балів, помірна кома – 6-7 балів, термінальна кома – 4-5 балів, загибель кори – 3 бали;

дослідження когнітивного стану за шкалою MMSE (Mini-mental state examination, Folstein M., 1975);

3) лабораторного загальноклінічного, біохімічного, гемостазіологічного, імунологічного обстеження крові, СМР;

4) інструментального обстеження: МРТ головного та спинного мозку; електроенцефалографія; ультразвукова доплерографія судин головного мозку; електроміографія; електрокардіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, нирок, малого тазу; серця; спіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки;

5) консультативних висновків (кардіологів, неврологів, психіатрів, ендокринологів, нейрохірургів, фтизіатрів, гінекологів).

Загальноклінічне, гемостазіологічне, біохімічне дослідження крові відбувалося при надходженні до клініки, і в динаміці з подальшим контролем кожні 7-10 днів стаціонарного лікування. Загальноклінічне дослідження СМР було проведено всім пацієнтам при надходженні до стаціонару і в динаміці.

Дослідження ЗАК, ЗАС, біохімічні дослідження крові, загальноклінічне дослідження СМР були виконані в клініко-діагностичній лабораторії ІЕІХ за стандартними методиками (свідоцтво про атестацію № ПТ-427/14 чинне до 07.12.2017 р. зав. лабораторією Карлівський А.А.).

2.8.2 Спеціальні методи дослідження

З метою встановлення етіології ЗЗНС кров та СМР тестували методом ПЛР (HSV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8, ентеровіруси, Тох. Gond, МБТ), блот аналізу (*Borrelia burgdorferi* IgG, IgM). Сироватку крові тестували методом ІФА та визначали HSV IgM; CMV IgM; EBV IgM VCA; IgM до вірусу кору; IgM до краснухи; IgG, М до вірусу кліщового енцефаліту, Тох. gond. IgG с авідністю, IgM, IgA, *Borrelia burgdorferi* IgG, IgM; *Mycoplasma hominis* IgG, IgM; *Chlamidia pneumoniae*, *trachomatis* IgG, IgM, *Trepanema pallidum* IgG, IgM. СМР тестували методом ІФА і досліджували специфічні HSV IgG; CMV IgG; EBV IgG; IgG до вірусу кору; IgG до краснухи; IgG VZV, HHV6 IgG, HHV8 IgG, Тох. gond. IgG,

Borrelia burgdorferi IgG. Дослідження СК та СМР для визначення концентрації альбуміну, загального IgG виконували методом імунотурбодиметрії на сертифікованому автоматичному біохімічному аналізаторі Cobasc311 (Roche, Швейцарія) з використанням реагентів фірми Roche. Визначення інtrateкального синтезу антитіл проведено за методикою Н. Reiber за допомогою програми на базі Excel. Наявність інtrateкального синтезу імуноглобулінів констатували, якщо фактичний коефіцієнт загального Ig даного ізо типу перевищував відповідний показник, що характеризує граничний рівень дифузії ($Q_{Ig_{total}} > Q_{lim}$). Також було розраховано індекс IgG: $індексIgG = \frac{загальний\ IgG\ у\ СМР \times сировоточний\ альбумін}{загальний\ сировоточний\ IgG \times альбумін\ у\ СМР}$. Стан ГЕБ/ГЛБ оцінювали за допомогою коефіцієнту альбуміну (Q_{alb}), що дорівнював відношенню концентрації альбуміну в СМР (мг/л) до концентрації альбуміну в СК (г/л) з урахуванням вікових норм. Ступінь дисфункції ГЕБ встановлювали на підставі критеріїв Schlier-Felgenhauer.

Додатково проводились: мікроскопія СМР, мікологічні та бактеріологічні дослідження мазків зі слизових оболонок, крові, сечі, мокротиння, калу і СМР з визначенням чутливості виділених збудників до етіотропних препаратів. Для визначення криптококкового антигену в СМР та сироватці крові застосувалась система латекс-аглотинації (CALAS[®], Італія). Забір матеріалу (біологічних середовищ) для дослідження на патогени проводився при першому зверненні до призначення етіотропної терапії, повторно – після закінчення першого курсу терапії (через 20-35 днів), з подальшим контролем кожні 2-3 місяці протягом першого року диспансерного спостереження.

Дослідження клітинного і гуморального імунітету було проведено у пацієнтів двічі: при надходженні до стаціонару і після закінчення курсу терапії. Обсяг імунологічного дослідження включав визначення абсолютного та відсоткового рівнів лімфоцитів та їх основних субпопуляцій (Т-лімфоцити (CD3+CD19-), Т-хелпери (CD3+CD4+), Т-цитотоксичні (CD3+CD8+), NK-клітини (CD3-CD16+CD56+), В-лімфоцити (CD3-CD19+) у венозній крові проводили з використанням моноклональних антитіл (Beckman Coulter, США), та

«Клоноспектр» (Росія). Функціональну активність фагоцитів периферичної крові хворих вивчали в тестах по визначенню поглинальної і метаболічної активності. Поглинальну здатність оцінювали за двома показниками: фагоцитарний індекс і фагоцитарне число. Метаболічну активність визначали в НСТ-тесті в спонтанному і стимульованому варіантах з визначенням функціонального резерву клітин. Рівень антитіл до основного білка мієліну – ОсБМ, загального антигену мієліну – ЗАМ, нейроспецифічної енолази – NSE, S-100 – нейроспецифічному білка) визначали методом ІФА за методикою Т.М. Черенько (1988) з розрахунком значення оптичної густини в лунках з досліджуваними та контрольними зразками і вираженням в умовних одиницях. Рівень ЦК визначався методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло з 3,5% розчином поліетиленгліколю. Рівень антитіл до нейроспецифічних білків досліджувався первинно при надходженні пацієнтів, по закінченню терапії, а далі в період диспансерного спостереження протягом 5 років.

Указані лабораторні дослідження виконано в клінічній лабораторії ДУ «ІЕІХ НАМНУ» за стандартними методиками (свідоцтво про атестацію № ПТ-427/17, зав. лабораторією Карловський О.А.), лабораторії «Українського лікувально-діагностичного центру» (сертифікат ISO 9001: 2008 TUV Rheinland InterCert № 7510060100), «Синево» (сертифікат ДСТУ ISO 9001-2015), «ДНК-лабораторії» (ліцензія МОЗ України АБ № 121189), «Нова діагностика» (сертифікат ISO 9001-2015; ліцензія МОЗ України № АЕ-638144), лабораторії нейробіохімії (атестат акредитації № ПТ-0355/01) (зав. лабораторією д. мед. н. Васильєва І.Г.) і у відділі нейроімунології (атестат держстандарту № ПТ-0354/01) (зав. лабораторією проф. Лисяний М.І.) ДУ «Інституту нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України» за стандартними методиками.

Дослідження концентрації цитокінів (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) у сироватці крові та СМР проведено на базі клінічної лабораторії ДУ «ІЕІХ НАМНУ» в 30 пацієнтів з АЕ та 20 – із РЕМ методом твердофазного ІФА (тристадійний «сендвіч»-метод) із використанням моно- і

поліклональних реагентів ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія). За умовну норму було прийнято рівень цитокінів (в пг/мл) тест-системи, вказаний виробником. Забір матеріалу (кров, СМР) здійснювали одночасно.

2.9 Статистичний метод

Статистична обробка даних, отриманих під час клінічних та лабораторних досліджень проводилася за допомогою комп'ютерної програми "Statistica" 6.0 (StatSoft Inc., США). Залежно від завдання дослідження і типу даних, були застосовані наступні статистичні методи: описової статистики шляхом обчислення медіан (Me), інтерквартильних інтервалів (LQ, UQ) і пропорцій; порівняння двох незалежних груп за однією ознакою за критерієм Манна-Уїтні, Колмогорова-Смирнова, Вільда-Вольфовица, χ^2 , точному критерію Фішера; порівняння двох незалежних груп за однією ознакою за критерієм Вілкоксона; порівняння трьох незалежних груп за однією кількісною ознакою методом ANOVA за Краскелом-Уолісом, медіанним критерієм, критерієм χ^2 ; порівняння трьох залежних груп за однією і більше ознаками методом ANOVA за Фрідменом, одночасний аналіз взаємозв'язку двох ознак шляхом кореляційного аналізу за Спирменом; одночасний аналіз трьох ознак і більше шляхом логістичного регресійного аналізу.

Статистично значущими вважали дані з рівнем імовірності $p < 0,05$. З метою попередження проблеми множинних порівнянь була застосована поправка Бонферроні – перерахунок рівня значущості p для множинних порівнянь. Перерахунок проводився за формулою p_0/n , де p_0/n – початково заданий рівень статистичної значущості, n – кількість парних порівнянь.

Значення коефіцієнта кореляції вимірювали в інтервалі від -1 до 1. Силу кореляції визначали залежно від значення коефіцієнта кореляції: $|r| \leq 0,25$ – слабка кореляція; $0,25 < |r| < 0,75$ – помірна кореляція; $|R| \geq 0,75$ – сильна кореляція.

РОЗДІЛ 3 ЧАСТОТА РЕЄСТРАЦІЇ І ЕТІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА МОНО- І МІКСТ-ІНФЕКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

3.1 Етіологічна структура моноінфекцій

При комплексному обстеженні 1200 пацієнтів із ЗЗНС у 598 (49,83±1,44)% хворих були виявлені маркери реплікативної активності одного збудника (МоІ), у 294 (24,50±1,24)% – декількох (МІ), у 308 (25,67±1,26)% – активного інфекційного процесу не було виявлено (рис. 3.1).

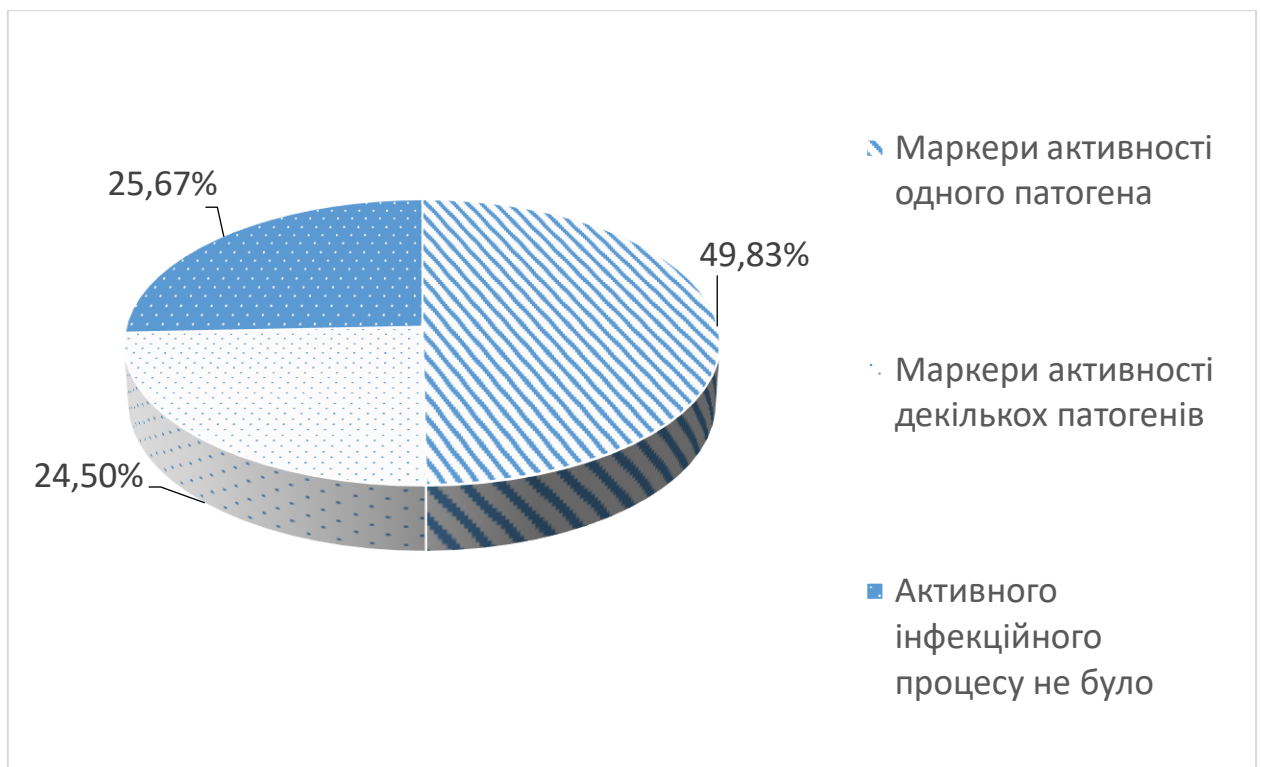


Рис. 3.1 Частота реєстрації і тип інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

В етіологічній структурі МоІ помітно значне превалювання ГВ (до 86,29%). Рідше реєструвалися бореліоз (4,01%), туберкульоз (2,68%), токсоплазмоз (0,5%), хламідіоз (0,33%), інші бактеріози (3,34%), вірусні інфекції, мікози (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Спектр виявлених патогенів у пацієнтів с моноінфекцією

Вид патогена	Кількість спостережень, n=598	
	Абс.	%
HSV	200	33,44
EBV	153	25,59
CMV	63	10,54
HHV6	70	11,71
HHV7	20	3,34
VZV	10	1,67
Toxoplasma gondii	3	0,50
Borrelia burgdorferi	24	4,01
Бактерії (стафілокок, пневмокок) (у СМР)	20	3,34
Mycobacterium tuberculosis	16	2,68
Cryptococcus neoformans (у СМР)	7	1,17
Candida albicans (у СМР)	3	0,50
Rubella	2	0,33
Morbilli	5	0,84
Chlamidia trachomatis	2	0,33

У структурі ГВІ (516 випадків) домінували домінували HSV (38,76±2,15)%, EBV (29,65±2,01)%, HHV6 (13,57±1,51)%.

З'ясовані достовірні відмінності в частоті виявлення патогенів при певних нозологічних формах (за методом ANOVA Краскелла-Уолліса $\chi^2=525,64$, $df=84$, $p=0,0001$) (Додаток А, рис.3.2).

Так, у пацієнтів з діагнозом АЕ провідними патогенами були HSV (40,15%), EBV (25,91%), CMV (11,68%), HHV6 (8,76%). При РЕМ – EBV

(38,28%), HHV6 (24,22%), HSV (21,88%), CMV (8,59%), ЕМПР – HSV (56,41%), Бр (11,54 %), ЛЕ – CMV (57,14%), EBV (28,57%), МЕ – Бк (29,85%), HSV (16,42%), Е – EBV (38,28%).

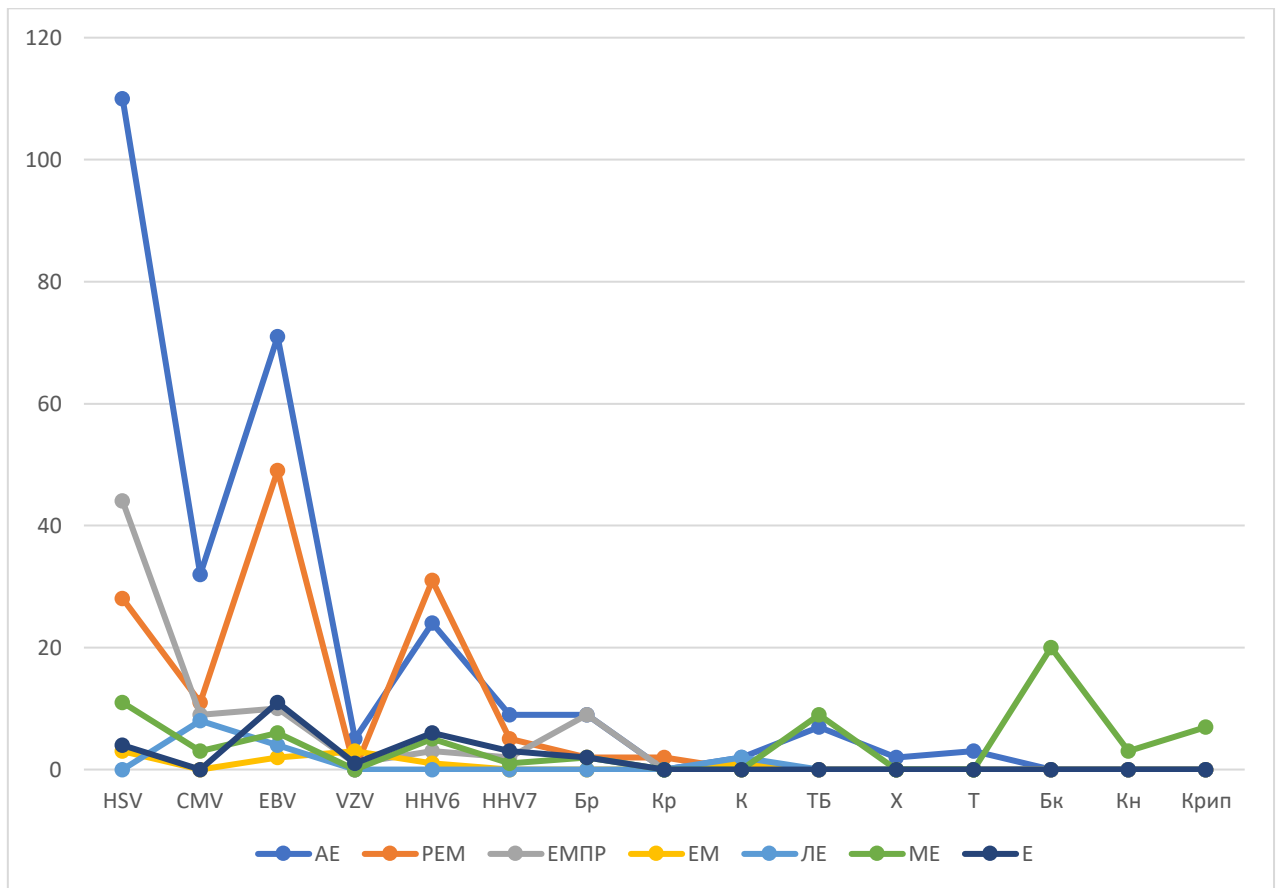


Рис. 3.2 Частота виявлення маркерів патогенів моноінфекції при певних нозологічних формах.

Знайдено також відмінності у частоті виявлення певних маркерів реплікативної активності ГВ у біологічних середовищах залежно від типу вірусу ($\chi^2=23,05$, $df=6$, $p=0,007$).

Так, при HSV і CMV інфекції у СМР частіше були визначені специфічні антитіла класу IgG і значно рідше ДНК. При EBV і HHV6 інфекції – специфічні антитіла класу IgG і ДНК даних вірусів у СМР виявлялися приблизно з однаковою частотою (табл. 3.2; рис. 3.3).

У всіх пацієнтів із ЗЗНС корової або краснушої етіології у СМР були виявлені специфічні антитіла класу IgG до даних вірусів (у 0,84%, 0,33% випадків відповідно від загального числа). У пацієнтів з токсоплазмозом, хламідіозом – у сироватці крові визначалися специфічні антитіла класу IgM

(0,50%) та IgA, бореліозу – специфічні антитіла класу IgM та/або IgG виявлені при блот аналізі (4,01% від загального числа і у 100,0% серед пацієнтів з бореліозом).

Таблиця 3.2

Частота реєстрації маркерів реплікативної активності герпесвірусів у біологічних середовищах пацієнтів з моноінфекцією

Вид патогена	Маркер реплікативної активності	Біологічне середовище			
		СМЖ		Кров, сироватка крові	
		Абс.	%	Абс.	%
HSV, n=200	IgM	-	-	33	16,50
	IgG	153	76,50	-	-
	ДНК	12	6,00	2	1,00
CMV, n=63	IgM	-	-	27	42,86
	IgG	25	39,68	-	-
	ДНК	5	7,94	6	9,52
EBV, n=153	IgM VCA	-	-	33	21,57
	IgG EBNA	43	28,10	-	-
	ДНК	41	26,28	36	23,53
HHV6, n=70	IgG	27	38,51	-	-
	ДНК	22	31,43	21	30,00
VZV, n=10	IgM	-	-	4	40,00
	IgG	6	60,00	-	-
HHV7, n=20	ДНК	9	45,00	11	55,00

Примітка: достовірність відмінності розраховувалася за методом ANOVA Краскелла-Уолліса: $\chi^2=23,05$, $df=6$, $p=0,007$

Встановлено також відмінності в спектрі етіопатогенов залежно від статі (точний критерій Пірсона $\chi^2=70,97$, $df=14$, $p=0,0001$), віку пацієнтів (за методом ANOVA Краскелла-Уолліса $\chi^2=98,03$, $df=25$, $p=0,00001$), тяжкості ($\chi^2=53,61$, $df=14$, $p=0,0001$) і характеру перебігу хвороби ($\chi^2=100,63$, $df=28$, $p=0,0001$).

У жінок достовірно частіше в якості патогенів при моноінфекції реєструвалися HHV6 (92,86%), CMV (87,30%), EBV (77,78%), HHV7

(70,00%), HSV (64,00%). У чоловіків діагностували *Borrelia burgdorferi* (62,50% від усіх випадків бореліозу).

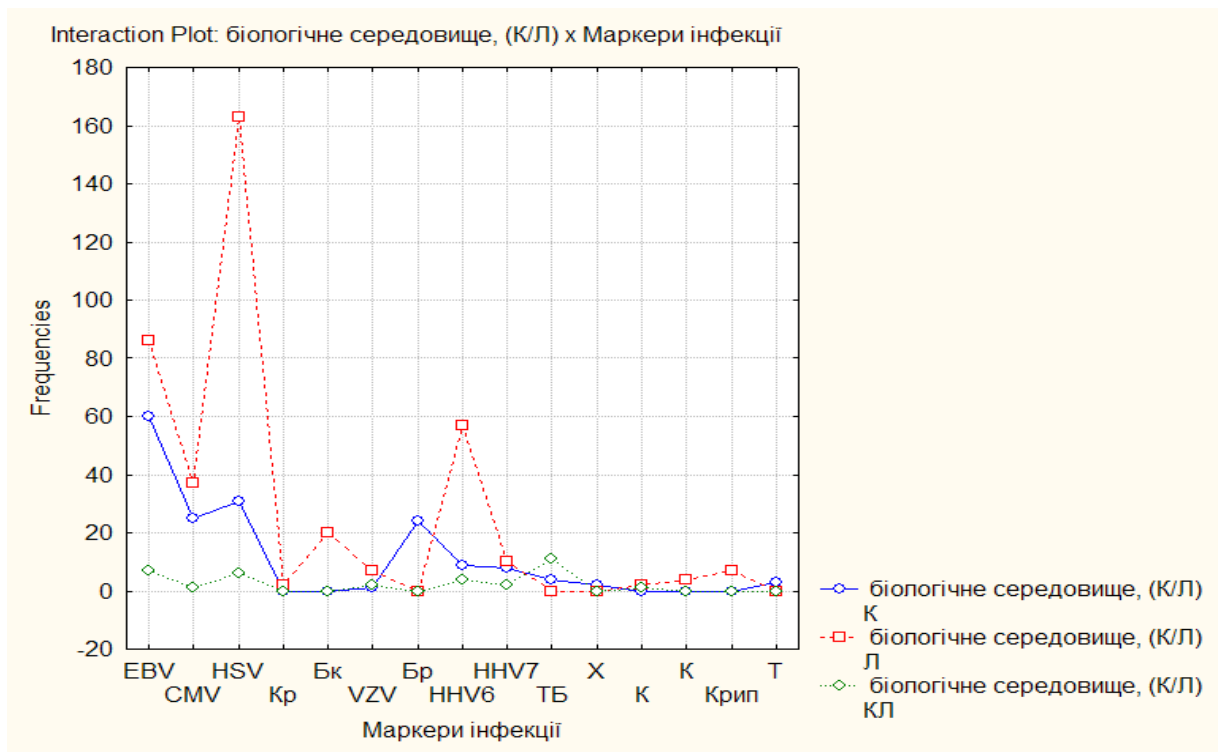


Рис. 3.3 Частота виявлення маркерів активності патогенів у різних біологічних середовищах (в абс. числах). Кров/Ліквор (СМР)

У додатку Б представлена частота реєстрації патогенів залежно від віку пацієнтів з моноінфекцією.

Як показано, віруси HSV, CMV, EBV виявляли практично в усіх вікових групах, EBV найбільш часто – в осіб 30-40 років. У пацієнтів 50-60 років вірус HSV у 50,00% випадків є основною причиною патологічних станів. Віруси HHV6, HHV7 частіше реєстрували у пацієнтів у віці 20-40 років. Вірус VZV був активним частіше в осіб старшого віку (40-50 років). Найбільше число випадків ТБ (37,50%) було виявлено у пацієнтів 60-70 років. Випадки бактеріальної НІ реєстрували в усіх вікових групах, але більш часто – в осіб 30-40 років. Подібна тенденція помічена й щодо мікозу НС.

При вивченні взаємозв'язку типу патогена і тяжкості хвороби, було зазначено, що у пацієнтів з туберкульозним, бактеріальним, грибовим

ураженням НС у всіх випадках спостерігався тяжкий перебіг хвороби (рис. 3.4). При вірусній інфекції достовірних відмінностей за кількістю тяжких і середньо тяжких випадків хвороби виявлено не було. У пацієнтів з HSV, EBV, VZV інфекцією реєструвалося як хронічний рецидивуючий, так і гострий перебіг хвороби. Для CMV інфекції, токсоплазмозу, хламідіозу було більш характерно хронічний (57,14%) і підгострий (28,57%) перебіг. Тривалість хвороби у пацієнтів з МоІ з хронічним перебігом становила $Me=2,53$ року ($LQ=1,0$, $UQ=3,0$ року).

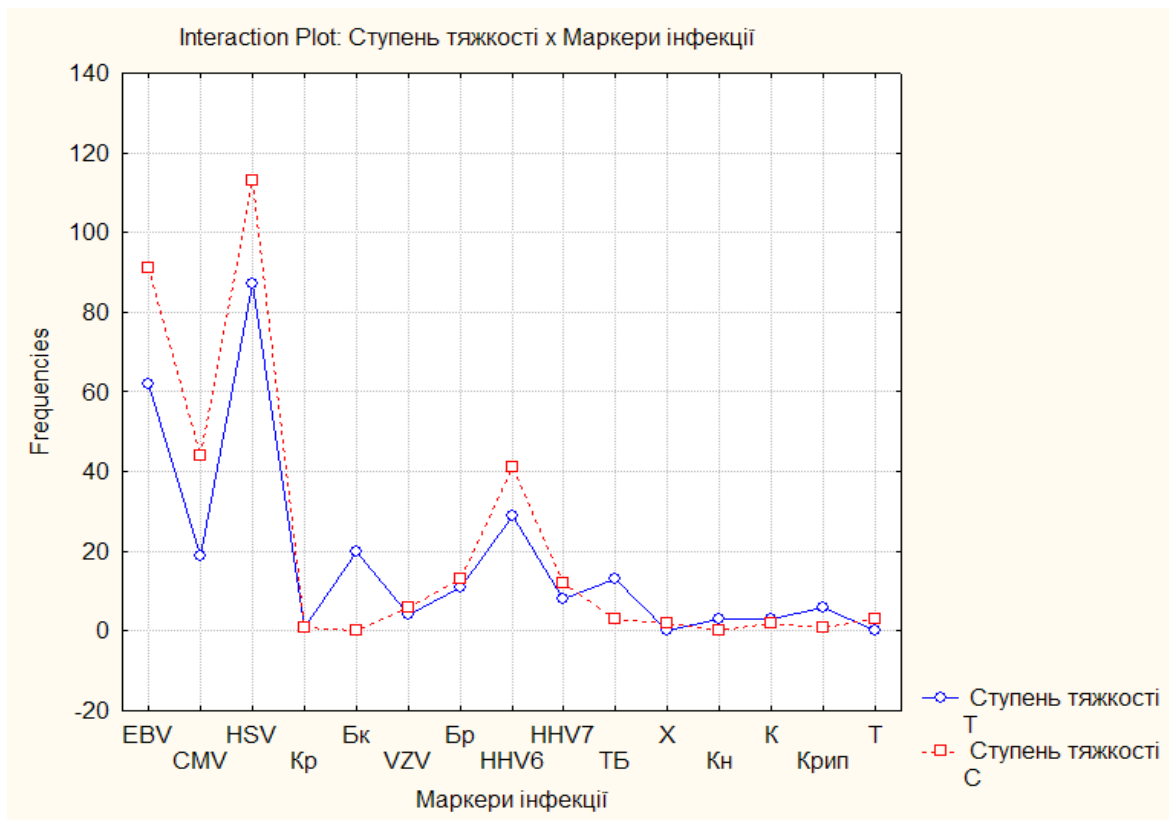


Рис. 3.4 Ступень тяжкості хвороби при різних патогенах у пацієнтів з моноінфекцією (в абс. числах). Т – тяжкий, С – середньотяжкий.

Для бактеріальної, грибкової нейроінфекції, туберкульозу – притаманний гострий перебіг хвороби. Рецидиви після проведеної раніше терапії спостерігалися частіше у пацієнтів з EBV, CMV і HHV6 інфекцією і бореліозом. За методом Спірмена також були виявлені кореляції між типом патогена і статтю ($|r|=0,31$, $p=0,001$), віком пацієнтів ($|r|=0,25$, $p=0,006$), тривалістю хвороби ($|r|=-0,29$, $p=0,01$).

3.2 Етіологічна структура мікст-інфекції

У 294 (24,50%) пацієнтів були виявлені маркери різних патогенів (МІ): вірусно-вірусні (ВВ) – у 225 (76,53%), вірусно-бактерійні (ВБ) – 37 (12,59%), вірусно-протозойні (ВП) – 12 (4,08%), вірусно-хламідійні (ВХ) – 6 (2,04%), вірусно-спірохітозні (ВС) – 7 (2,38%), вірусно-грибкові (ВГр) – 3 (1,02%), бактеріально-грибкові (БГр) – 4 (1,36%) пацієнтів (рис. 3.5).

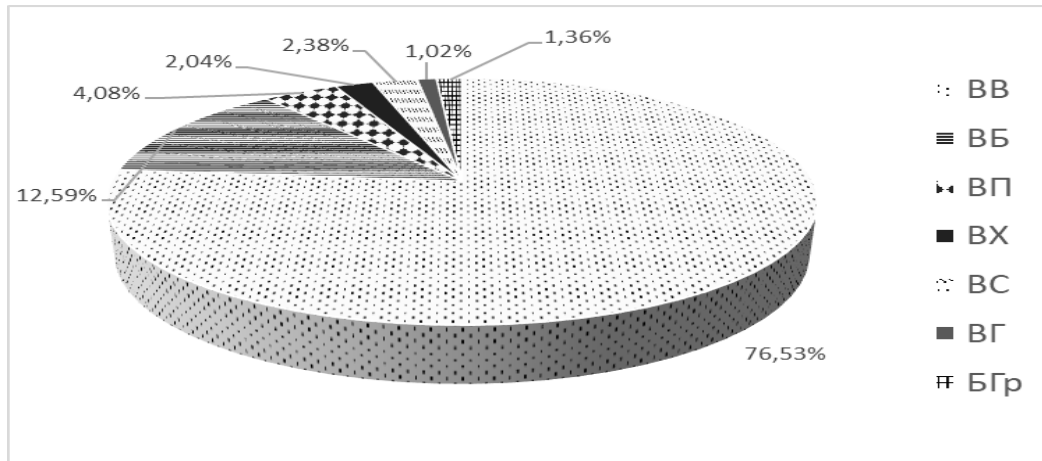


Рис. 3.5 Етіологічна структура мікст-інфекції у пацієнтів з запальними захворюваннями нервової системи.

Етіологічна структура вірусно-вірусної інфекції представлена на рис. 3.6. Серед ВВ асоціацій домінували герпесвірусні – 176 (78,22%).

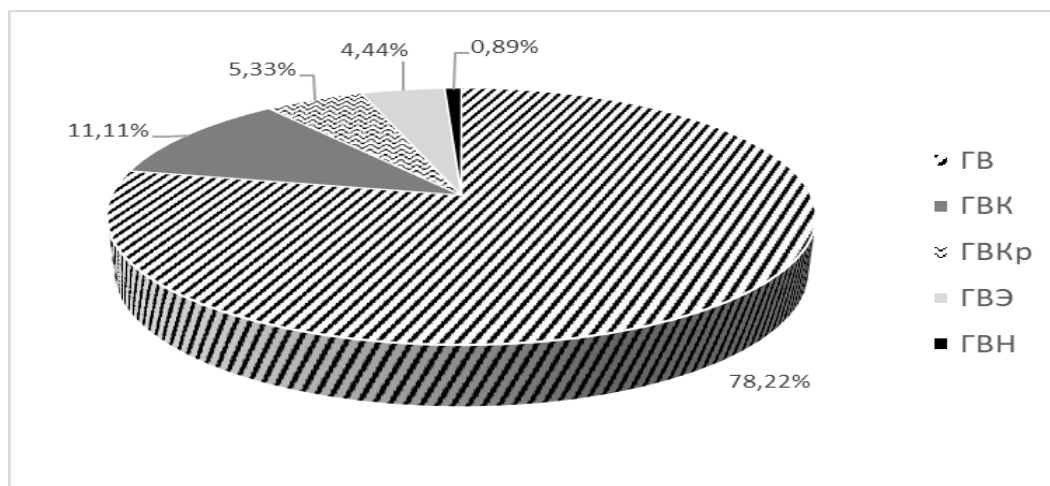


Рис 3.6. Спектр асоціацій вірусів у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

Значно рідше виявлено поєднання маркерів ГВ і вірусу кору (ГВК) – 25 (11,11%), ГВ і вірусу краснухи (ГВКр) – 12 (5,33%), ГВ і ентеровірусів (ГВЕ) – 10 (4,44%), герпесвірусів і Т-лімфотропного вірусу (ГВН) – 2 (0,89%).

У табл. 3.3 представлена структура асоціацій ГВ, виявлених у пацієнтів із ЗНС.

Таблиця 3.3

Структура асоціацій герпесвірусів, виявлених у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи

Асоціації ГВ	Кількість спостережень, n=176	
	Абс.	%
HSV+CMV	60	34,09
CMV+EBV	11	6,25
HSV+CMV+HHV6	3	1,70
HSV+CMV+EBV	20	11,36
EBV+HHV6	16	9,09
HSV+HHV6	12	6,82
HSV+EBV	34	19,32
HSV+VZV	9	5,11
HSV+VZV+CMV	1	0,57
HHV6+HHV8	1	0,57
HHV6+HHV7	2	1,14
HSV+CMV+HHV7	3	1,70
HSV+HHV7	1	0,57
EBV+HHV7	2	1,14
CMV+HHV6	1	0,57

Як показано у таблиці, найчастіше зустрічалися асоціації HSV+CMV (34,09%), HSV+EBV (19,32%), HSV+CMV+EBV (11,36%) і EBV+HHV6 (9,09%). Виявлено відмінності в частоті і середовищі визначення маркерів

реплікативної активності ГВ при ГВ МІ порівняно з моновірусною. Так, маркери реплікативної активності EBV, HHV6 додатково до інших патогенів частіше реєстрували в сироватці крові (специфічні антитіла IgM VCA – 35,44%, ДНК EBV – 12,66%, ДНК HHV6 – 53,33%,) ($0,01 < p < 0,05$, за методом кутового перетворення Фішера). У випадках мікст-інфекції ДНК EBV в СМР встановлювали достовірно рідше, ніж при моновірусній (12,66%, $p < 0,01$). Частота виявлення специфічних антитіл IgG HSV (70,71%), CMV (71,58%), EBV EBNA (26,56%) у СМР при МІ не відрізнялася від МоІ.

Поєднання маркерів реплікативної активності ГВ і вірусу кору (ГВК) було зареєстровано у 25 пацієнтів (11,11% від числа ВВ інфекції, 2,08% від загального числа пацієнтів): EBV+К – 8 (32,00%), HSV+К – 7 (28,00%), HHV6+К – 5 (20,00%), HSV+HHV7+К – 1 (4,00%), HSV+EBV+К – 2 (8,00%), HHV7+К – 1 (4,00%), CMV+К – 1 (4,00%). В усіх цих випадках у СМР методом ІФА були виявлені специфічні антитіла IgG до вірусу кору. У пацієнтів з асоціацією EBV+К у половині випадків активність EBV була діагностована у СМР (2 – ДНК, 2 – IgG EBV). При поєднанні HHV6+К – у 4 випадках HHV6 визначався у СМР (рис. 3.7). У всіх пацієнтів з HSV+К специфічні антитіла IgG HSV були виявлені у СМР.

Серед 25 пацієнтів з асоціаціями ГВК превалювали жінки (92%), у 11 (44,00%) був діагностований РЕМ, у 7 (28,00%) – АЕ, у 4 (16,00%) – ЛЕ, у 2 (8,00%) – ЕМ, в одному – ЕМПР. Визначено, що у пацієнтів з РЕМ і ЛЕ достовірно частіше виявлялися асоціації EBV+К і HHV6+К (63,64%) (за методом ANOVA Краскелла-Уолліса $\chi^2=28,54$, $df=24$, $p=0,002$).

Поєднання маркерів активності ГВ і вірусу краснухи (ГВКр) були виявлені у 12 пацієнтів (5 чоловіків, 7 жінок) (5,33% з числа ВВ інфекції, 1% від загального числа пацієнтів): EBV+Кр – 6 (50,00%), HSV+Кр – 3 (25,00%), HHV6+Кр – (8,33%), CMV+Кр – 2 (16,67%). В усіх випадках специфічні антитіла IgG до вірусу краснухи методом ІФА були виявлені у СМР (рис. 3.8). У пацієнтів з ГВКр інфекцією були діагностовані тільки дві нозологічні форми РЕМ (50,00%) і ЛЕ (50,00%).

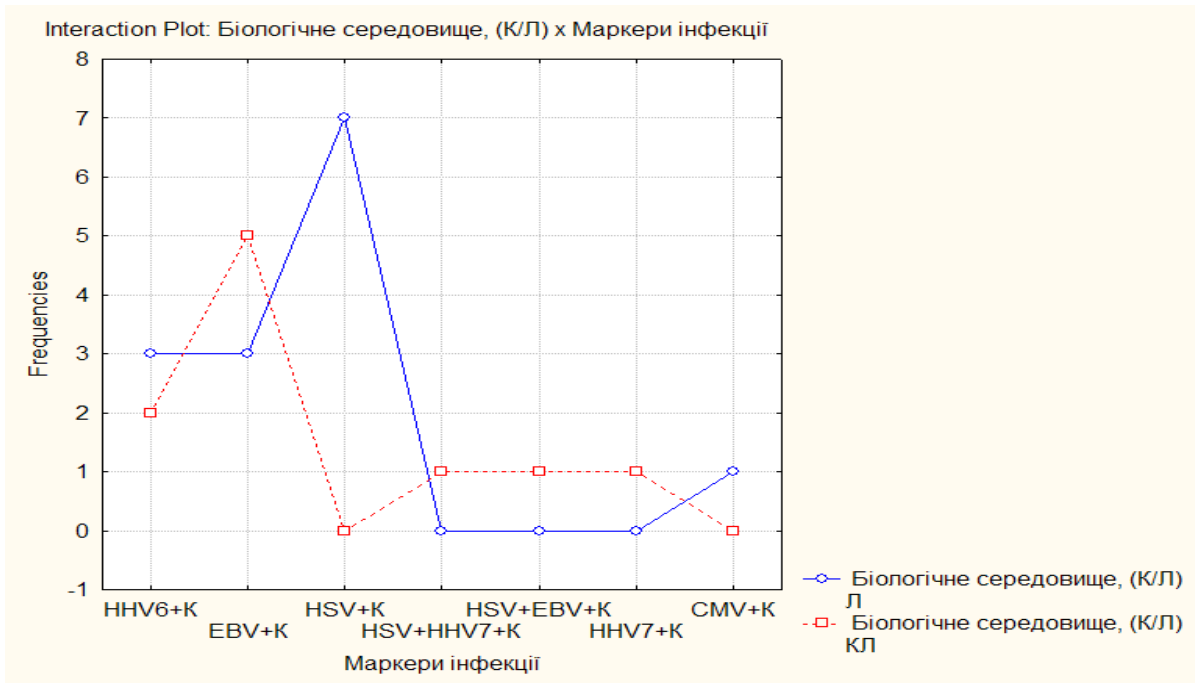


Рис. 3.7 Частота виявлення маркерів активності До і ГВ в біологічних середовищах (в абс. Числах). Л – тільки в лікворі, КЛ – в крові і лікворі.

Поєднання маркерів активності ГВ і ентеровірусів (ГВЕ) було виявлено у 10 пацієнтів (6 жінок, 4 чоловіків) (4,44% з числа ВВ інфекцій, 0,83% від загального числа пацієнтів): EBV+E – 7 (70,00%), HSV+E – 1 (10,00%), HHV6+E – 2 (20,00%).

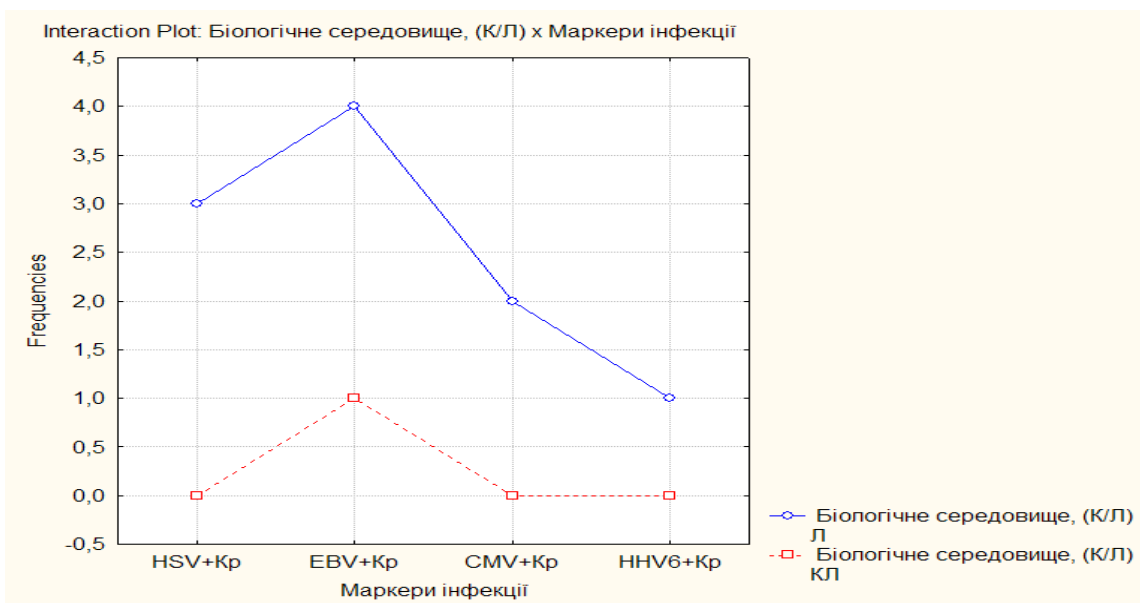


Рис.3.8 Частота виявлення маркерів активності ГВ і Кр у біологічних середовищах (в абс. числах). Л – тільки в лікворі, КЛ – у крові та лікворі.

В усіх випадках РНК ентеровірусів була виявлена методом ПЛР у крові. Основними клінічними формами при даному поєднанні вірусів були МЕ (70,00%), РЕМ (20,00%), ЕМПР (10,00%).

У 2 пацієнтів (0,89% з числа ВВ інфекцій, 0,17% від загального числа) методом ПЛР у СМР була виявлена асоціація ГВ і Т-лімфотропного вірусу HTLV1 (ГВН): HSV+HTLV1 – 1 (50,00%), EBV+HTLV1 – 1 (50,00%).

Вірусно-бактеріальні асоціації зареєстровані у 37 (12,59% з числа МІ, 3,08% із загального числа) пацієнтів. Найчастіше це були поєднання маркерів активності ГВ і борелій (ГВБр) – 12 (32,43%), дещо рідше – ГВ і мікобактерії туберкульозу (ГВТБ) – 9 (24,32%), ГВ і *Streptococcus pneumoniae* (ГВПн) – 8 (21,62%), ГВ і *Staphylococcus spp.* (ГВСф) – 3 (8,11%), ГВ та інших бактерій (неідентифікованих) (ГVBк) – 5 (13,51%) (рис. 3.9).

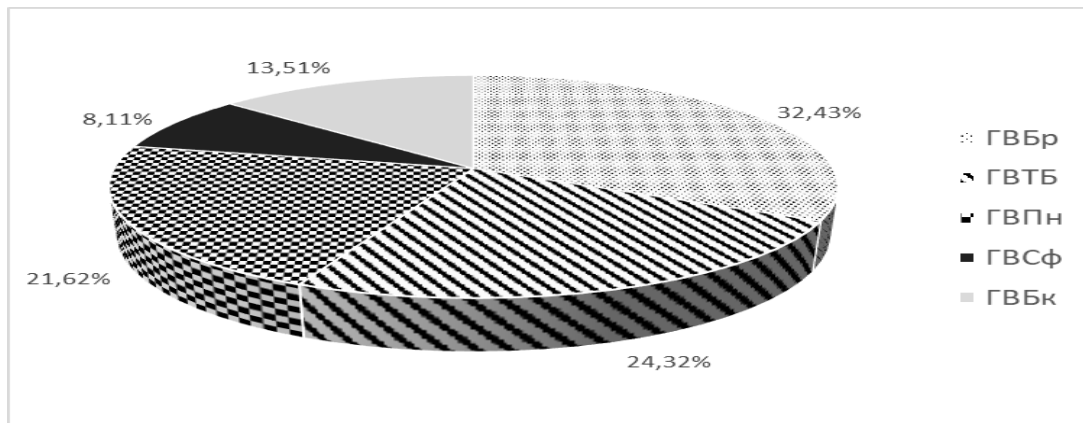


Рис. 3.9 Етіологічна структура вірусно-бактеріальної інфекції у пацієнтів з запальними захворюваннями нервової системи.

При ГВБр-інфекції (12 випадків) в якості вірусних асоціантов з Бр були зареєстровані тільки 2 типи ГВ (HSV, EBV), зі значним превалюванням EBV (83,33%). З метою виключення хибнопозитивних результатів при виявленні асоціацій враховувалися маркери реплікативної активності ГВ тільки у лікворі (ДНК EBV – у 7 (58,33%), IgG EBNA – у 3 (25,00%), IgG HSV – 2 (16,67%) пацієнтів). Наявність бореліозної інфекції в усіх випадках було підтверджено в динаміці блот аналізом. На відміну від МоІ, ГВБр-інфекція частіше була зареєстрована у жінок (83,33%) ($p < 0,01$). Основними клінічними формами при цьому були ЕМПР (58,33%), РЕМ (25,00%).

Герпесвірусно-туберкульозна (ГВТБ) інфекція була зареєстрована у 9 пацієнтів (5 чоловіків, 4 жінок). У 6 (66,67%) хворих відзначено поєднання *Mycobacterium tuberculosis* з HSV, рідше з CMV – у 2 (22,22%), HSV з *Cryptococcus neoformans* – у 1 (11,11%) пацієнта. Основною нозологічною формою у даної групи пацієнтів був МЕ (77,78%).

У пацієнтів з герпесвірусно-бактеріальною інфекцією (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, інші бактерії) частіше визначалося поєднання бактерій з HSV (11 випадків, 68,75%), при цьому в 63,64% у СМР виявлялася ДНК HSV, рідше специфічні антитіла класу IgG HSV. У поодиноких випадках методом ПЛР були виявлені ДНК CMV, EBV і VZV. Єдиною клінічною формою ураження НС при даних асоціаціях був МЕ.

Герпесвірусно-протозойна інфекція (ГВП) була визначена у 12 (4,08% від асоційованої інфекції, 1,00% від загального числа) пацієнтів (10 жінок, 2 чоловіків). Найчастіше в якості асоціантів з *Toxoplasma gondii* реєструвався EBV (58,33%), рідше – HSV (25,00%), CMV (16,67%). Основними нозологічними формами при даній асоціації були АЕ (83,33%), МЕ (25,00%).

У 7 (2,38% від асоційованої інфекції, 0,58% від загального числа) пацієнтів (6 жінок, 1 чоловік) була виявлена герпесвірусно-спірохітозна інфекція (ГВС). Маркери *Luis* найбільш часто поєднувалися з HSV (71,43%), в поодиноких випадках – з HHV6 (14,29%), CMV (14,29%). Клінічними формами при цьому були АЕ (42,86%), ЕМПР (28,57%), МЕ (28,57%). Герпесвірусно-хламідійна інфекція (ГВХ) була зареєстрована у 6 (2,04% від асоційованої інфекції, 0,50% від загального числа) пацієнтів (3 чоловіків, 3 жінок). Як асоціанти з *Chlamidia trachomatis* виступали HSV (83,33%), EBV (16,67%). Ураження нервової системи у даної категорії пацієнтів відповідало АЕ (100%).

В окремих випадках були виявлені асоціації вірусів з грибами: EBV з *Cryptococcus neoformans* – у 2 (0,68%), HSV с *Candida spp.* – у 1 (0,34%) пацієнта. Основною клінічною формою при даних асоціаціях патогенів був МЕ (100%).

Встановлено відмінності в структурі асоціацій патогенів залежно від статі (точний критерій Пірсона $\chi^2=96,71$ df=60, p=0,0001), віку пацієнтів (за

методом ANOVA Краскелла-Уолліса $\chi^2=108,03$, $df=34$, $p=0,00001$), тяжкості ($\chi^2=111,05$, $df=60$, $p=0,0001$), характеру перебігу хвороби ($\chi^2=108,89$, $df=68$, $p=0,00001$), нозології ($\chi^2=123,05$, $df=75$, $p=0,0001$).

Так, у жінок частіше порівняно з чоловіками виявлялися асоціації: EBV+K (87,50%), HSV+CMV+EBV (81,82%), HSV+EBV (72,73%), HSV+CMV (71,67%), EBV+Бр (90,90%). У чоловіків – HSV+ТБ (100%) ($p<0,05$).

У процесі розгляду взаємозв'язку спектра асоціацій і вікових груп, було визначено, що при МІ, як і при МоІ, різні поєднання ГВ реєструються в усіх вікових групах, але найбільше число випадків HSV+CMV (33,33%) зареєстровано у пацієнтів 30-40 років, HSV+EBV (39,39%) – 20-30 років. Асоціація HSV+K (100%) спостерігалася у пацієнтів 30-40 років, EBV+K (75%) – 30-50 років, EBV+Кр (100%) – осіб 20-40 років, EBV+E (83,33%) – 30-40 років.

При розгляді взаємозв'язку типу асоціації з нозологічними формами визначено, що у пацієнтів з ВВ асоціаціями у 49,33% випадків діагностується АЕ, в 29,33% – РЕМ, в 14,22% – ЕМПР (рис. 3.10).

ЛЕ реєструвався лише у пацієнтів з ВВ інфекцією. Для пацієнтів з ВБ-, ВГр-, БГр-асоціаціями найбільш характерною клінічною формою був МЕ (57,50%, 100%, 100% відповідно). При ВП- і ВХ-асоціаціях – АЕ (58,33%, 100% відповідно). При ВС-асоціаціях реєструвалися з приблизно однаковою частотою АЕ (28,57%), ЕМПР (42,86%), МЕ (28,57%).

При більш детальному вивченні частоти реєстрації певних асоціацій патогенів з нозологічними формами, було визначено, що у пацієнтів з АЕ найбільш часто зустрічаються поєднання HSV+CMV (30,00%), HSV+EBV (15,38%), HSV+CMV+EBV (10,00%), EBV+HHV6 (5,38%), HSV+HHV6 (5,38%), HSV+X (3,85%). РЕМ: EBV+HHV6 (12,07%), HSV+EBV (12,07%). ЕМПР: HSV+CMV (34,15%), EBV+Бр (14,63%), HSV+EBV (9,76%), HSV+CMV+EBV (9,76%). ЕМ: HSV+K (33,33%), EBV+Бр (33,33%), CMV+K (33,33%). ЛЕ: EBV+Кр (23,08%), HSV+K (23,08%), HSV+CMV (15,38%), CMV+Кр (15,38%). МЕ: HSV+Пн (15,22%), HSV+ТБ (10,87%), EBV+E (8,70%), HSV+Бк (6,52%), HSV+VZV (4,35%). Е: HSV+EBV (50,00%), HSV+Т (50,00%).

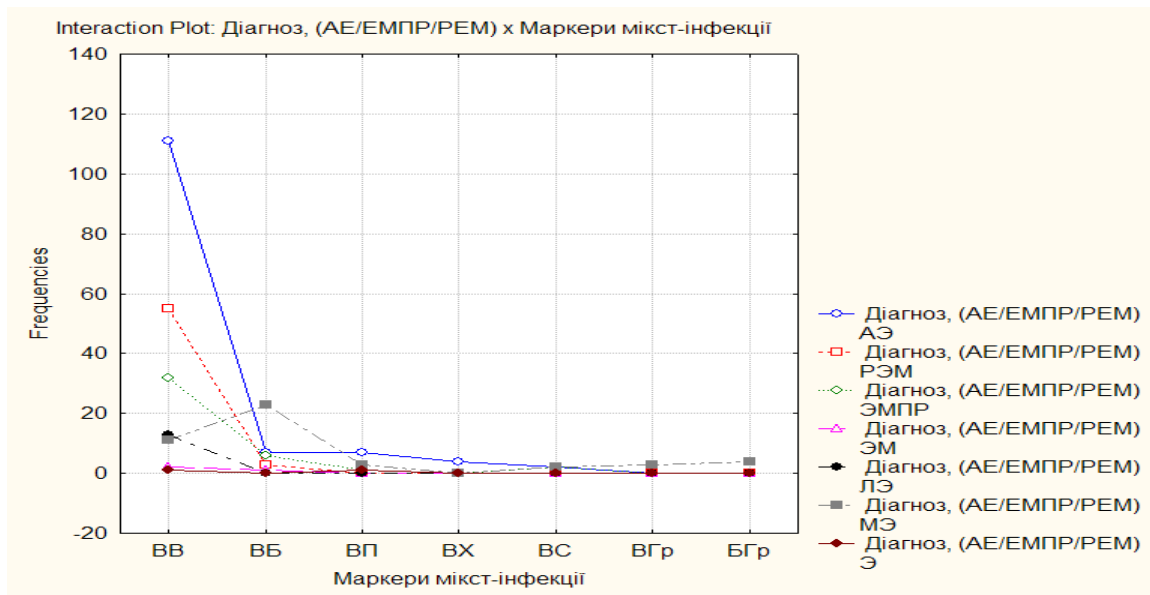


Рис. 3.10 Частота реєстрації нозологічних форм при різних асоціаціях патогенів (в абс. числах).

Вплив і взаємозв'язок асоціацій патогенів з тяжкістю хвороби представлена в табл. 3.4.

У табл. 3.4. показано, що у пацієнтів з ВБ (83,78%) ($p < 0,01$), ВС (71,43%) ($0,01 < p < 0,05$), ВГр (100%) ($p < 0,01$), БГр (100%) ($p < 0,01$) асоціаціями в більшості випадків спостерігалася важкий перебіг хвороби.

Таблиця 3.4

Частота реєстрації асоціацій патогенів залежно від тяжкості перебігу хвороби

Тип асоціації	Тяжкий		Средньотяжкий		Всього, n=294	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ВВ, n=225	78	33,67	147	65,33	225	76,53
ВБ, n=37	31*	83,78	6*	16,22	37	12,59
ВП, n=12	5	41,67	7	58,33	12	4,08
ВХ, n=6	0	0	6*	100,00	6	2,04
ВС, n=7	5*	71,43	2*	28,57	7	2,38
ВГр, n=3	3*	100,00	0	0	3	1,02
БГр, n=4	4*	100,00	0	0	4	1,36

Примітка: достовірність відмінності між групами розраховувалася за точним критерієм Пірсона Chi-square: $\chi^2=108,89$, $df=68$, $p=0,00001$; * Р-достовірність відмінності в групах, розраховувалася за методом кутового перетворення Фішера.

За даними анамнезу, записів в документації у пацієнтів з ВВ, ВП, ВС найбільш часто реєструвався хронічний рецидивуючий перебіг хвороби (у 55,11%, 75,00% і 71,43% випадків відповідно). Тривалість хвороби при цьому становила $Me=2,33$ року ($LQ=1,1$, $UQ=4,1$ року). При ВБ, ВГр, БГР – гострий перебіг (57,50%, 100,00%, 50,00% відповідно).

За методом Спірмена також були виявлені кореляції між асоціацією патогенів та статтю ($|r|=0,32$, $p=0,001$), віком пацієнтів ($|r|=0,27$, $p=0,003$), нозологічною формою ($|r|=0,37$, $p=0,0001$), характером перебігу хвороби ($|r|=-0,23$, $p=0,003$), тривалістю хвороби ($|r|=-0,23$, $p=0,0001$).

3.3 Аналіз причин розвитку мікст-інфекції

Статистичний аналіз різних факторів показав, що тип інфекції (моно- або мікст-), достовірно пов'язаний з діагностованим раніше етіопатогеном (за методом ANOVA Краскелла-Уолліса $\chi^2=30,12$, $df=3$, $p=0,0001$), схемами попередньої терапії ($\chi^2=85,45$, $df=3$, $p=0,0007$), призначенням раніше противірусних ($\chi^2=14,06$, $df=2$, $p=0,0002$), антибактеріальних ($\chi^2=13,14$, $df=2$, $P=0,004$) препаратів.

Достовірної різниці між групами з МоІ і МІ в розподілі пацієнтів за віком, статтю, тяжкістю хвороби, нозологічною форми виявлено не було.

Аналіз даних анамнезу показав, що існують серйозні проблеми й труднощі в первинній діагностиці пацієнтів з ЗЗНС. Так, більшості (939 (78,25%)) з них не проводилося раніше обстеження з метою визначення причини хвороби, виявлення інфекційних чинників. Терапія, відповідно, проводилася без урахування етіологічного агента.

Тільки 261 (21,75%) пацієнту було проведено тестування на виявлення етіопатогенів. Основним біологічним середовищем для первинного дослідження активності патогенів при цьому була кров, сироватка крові (139, 11,58%), рідше СМР (113, 9,42%), слина (0,50%). Одномоментне дослідження крові та СМР було проведено тільки 5

(0,42%) пацієнтам. За результатами обстеження у 220 (18,33%) хворих було виявлено маркери одного патогену, у 41 (3,42%) – кілька.

У структурі МоІ при первинному тестуванні превалювали ГВ: HSV – 58 (26,36%), EBV – 50 (22,73%), CMV – 15 (6,82%), HHV7 – 10 (4,55%), VZV – 8 (3,64%), HHV6 – 7 (3,18%), Бк – 22 (10,00%), Бр – 32 (14,55%), Т – 12 (5,45%), Крип – 3 (1,36%), ТБ – 1 (0,45%), Кн – 1 (0,45%), Пн – 1 (0,45%). У структурі асоціацій також домінували ГВ: HSV+CMV – 8 (12,51%), HSV+CMV+EBV – 3 (7,32%), CMV+EBV – 4 (9,76%), HHV6+HHV7 – 5 (12,20%), HSV+CMV+HHV6 – 2 (4,88%), HSV+EBV – 3 (7,32%), EBV+HHV6 – 7 (17,07%), CMV+Т – 3 (7,32%), EBV+HHV7 – 3 (7,32%), CMV+HHV 6 – 1 (2,44%), HHV7+Бр – 1 (2,44%), VZV+EBV – 1 (2,44%).

За результатами обстеження або в якості терапії *ex juvantibus* 284 (23,67%) пацієнтам була призначена противірусна, 375 (31,25%) – антибактеріальна терапія. У 123 (10,25%) випадках противірусна терапія була призначена без етіологічного підтвердження процесу, антибактеріальна відповідно – 191 (15,92%). У табл. 3.5 представлені дані про призначення противірусної і антибактеріальної терапії в залежності від виявленого раніше патогена.

У табл. 3.5 показано, що 42 (16,09%) пацієнтам незважаючи на результати обстежень і виявлення активної ГВІ противірусна терапія не була призначена, у той час як 123 (43,31%) пацієнтам дане лікування було проведено без етіологічного підтвердження процесу і комплексного обстеження.

Таблиця 3.5

Частота призначення противірусної та антибактеріальної терапії залежно від виявленого патогена

Тип патогена	Противірусна терапія, n=284		Антибактеріальна терапія, n=375		Всього, n=261	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
HSV	46	16,20	35	9,33	58	22,22
CMV	12	4,43	12	3,20	15	5,75
EBV	39	13,73	27	7,20	50	19,16
HHV7	6	2,11	5	1,33	10	3,83

Продовження таблиці 3.5

HHV6	5	1,76	1	0,27	7	2,68
VZV	7	2,46	3	0,80	8	3,07
ТБ	0	0	1	0,27	1	0,38
Бк	1	0,35	22	5,87	22	8,43
Кн	0	0	1	0,27	1	0,38
Бр	2	0,70	32	8,53	32	12,26
Т	11	3,87	11	2,93	12	4,60
Пн	0	0	1	0,27	1	0,38
Крип	0	0	3	0,80	3	1,15
HSV+CMV+EBV	0	0	0	0	3	1,15
HSV+CMV	7	2,46	7	1,87	8	3,07
CMV+EBV	3	1,06	4	1,07	4	1,53
HHV6+HHV7	4	1,41	2	0,53	5	1,92
HSV+CMV+HHV6	2	0,70	2	0,53	2	0,77
HSV+EBV	0	0	2	0,53	3	1,15
EBV+HHV6	7	2,46	5	1,33	7	2,68
CMV+Т	3	1,06	3	0,80	3	1,15
EBV+HHV7	0	0	3	0,80	3	1,15
CMV+HHV6	1	0,35	1	0,27	1	0,38
HHV7+Бр	1	0,35	1	0,27	1	0,38
VZV+EBV	1	0,35	1	0,27	1	0,38
Патоген не виявлено	123	43,31	191	50,93		

Примітка: відмінність достовірності між групами за призначенням противірусної і антибактеріальної терапії розраховувалася за методом ANOVA Краскелла-Уолліса: $\chi^2=14,07$, $df=3$, $p=0,002$; $\chi^2=13,01$, $df=3$, $p=0,004$ відповідно.

Як противірусний препарат у 248 (95,02%) випадках був призначений ацикловір, з них у 114 (43,68%) – без документованого етіологічного обґрунтування. У 202 (77,39%) – також застосовувався валтрекс, (у 79 (30,27%) випадках без клінічних та лабораторних підстав), 29 (11,11%) хворим був призначений ганцикловір у 11 (4,21%) випадках без підстави).

Складніше ситуація була з попередньою антибактеріальною терапією. За записами медичної документації, вона застосовувалася у 5,5 частіше, ніж лабораторно підтверджене виявлення бактеріальних патогенів. З 375 випадків застосування антибактеріальних препаратів у 306 (81,60%)

первинно був призначений цефтріаксон, у 11 (2,93%) – доксициклін. Значно рідше призначалися різні комбінації препаратів цефалоспоринового і фторхінолонового ряду.

Гормональні препарати (ГКС) були застосовані у 522 (43,50%) пацієнтів, найчастіше – дексаметазон (443; 36,92%), у 70 (5,83%) – солу-медрол. У 328 (27,33%) випадках гормональні препарати були застосовані у осіб з невстановленою етіологією процесу. У пацієнтів з відомими патогенами ГКС найчастіше були призначені при HSV (8,62%), EBV (6,32), бореліозної (6,15%) і бактеріальної (4,21%) інфекції.

Імуноглобуліни специфічні і нормальний людський були призначені 62 (5,17%) пацієнтам. Імуномодулятори застосовувалися у 147 (12,25%) пацієнтів (в 84 випадках – ербісол, 15 – поліоксидоній, 11 – циклоферон, в інших – поєднання поліоксидонію з лаферобіоном).

Велика частина хворих (80,33%) лікувалася в стаціонарних умовах, переважно у відділеннях неврологічного профілю (73,08%) і значно рідше – в інших: хірургічного (2,33%), інфекційного (2,00%) профілю, послідовно в хірургічному та неврологічному (2,08%), інфекційному та неврологічному (0,83%) стаціонарах. Інша частина пацієнтів (248 осіб) займалися або самолікуванням, або проходили амбулаторне лікування, у тому числі й у приватних клініках. Тривалість хвороби від моменту появи перших симптомів до надходження у ВІТ ІЕІБ пацієнтів з хронічним перебігом хвороби становила $Me=2,64$ року ($LQ=1,1$, $UQ=3,0$ року).

Проведену в умовах стаціонару терапію 140 (14,52%) пацієнтів оцінювали як неефективну, для 741 (76,87%) хворих вона мала незначний або короткочасний ефект, 81 (8,40%) – помірний, 2 (9,21%) – хороший. Після проведеної первинно терапії, зокрема і специфічної, 847 (70,58%) пацієнтів відчули погіршення стану, прогресування захворювання (рецидив, загострення).

У табл. 3.6 представлений кореляційний аналіз факторів, які були пов'язані з попередніми рецидивами.

Більшість пацієнтів (623, 73,55%) погіршення стану не пов'язували саме з етіологічним агентом, з недостатнім первинним обстеженням. У 46 (5,43%) випадках рецидиви або загострення хвороби спостерігалися у пацієнтів з раніше виявленою HSV, 45 (5,31%) – EBV інфекцією, 31 (3,66%) – Бр, рідше – при інших патогенних і асоціаціях.

Таблиця 3.6

Кореляційний аналіз факторів, які були пов'язані з попередніми рецидивами

Фактор	R	T	P
Тип патогена	0,27	6,5	0,0001
Перебіг хвороби	0,63	21,69	0,0001
Тривалість хвороби	0,53	21,82	0,001
Призначення раніше противірусної терапії	0,29	10,63	0,001
Призначення ацикловіру	0,26	9,48	0,0001
Призначення валтрекса	0,24	8,80	0,0001
Призначення ГКС	0,23	6,99	0,0001
Супутня патологія ендокринної системи	0,23	7,36	0,00001
Супутня патологія дихальної системи	0,24	7,74	0,0001
Супутня патологія сечостатевої системи	0,25	6,98	0,001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірна кореляція

По результатам аналізу встановлено, що рецидиви найбільш були пов'язані з перебігом ($|r|=0,63$, $p=0,0001$) та тривалістю хвороби ($|r|=0,53$, $p=0,0001$).

На рис. 3.11 представлена частота попередніх рецидивів і загострень у пацієнтів з МоІ.

З'ясовано, що сам факт проведення противірусної терапії не знижує ймовірність рецидивів. Серед 248 осіб, яким була проведена противірусна терапія ацикловіром погіршення стану в подальшому було визначено у 234 (94,35%) хворих (точний критерій Пірсона $\chi^2=83,86$, $df=1$, $p=0,0001$).

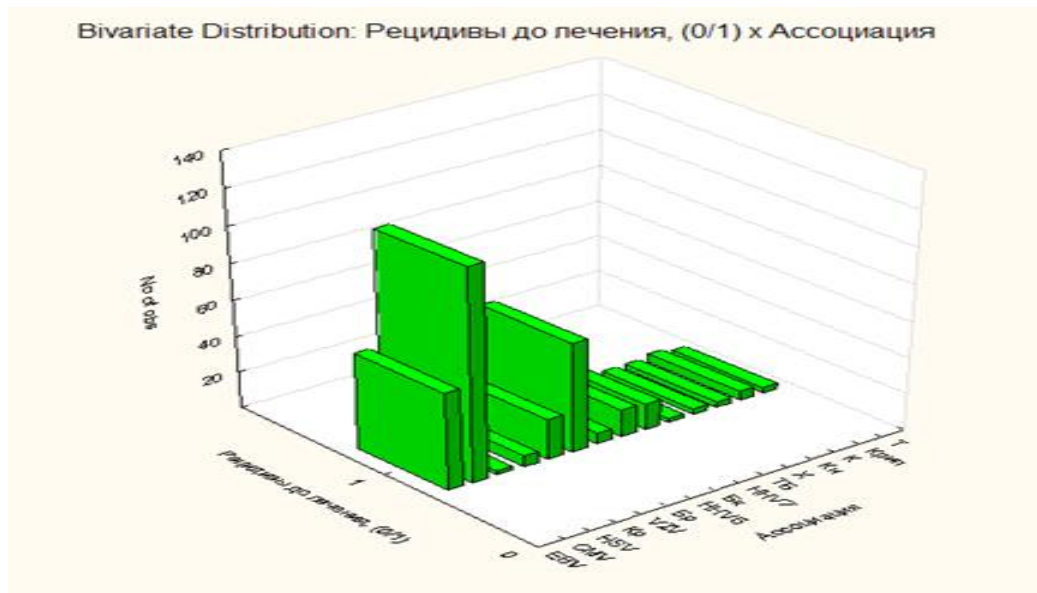


Рис. 3.11 Частота рецидивів при певних первинно виявлених патогенних (в абс. числах).

Був проведений детальний аналіз відповідності і збігів етіологічних чинників, виявлених при первинних обстеженнях з результатами, отриманими у ВІТ ІЕІБ (достовірність відмінностей між групами за методом ANOVA Краскелла-Уолліса $\chi^2=79,75$, $df=27$, $p=0,0001$). Встановлено, що у 77 (6,48%) випадках патоген збігався з первинно виявленими, у 124 (10,33%) – був збіг тільки з одним, у 7 (0,58%) – з двома. У 52 (4,33%) хворих після проведеної етіотропної терапії патогени не визначалися, у 682 (56,83%) – були виділені різні патогени, обстеження щодо яких раніше взагалі не проводилося. У 258 (21,50%) випадках при комплексному обстеженні даних щодо активного інфекційного процесу не отримали, але й порівняти з попередніми не було можливості, так як повноцінного обстеження цих хворих раніше також не проводили. Найбільше число збігів патогенів, за результатами обстежень, було відносно активності EBV – 20 (16,13%), HSV – 15 (12,10%), Br – 13 (10,48), бактерій – 14 (11,29%), HSV+CMV (85,75%), Достовірне збільшення числа патогенів, порівняно з результатами попередніх досліджень визначено у 65 хворих (5,42%). З цієї групи ($\chi^2=30,62$, $df=2$, $p=0,0001$) 26 (10,48%) пацієнтам раніше проводилася терапія ацикловіром.

Були виявлені відмінності в кореляції чинників, супутніх розвитку МоІ і МІ.

У табл. 3.7 представлений аналіз кореляцій факторів, які пов'язані з МІ.

Таблиця 3.7

Кореляційний аналіз факторів, які були пов'язані з мікст-інфекцією

Фактор	R	T	P
Нозологічна форма	0,37	6,89	0,0001
Тип патогена, виявленого спочатку	0,24	4,29	0,0001
Перебіг хвороби	-0,24	-2,9	0,001
Тривалість хвороби	-0,23	-4,16	0,0001
Призначення раніше противірусної терапії	-0,34	-6,26	0,001
Супутня онкологічна патологія	0,25	4,98	0,003

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірна кореляція.

По результатам аналізу встановлені негативні кореляції, розвитку мікст-інфекції з перебігом ($|r| = -0,24$, $p = 0,001$) та тривалістю хвороби ($|r| = -0,23$, $p = 0,0001$), призначенням противірусної терапії ($|r| = -0,34$, $p = 0,001$).

У таблиці 3.8 представлені результати кореляцій факторів, які пов'язані з моноінфекцією.

Таблиця 3.8

Кореляційний аналіз факторів, які були пов'язані з мікст-інфекцією

Фактор	R	T	P
Нозологічна форма	0,27	4,30	0,0001
Тип патогена, виявленого спочатку	0,28	4,34	0,0001
Призначення раніше противірусної терапії	0,27	4,36	0,0001
Призначення раніше антибактеріальної терапії	0,25	4,28	0,0001
Ефект від раніше проведеної терапії	0,23	3,78	0,0001
Супутня патологія ендокринної системи	-0,27	4,99	0,001
Супутня патологія дихальної системи	0,26	4,10	0,001
Супутня онкологічна патологія	0,24	3,90	0,001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірна кореляція.

Як показано у представленому кореляційному аналізі, загальними факторами в розвитку МоІ і МІ є характер попередньої терапії, обстеження і наявність супутньої онкологічної патології.

3.4 Резюме

Таким чином, у пацієнтів із ЗЗНС у 24,50% випадків виявляються маркери мікст-інфекції, провідну роль в структурі якої грають різні поєднання вірусів (76,53%), здатних до тривалої персистенції (ГВ (78,22%), ГВК (11,11%), ГВ Кр (5,33%). Рідше реєструються вірусно-бактерійні (ВБ) – 37 (12,59%), вірусно-протозойні (ВП) – 12 (4,08%), вірусно-хламідійні (ВХ) – 6 (2,04%), вірусно-спірохітозні (ВС) – 7 (2,38%), вірусно-грибкові (ВГр) – 3 (1,02%), бактеріально-грибкові (БГр) – 4 (1,36%) асоціації. У структурі вірусно-бактеріальної інфекції домінують поєднання маркерів активності герпесвірусів і борелій (32,43%), герпесвірусів і мікобактерій туберкульозу (24,32%), герпесвірусів і *Streptococcus pneumoniae* (21,62%). У пацієнтів з ВБ (83,78%) ($p < 0,01$), ВС (71,43%) ($0,01 < p < 0,05$), ВГр (100%) ($p < 0,01$), БГр (100%) ($p < 0,01$) асоціаціями здебільшого спостерігався важкий перебіг хвороби, основною клінічною формою якої був МЕ. У пацієнтів з ВБ, ВП, ВС найчастіше спостерігалось хронічний рецидивуючий перебіг хвороби середнього ступеня тяжкості, провідними нозологічними формами були АЕ, РЕМ, ЕМПР, ЛЕ.

У 49,83% випадків у пацієнтів із ЗЗНС діагностуються маркери моноінфекції, провідну роль в якій грають ГВ (до 86,29%), рідше бореліоз (4,01%), туберкульоз (2,68%), токсоплазмоз (0, 5%), хламідіоз (0,33%), інші бактеріози (3,34%), вірусні інфекції, мікози. У структурі ГВІ (516 випадків) домінують HSV (38,76%), EBV (29,65%), HHV6 (13,57%).

Основними факторами розвитку МІ у пацієнтів з ЗЗНС, особливо у випадках хронічного рецидивного перебігу хвороби, слід вважати:

– неадекватно проведене первинне обстеження пацієнтів, обмежений спектр тестованих патогенів, неправильний вибір середовищ для

дослідження (аналіз ліквору тільки у 9,42%), рідкісне одночасне дослідження ліквору і крові (0,42%);

– часте призначення протівірусної і антибактеріальної терапії (у 23,67% і 31,25% відповідно) без урахування етіологічного фактора та подальшого контролю її ефективності, особливо при певних типах патогенів (HSV, EBV, Бр);

– недооцінка значущості розвитку рецидивів (у 70,58%) після проведеної первинно стандартної патогенетичної терапії як маркера можливої інфекційної етіології процесу і необхідності комплексного дообстеження;

– недооцінка значущості супутньої патології (ендокринної, дихальної, сечостатевої систем, онкологічної), на тлі якої ймовірність розвитку мікст-інфекції вища.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Панасюк Е.Л. Смешанные вирусно-бактериальные инфекции // Сучасні інфекції. 2008. № 4. С. 104–107.

2. Панасюк Е.Л. Клинические и диагностические особенности Лайм-боррелиоза у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2015. Випуск № 44. Т. 2. С. 276–282.

3. Панасюк О.Л. Мікст-герпесвірусні нейроінфекції: особливості клініки, діагностики // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 10/3 (15). С. 164–170.

4. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П., Филипенко А.В. Клинико-лабораторные особенности криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-негативным статусом // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 9/3(14). С. 102–111.

5. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Особенности клиники и диагностики кандидозного менингоэнцефалита // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2016

6. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Борщев С.П., Березина Л.В., Мостовая О.П. Результаты мониторинга инвазивного кандидоза у пациентов отделения интенсивной терапии инфекционного профиля // Профілактична медицина. 2016. № 3–4 (27). С. 96–106.

7. Панасюк О.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П. Особенности диагностики поражения нервной системы грибами рода *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. // Український нейрохірургічний журнал. 2017. № 4. С. 42–47.

8. Шагінян В.Р., Фільчаков І.В., Матяш В.І., Руденко А.О., Дяченко П.А., Парфенюк Ю.В., Панасюк О.Л., Березина Л.В. Досвід визначення інтратекального синтезу антитіл у пацієнтів з ураженням центральної нервової системи // Інфекційні хвороби. 2017. № 3 (89). С. 24–31.

9. Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Матяш В.И., Березина Т.Л., Мостовая О.П. Микст – нейроинфекции // Матеріали юбилейной научно-практической конференции, посвященной 115-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы», 1–2 декабря 2011 г. Санкт-Петербург, 2011. С. 132.

10. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В. Частота выявления инфекционных агентов у пациентов с рассеянным энцефаломиелитом // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. Выпуск 8. С. 71–72.

РОЗДІЛ 4 ЧАСТОТА І ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ МОНО- І МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

4.1 Клінічні симптоми і синдроми, які реєструвалися на етапі уточнення етіології захворювання

Клінічні прояви ЗЗНС, як і станів, що вимагають з ними диференціальної діагностики, різноманітні. При надходженні пацієнти, які перебувають у свідомості, висувають безліч скарг, серед яких важко іноді виділити провідні.

Було проведено аналіз клінічних проявів (симптомів і синдромів), які найчастіше реєструють у цієї категорії хворих. Пацієнтам та їхнім родичам було запропоновано визначити три основні скарги або симптоми («Провідний», «Другорядний», «Додатковий»), які значно ускладнювали їх звичне життя і були підставою звернутися за медичною допомогою.

У таблиці 4.1 представлений спектр скарг та/або клінічних проявів, які були виділені пацієнтами як «Провідні»

Таблиця 4.1.

Провідні симптоми і синдроми у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи на етапі уточнення їх етіології

Синдром/симптом	Кількість пацієнтів з даними проявами, n=1200	
	Абс.	%
Цефалгія	746	67,17
Порушення свідомості (оглушення, сопор, кома)	126	10,50
Бульбарний синдром (порушення ковтання, дизартрія, дихання)	76	6,33
Тетрапарез (слабкість у всіх кінцівках)	45	3,75
Лихоманка	43	3,58
Геміпарез (слабкість в руці, нозі з одного боку)	42	3,50
Парапарез (слабкість в руках або ногах)	28	2,33

Продовження таблиці 4.1

Розлад поверхневої і глибокої чутливості	24	2,01
Порушення психіки, поведінки	16	1,33
Епіпади (генералізовані, фокальні, абсанси, міоклонії)	13	1,08
Порушення функції тазових органів (по центральному або периферичному типу)	5	0,42
Когнітивні порушення (пам'ять, увага, інтелект)	3	0,25
Біль в горлі	2	0,17
Амавроз	2	0,17
Сенсо-моторна афазія	2	0,17
Біль у вусі	1	0,08
Артралгії	1	0,08

У таблиці 4.1 показано, що провідною скаргою у більшості хворих був головний біль (67,17%), у 87,94% випадків інтенсивний, постійний, що не купує прийом анальгетиків. Другим і третім за частотою, але найбільш значущими, що відображають тяжкість стану пацієнтів, були порушення свідомості (10,50%) і бульбарні порушення (6,33%).

У таблиці 4.2 представлений спектр «другорядних» симптомів і синдромів.

Таблиця 4.2

Другорядні симптоми і синдроми у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи на етапі уточнення етіології процесу

Синдром/симптом	Кількість пацієнтів з даними проявами, n=1200	
	Абс.	%
Розлад поверхневої і глибокої чутливості	161	13,42
Тетрапарез	160	13,33
Бульбарний синдром (порушення ковтання, дизартрія, дихання)	152	12,58
Геміпарез	149	12,67
Атаксія	90	7,50
Лихоманка	72	6,00
Головний біль	61	5,08
Запаморочення	58	4,83
Епіпади (генералізовані, фокальні, абсанси, міоклонії)	52	4,33
Вегетативні кризи	43	3,58
Парапарез	26	2,17

Продовження таблиці 4.2

Когнітивні порушення	24	2,00
Прозопарез	23	1,92
Порушення психіки, поведінки	21	1,75
Глухота	18	1,50
Тремор	17	1,42
Порушення функції тазових органів	16	1,33
Порушення зору	8	0,67
Аміотрофії	5	0,42
Порушення ходьби	5	0,42
Фасцикуляції	5	0,42
Біль в горлі	3	0,25
Блювота	3	0,25
Біль у вусі	3	0,25
Болі в хребті	2	0,17
Лімфаденопатія	2	0,17

Як показано в таблиці, спектр «другорядних» скарг і симптомів був ширший, ніж «провідних». При цьому превалювали і реєструвалися приблизно з однаковою частотою ($p > 0,05$) скарги на порушення чутливості (13,42%), рухові (тетрапарез 13,33%, геміпарез 12,67%), бульбарні порушення (12,58%).

У таблиці 4.3 представлений спектр скарг і симптомів, які пацієнти віднесли до «додаткових».

Як показано в таблиці, не дивлячись на значний спектр додаткових симптомів, найбільш часто реєструвалися три: лихоманка (23,25%), атаксія (13,42%), порушення чутливості (12,58%). Лихоманка була на рівні $Me = 37,5$, ($LQ = 37,1C$, $UQ = 37,8C$), до надходження ВІТ ІЕІХ тривалістю $Me = 27,9$ днів ($LQ = 5$, $UQ = 34$ днів).

Таблиця 4.3

Додаткові симптоми і синдроми у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи на етапі уточнення етіології процесу

Синдром/симптом	Кількість пацієнтів з даними проявами, n=1200	
	Абс.	%
Лихоманка	279	23,25

Продовження таблиці 4.3

Атаксія	161	13,42
Розлад поверхневої і глибокої чутливості	151	12,58
Геміпарез	86	7,17
Тетрапарез	80	6,67
Когнітивні порушення	74	6,17
Вегетативні кризи	63	5,25
Епінапади (генералізовані, фокальні, абсанси, міоклонії)	46	3,83
Запаморочення	43	3,58
Тазові порушення	39	3,25
Тремор	35	2,92
Бульбарний синдром	35	2,92
Головний біль	32	2,67
Фасцикуляції	13	1,08
Порушення психіки, поведінки	8	0,67
Кашель	7	0,58
Парапарез	7	0,58
Порушення зору	6	0,50
Слабкість	4	0,33
Аміотрофії	4	0,33
Біль у вусі	4	0,33
Екстрапірамідні порушення	3	0,25
Порушення ходьби	3	0,25
Птоз	3	0,25
Підвищення АТ	3	0,25
Глухота	1	0,08
Порушення сну	1	0,08
Отолікворея	1	0,08

Таким чином, можна виділити найбільш часті скарги і симптоми, які відзначали самі пацієнти або їх родичі: стійкий інтенсивний головний біль, порушення свідомості, бульбарні, чутливі, рухові порушення, лихоманка.

Саме з цими скаргами пацієнти первинно зверталися до різних спеціалістів, частіше до неврологів.

Безумовно, спектр, послідовність виникнення симптомів індивідуальні і залежать від ряду факторів, але дані синдроми відображають не тільки переважну топіку ураження, але і найбільш характерне поєднання загальномозкового або гіпертензійно-гідроцефального синдрому з клінікою ураження коркових, підкоркових і стовбурових структур.

Таблиця 4.4

Кореляційний аналіз факторів, пов'язаних з основними клінічними проявами (симптомами / синдромами).

Фактор	R	T	P
Нозологічна форма	-0,29	-6,18	0,004
Тривалість хвороби	0,23	6,77	0,0001
Етіологія процесу (моно- чи асоційована)	0,32	7,42	0,001
Тип патогена	0,31	8,4	0,004
Типом МІ	-0,34	-4,95	0,0001
Зміни у ЦНС, за даними МРТ	0,23	6,80	0,005
Локалізація вогнищ в головному мозку, за даними МРТ	-0,25	-6,76	0,0001
Гідроцефальний синдром, за даними МРТ	0,28	6,46	0,00001
Дислокація мозкових структур, за даними МРТ	-0,23	6,34	0,0001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірна кореляція.

У таблиці 4.4 представлені результати кореляційного аналізу факторів, які пов'язані з МІ та впливають на основні скарги і симптоми у пацієнтів з передбачуваною НІ.

З представленого аналізу встановлено, що клінічні прояви мають негативний зв'язок з нозологічною формою ($|r| = -0,29$, $p = 0,004$), типом МІ ($|r| = -0,34$, $p = 0,0001$), типом патогена ($|r| = 0,31$, $p = 0,004$).

4.2 Характеристика клінічних синдромів залежно від нозологічної форми, типу патогена

Виражений астеничний синдром реєструвався у більшості пацієнтів (1191, 99,25%), приблизно з однаковою частотою при всіх нозологіях.

Гострі зміни в загальній кількості балів за шкалою Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA) ≥ 2 пунктів, як наслідок інфекції на момент надходження були зареєстровані у 161 (13,42%) пацієнтів. При детальному розгляді найчастіше (63,98% всіх випадків) зміни qSOFA реєструвалися у пацієнтів з МЕ і значно рідше – при інших нозологіях ($\chi^2 = 365,65$, $df = 6$, $p = 0,0001$). У пацієнтів з МоІ індекс qSOFA ≥ 2 був зареєстрований у 65 (10,87%) осіб, найбільш часто на тлі EBV (13 (20,00%) випадків), бактеріальної (10 (15,38%) випадків) інфекції. При МІ зміни індексу qSOFA спостерігалися у 76 (25,85%) хворих, у всіх випадках при поєднанні HSV +Пн (5 (6,58%) випадків).

Кахексія визначалася у 52 (4,33%) хворих, 40,38% всіх випадків даного стану були виявлені у пацієнтів з МЕ, 21,15% – на тлі ЕМПП ($\chi^2 = 55,58$, $df = 6$, $p = 0,0001$). У 24 (4,01%) випадках кахексія розвивалася на тлі МоІ (EBV – 25,00%, CMV – 25,00%, HHV6 – 20,83%), у 16 (5,44%) – на тлі МІ. Метаболічний, гіпоталамічний синдроми як прояви обмінно-ендокринних порушень були виявлені у 623 (51,92%) і 861 (71,75%) пацієнтів відповідно. Метаболічні порушення реєструвалися у всіх пацієнтів з ЕМ, ЛЕ, у 84,50% хворих з МЕ, у 54,12% – з РЕМ, 50,80% – з АЕ ($\chi^2 = 44,69$, $df = 6$, $p = 0,0001$). Гіпоталамічний синдром – у 91,47% хворих з МЕ, 90,00% – з ЕМ, 78,85% хворих з РЕМ, рідше при інших клінічних формах ($\chi^2 = 26,35$, $df = 12$, $p = 0,0001$). Метаболічні порушення у 267 (44,65%) випадках розвивалися при МоІ (EBV – 25,17%, HSV – 24,15%, HHV6 – 14,97%), у 106 (17,73%) – при асоційованій (HSV +CMV – 6,60%, EBV +HHV – 6,60%). Гіпоталамічний синдром при МоІ частіше визначався на тлі HSV і EBV інфекції.

Лихоманка спостерігалася у 934 (77,83%) пацієнтів, але найбільш часто в осіб з МЕ (95,35%), ЛЕ (81,48%), ЕМ (80,00%) ($\chi^2 = 106,28$, $df = 18$, $p = 0,0001$).

Рівень і тривалість лихоманки до надходження у ВІТ ІЕІХ також залежали від клінічної форми. Найвищі показники лихоманки реєструвалися у пацієнтів з МЕ $Me = 38,2C$, ($LQ = 37,8C$, $UQ = 38,9C$), ЛЕ $Me = 37,6C$, ($LQ = 37,3C$, $UQ = 37,9C$). При інших клінічних формах (АЕ, РЕМ, ЕМПР) рівень лихоманки становив $Me = 37,2C$, ($LQ = 37,0C$, $UQ = 37,4C$). Більш тривалий період субфебрилітету спостерігався у пацієнтів з АЕ ($Me = 38,9$ днів, $LQ = 13$, $UQ = 45$ днів) і ЛЕ ($Me = 36,8$ днів, $LQ = 7$, $UQ = 69$ днів), максимальна тривалість лихоманки становила 270 днів. У пацієнтів з РЕМ – $Me = 18,5$ днів, ($LQ = 13$, $UQ = 25$ днів), МЕ – $Me = 27,1$ днів, ($LQ = 14$, $UQ = 34$ днів). Лихоманка у 494 (82,61%) випадках реєструвалася при МоІ (частіше на тлі HSV – 31,17%, EBV – 24,90%, HHV6 – 12,55%, Бр – 4,25%), в 249 (84,69 %) – при МІ (HSV +CMV – 18,03%).

Цефалгія була зафіксована у 1193 (99,42%) пацієнтів, і як астеничний синдром реєструвалася приблизно з однаковою частотою при всіх клінічних формах, але характер і інтенсивність головного болю відрізнялися ($\chi^2 = 147,35$, $df = 12$, $p = 0,0001$). Найбільш інтенсивний різкий головний біль спостерігався у пацієнтів з МЕ (в 96,90% випадків), рідше при ЕМ (81,97% хворих). У частини пацієнтів (34,50% і 18,67% відповідно) головний біль супроводжувався нудотою, блювотою. Найчастіше вказані стани спостерігалися у хворих з МЕ (84,50% і 68,99% відповідно), АЕ (32,80% і 12,40% відповідно), ЛЕ (74,07% і 29,63% відповідно). Головний біль відзначався у всіх хворих з МоІ та МІ, але у пацієнтів з поєднаною інфекцією інтенсивна цефалгія спостерігалася у 245 (83,33%) хворих, у той час як при МоІ – у 447 (74,75%). Артралгії та міалгії різного генезу при надходженні реєструвалися у 679 (56,58%) і 457 (38,08%) хворих. Найбільш часто міалгії турбували пацієнтів з ЕМПР (у 82,18% випадків) ($\chi^2 = 127,35$, $df = 6$, $p = 0,0001$), артралгії – з АЕ (46,00%) ($\chi^2 = 63,07$, $df = 6$, $p = 0,0001$). При МоІ міалгії спостерігалися у 350 (58,53%) пацієнтів, частіше на тлі HSV – 20,90%, EBV – 13,38%, HHV6 – 8,86%, Бр – 3,85%, ТБ – 2,34 %. При МІ – у 192 (65,31%) хворих (HSV +CMV – 12,93%, HSV +EBV – 7,48%). Артралгії при МоІ реєструвалися у 250 (41,81%) пацієнтів (HSV – 14,55%, EBV – 5,18%, HHV6 – 5,02%). При МІ – у 111 (37,16%) хворих.

Герпетичні висипання на губах, слизовій ротоглотки при надходженні були виявлені у 716 (59,67%) пацієнтів, частіше на тлі МЕ (у 70,00% хворих), МЕ (66,67%) ($\chi^2 = 29,04$, $df = 18$, $p = 0,0001$).

Порушення свідомості при надходженні було зареєстровано у 207 (17,25%) хворих, найчастіше при МЕ (у 83,72% пацієнтів). Рівень свідомості по ШКГ був на рівні $Me = 10,00$ балів, ($LQ = 9,0$ балів, $UQ = 13,00$ балів). Порушення свідомості у пацієнтів з МоІ було діагностовано у 101 (16,89%), переважно при EBV – 23,17%, CMV – 20,79%, Бк – 17,89%, ТБ – 8,91%. У хворих з МІ порушення свідомості спостерігалось у 61 (20,75%) осіб.

Явища ННГМ спостерігалися у 157 (12,83%) пацієнтів, в 64,33% випадків при МЕ ($\chi^2 = 497,53$, $df = 6$, $p = 0,0001$). У хворих з МоІ ННГМ реєструвався у 62 (10,71%), зокрема у всіх пацієнтів з бактеріальною нейроінфекцією, туберкульозом, мікозом ЦНС. При МІ ННГМ визначається у 61 (20,75%) хворого.

Лімфаденопатія була виявлена у 883 (73,58%) пацієнтів, переважно з МЕ (в 91,47% випадків), ЛЕ (у 81,48% випадків), АЕ (в 81,60% випадків) ($\chi^2 = 122,61$, $df = 18$, $p = 0,0001$). При МоІ лімфаденопатія діагностована у 476 (82,21%) хворих (HSV – 26,92%, EBV – 17,56%, CMV – 9,20%, HHV6 – 9,20%), при МІ – у 261 (88,67%) (HSV +CMV – 19,85%; HSV +EBV – 10,20%).

Явища поліорганної недостатності зареєстровані у 113 (9,42%) пацієнтів, переважно при МЕ (у 54,26% хворих) ($\chi^2 = 249,15$, $df = 6$, $p = 0,0001$). При МоІ поліорганна недостатність розвинулася у 45 (7,53%) випадках (EBV – 17,78%, HHV6 – 17,78%, Бк – 15,56%), при мікст- в 58 (19,73%) (HSV +Бк – 8,62%). Токсикоз та ексикоз визначалися у 174 (14,50%) і 124 (10,33%) хворих відповідно, і найбільш часто також при МЕ (в 96,12% і 88,37% випадків, відповідно) ($\chi^2 = 311,2$, $df = 12$, $p = 0,0001$). При МоІ явища токсикозу були діагностовані у 79 (13,21%) пацієнтів, провідними патогенами, як і при розвитку поліорганної недостатності, були Бк – 21,25%,

EBV –18,99%, HHV6 – 13,92%). На тлі МІ явища токсикозу були виявлені у 77 (26,19%) пацієнтів, частіше також на тлі поєднання HSV +Бк (10,39%).

За результатами неврологічного обстеження анізокорія була визначена у 202 (16,83%) хворих, переважно у пацієнтів з МЕ (в 55,81% випадків) ($\chi^2 = 210,18$, $df = 6$, $p = 0,0001$). При МоІ у 96 (16,95%) осіб (HSV – 31,25%), мікст- у 62 (21,09%). Косоокість – у 194 (16,17%) хворих, в 44,96% випадків у пацієнтів з МЕ ($\chi^2 = 101,37$, $df = 12$, $p = 0,0001$), ністагм – в 1160 (96,67%) випадках.

Прозопареа спостерігався у 314 (26,17%) пацієнтів, зокрема й у 62,17% хворих з МЕ. У пацієнтів з МоІ даний симптом спостерігався у 132 (22,07%) осіб (у 29,55% на тлі HSV). У випадках МІ – у 68 (23,13%) осіб, зокрема при поєднанні EBV +Бр (11,76%).

Порушення у чутливій сфері (різної локалізації та типом) спостерігалися у всіх пацієнтів з МЕ, рідше при інших клінічних формах ($\chi^2 = 76,61$, $df = 6$, $p = 0,0001$). Зміни поверхневої чутливості частіше виявлялися у вигляді гіпестезії (70,50%) за провідниковим типом. При МІ гіпестезії діагностували у 169 (57,48%), при МоІ – у 444 (74,25%) хворих. Стійкі болі по ходу великих нервових стовбурів були помічені у 620 (51,67%) хворих і найчастіше при ЕМПР (у 80,46% хворих) ($\chi^2 = 111,95$, $df = 12$, $p = 0,0001$) (рис. 4.1). У 327 (27,25%) пацієнтів болі мали хронічний характер, у 96 (8,00%) – гострий.

У пацієнтів з МоІ болі спостерігалися у 309 (51,67%), переважно на тлі HSV (43,69%). При МІ болі по ходу нервових стовбурів турбували 178 (60,54%) пацієнтів, у 51 (28,65%) випадку були пов'язані з HSV +CMV.

Бульбарні порушення були визначені у 228 (19,00%) пацієнтів, з яких 114 (50,00%) були з МЕ ($\chi^2 = 237,64$, $df = 24$, $p = 0,0001$). При МоІ бульбарні симптоми виявлені у 98 (16,39%) хворих і в 39 (39,80%) випадках розвивалися на тлі HSV, в 16 (16,33%) – на тлі Бк інфекції, у 12 (12,24 %) – Бр. У пацієнтів з МІ бульбарні симптоми визначені у 84 (28,57%) осіб, зокрема у 11 (13,10%) з HSV +EBV, 11,90% – HSV +CMV, 9,52% – EBV +Бр, 5,95% – HSV +ПН.

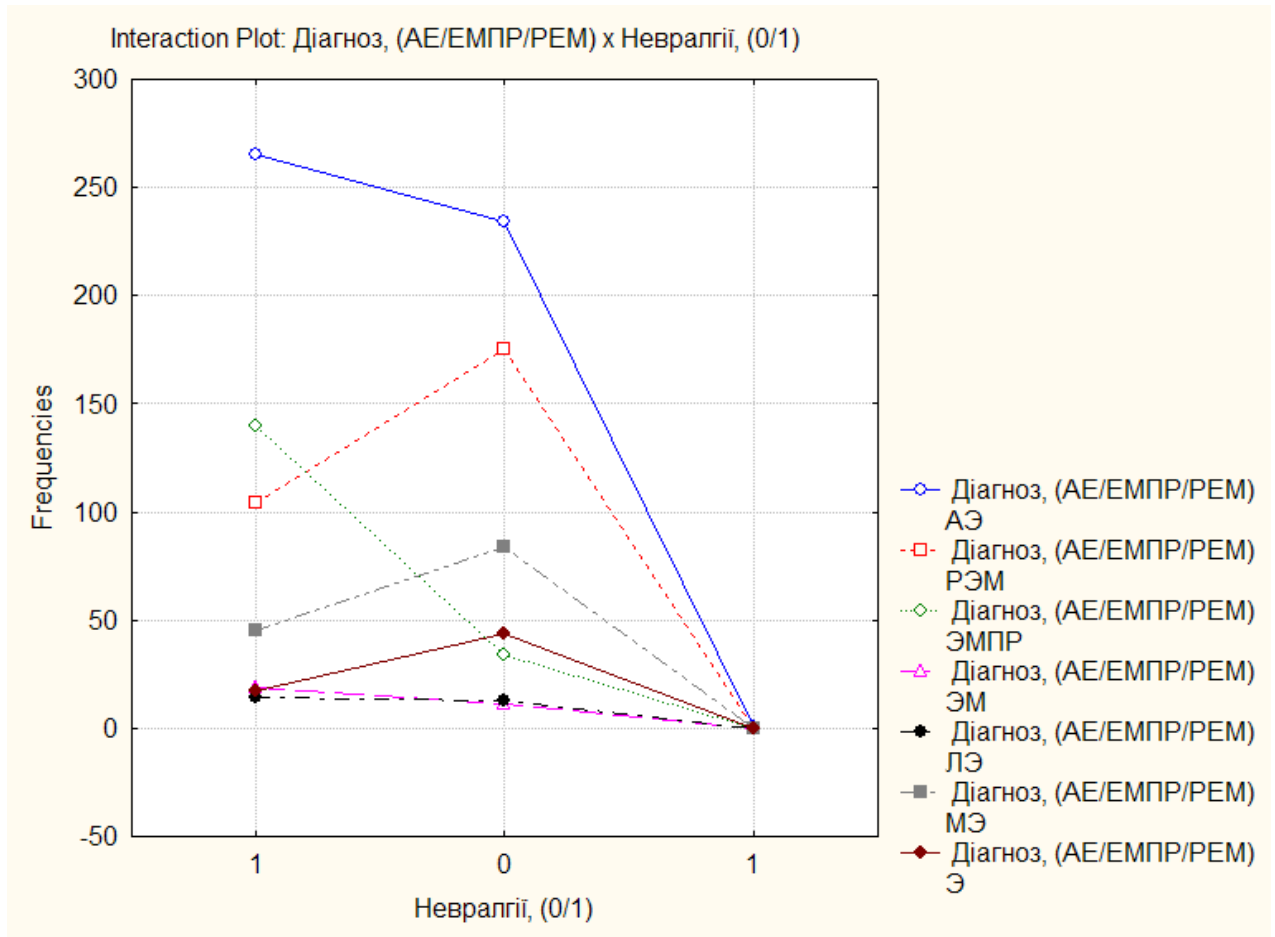


Рис. 4.1 Частота (в абс. числах) болей по ходу нервових стовбурів у пацієнтів запальними захворюваннями нервової системи.

Порушення у руховій сфері, як і в сенсорній, спостерігалися у більшості пацієнтів (1023, 85,25%). Найбільш часто виявлялися у вигляді геміпарезу 546 (45,50%), тетрапарезу 368 (30,67%) переважно у пацієнтів з РЕМ (96,06%), МЕ (у 93,00%), ЕМПР (92,95%) ($\chi^2 = 37,43$, $df = 6$, $p = 0,0001$). М'язова сила була на рівні $Me = 2,3$ бала, ($LQ = 2$ бали, $UQ = 3$ бали). Аміотрофії при цьому спостерігалися у 225 (18,25%) пацієнтів, частіше при ЕМПР (45,33% всіх випадків) ($\chi^2 = 290,32$, $df = 6$, $p = 0,0001$) (рис. 4.2).

На тлі МоІ аміотрофії були виявлені у 130 (21,74%) пацієнтів, при МІ – у 62 (21,09%). Координаторні порушення відмічені у 1138 (94,83%) пацієнтів, атаксія – у 747(65,64%), частіше при РЕМ (74,82%), ЕМПР (у 75,29%), ЕМ (73,77%) ($\chi^2=91,59$, $df=6$, $p=0,0001$).

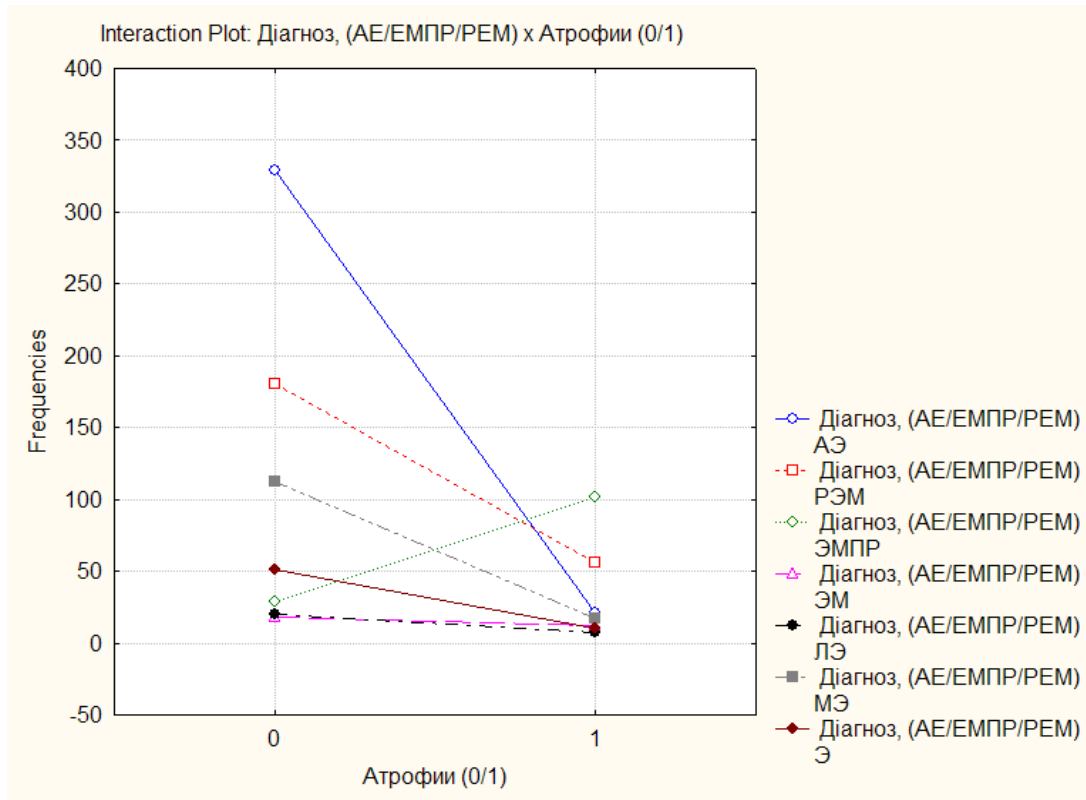


Рис. 4.2 Частота (абс. числах) виявлення аміотрофій у пацієнтів з запальними захворюваннями нервової системи.

Для пацієнтів з такими клінічними формами, як РЕМ, ЕМ була характерна мозочкова атаксія (66,55% і 63,33%, відповідно), ЭМПР – поєднана мозочкова і сенситивна (68,97% і 43,68%, відповідно), ЛЕ – мозочкова і коркова (51,85% і 22,22%, відповідно). На тлі МоІ атаксія була виявлена у 386 (66,22%) хворих (з них у 144 (37,31%) – при HSV). У пацієнтів з МІ атаксія спостерігалася у 168 (57,14%).

Менінгеальні симптоми виявлені у 168 (14,00%) пацієнтів, зокрема у 104 (61,90%) з МЕ, значно рідше при РЕМ (19 випадків), АЕ (16 випадків), ЭМПР (15 випадків) ($\chi^2=67,35$, $df=6$, $p=0,0001$). У пацієнтів з МоІ менінгеальні симптоми визначалась у 90 (15,05%) осіб, зокрема у всіх випадках бактеріальної нейроінфекції, туберкульозу, мікозу ЦНС. У пацієнтів з МІ дані симптоми були виявлені у 54 (18,37%) хворих, переважно при вірусно-бактеріальних та вірусно-грибкових асоціаціях. Характерним було те, що у пацієнтів досить рідко (23,81%) реєструвався весь спектр класичних менінгеальних симптомів. Так, найбільш

часто у хворих одночасно визначалися тільки ригідність м'язів потилиці (89,29%) і симптом Керніга (64,29%). У пацієнтів з МІ, поряд з вище зазначеними симптомами були характерними локальні менінгеальні симптоми: виличний феномен Бехтерева (70,37%), Менделя (79,63%), Мондонеци (90,74%) ($\chi^2=45,81$, $df=24$, $p=0,0001$).

Порушення функції тазових органів спостерігалось у 496 (41,33%) людей, частіше за типом затримки (у 359 хворих. 29,92%), у 137 (11,42%) – за типом нетримання з імперативними позивами. Даний вид дисфункції переважно супроводжував пацієнтів з ЕМПР (у 70,69% хворих), МЕ (у 70,54%), РЕМ (у 53,76%) ($\chi^2=64,81$, $df=24$, $p=0,0001$). У пацієнтів з МоІ порушення функції тазових органів виявлено у 223 (37,29%) осіб, переважно на тлі HSV (33,63%), EBV (29,60%) інфекції. В осіб з МІ даний вид порушень був відзначений у 167 (56,80%) хворих.

Епісиндром спостерігався у 247 (20,58%) пацієнтів. З них у 154 (63,56%) хворих раніше проведена протисудомна терапія була неефективною. У 163 (65,99%) пацієнтів реєструвалися переважно фокальні судоми, у 84 (34,01%) – генералізовані, зокрема абсанси (6,07%), міоклонії (4,05%). найчастіше епісиндром зафіксований у пацієнтів з МЕ (41,86%), ЛЕ (37,01%), РЕМ (21,15%) ($\chi^2=49,11$, $df=18$, $p=0,0001$). Необхідно відзначити, ЛЕ – єдина нозологія, при якій з однаковою частотою зустрічалися випадки епісиндрома з фокальними та генералізованими нападами. Серед осіб з МоІ фокальні епінапади спостерігалися у 13,88% (83 пацієнта), з МІ – 12,59% (37 пацієнтів) випадків. Генералізовані епінапади – 6,86% та 7,14% випадків відповідно.

Екстрапірамідні симптоми спостерігалися у 348 (29,00%) осіб, але їх поєднання і характер визначалися нозологічною формою. Так, у всіх пацієнтів з ЛЕ і у 90,00% з ЕМ по мірі прогресування захворювання спостерігався переважно гіпокінетично-гіпертонічний синдром (ригідність, акінезія, тремор спокою, вегетативні і психічні порушення). У хворих з ЕМПР (58,77%) і РЕМ (48,75%) – гіперкінетично-гіпотонічний синдром

(тремор спокою і дії, брадикінезія, дистонія, вегетативні та психічні порушення) ($\chi^2=43,04$, $df=6$, $p=0,0001$).

Різні порушення в психоемоційній сфері діагностовані були у більшості пацієнтів (1100, 91.67%). У переважного числа вони виявляли себе у вигляді тривожно-депресивних станів (636 випадків, 53,03%). Продуктивна психопатологічна симптоматика у вигляді дистимічних, деліріозно-аментивного і онейроїдного синдромів була зареєстрована у 39 хворих. В 11 (28,21%) випадках це були пацієнти з МЕ, у яких спостерігалися протраговані психози, що супроводжуються депресивно-параноїдним або галюцинаторно-параноїдним синдромами. Зорові і слухові галюцинації, переважно страхітливого характеру, сенестопатії, нав'язливі ідеї розвивалися або посилювалися у вечірній час, у 17,95% хворих мали рецидивуючий характер. Порушення сфери емоцій і почуттів зазначено у 83 пацієнтів (з них 31 (37,35%) – з МЕ, 29 (34,94%) – РЕМ). При цьому спостерігалися як випадки ейфорії, так і апатії, страху, дистимії. Якщо у пацієнтів з МЕ дані порушення мали транзиторний характер, то у хворих з РЕМ, ЛЕ, ЭМПР зміни в сфері емоцій, почуттів були стійкими, здебільшого поєднувалися з тривожно-депресивним синдромом. У пацієнтів з моноінфекцією порушення в психоемоційній сфері (переважно тривожно-депресивний синдром) зафіксовані у 555 (92,81%), з яких 182 (32,79%) випадку на тлі HSV), при МІ – 253 (86,05%) (зокрема 41 (16,21%) при HSV+CMV).

Дисфункція вегетативної нервової системи спостерігалася у більшості пацієнтів (1102, 91,83%), зокрема в усіх з МЕ, ЕМ. У 93,55% випадків при РЕМ, у 88,89% – при ЛЕ, в 86,78% – при ЕМПР, Характер вегетативних порушень був різноманітний, але найбільш важкими були випадки з частими вегетативними кризами ($\chi^2=30,11$, $df=12$, $p=0,002$). У пацієнтів з МоІ даний вид порушень спостерігався у 560 (93,65%), при МІ – 250 (85.03%) пацієнтів.

Ліквородинамічні порушення переважно у вигляді гіпертензійно-гідроцефального синдрому були діагностовані у 495 (41,95%) хворих, найчастіше у пацієнтів з МЕ (у 75,97%), Е (у 50,82%), АЕ (у 42,00%) ($\chi^2=63,54$, $df=6$, $p=0,0001$). На тлі МоІ ліквородинамічні порушення виявили у 274 (45,82%), МІ у

153 (52,04%) осіб. Клінічно у пацієнтів спостерігалася стійка, рефрактерна до прийому знеболюючих препаратів цефалгія, напади нудоти, блювоти на найвищому рівні головного болю, зниження гостроти зору, хиткість при ходьбі, низька толерантність до фізичних навантажень, емоційна лабільність.

Характер і локалізацію патологічних змін в ЦНС у пацієнтів з ЗЗНС інфекційного генезу відображали не лише дані неврологічного огляду, але і результати інструментальних обстежень, основним з яких була МРТ у різних режимах.

За даними МРТ, патологічні зміни в ЦНС були виявлені у 885 (73,75%) пацієнтів, з яких у 775 (54,58%) в головному мозку, у 110 (9,17%) в спинному мозку, у 37 (3,08%) – і в головному, і спинному мозку.

Найчастіше патологічні зміни в ЦНС реєстрували у пацієнтів з РЕМ (30,62% всіх випадків), в усіх хворих з ЛЕ (27 випадків) ($\chi^2=79,84$, $df=6$, $p=0,0001$). Для пацієнтів з РЕМ, ЕМ був характерний МРТ-синдром гострої запальної демієлінізації з ураженням білої і сірої речовини головного мозку, з помірним мас-ефектом, перифокальним набряком, вибірковою зміною сигналу на постконтрастних зображеннях та зворотність змін на тлі проведеної терапії. У випадках хронічного перебігу захворювання поряд з неконтрастованим вогнищевим ураженням білої і сірої речовини спостерігалась атрофія головного мозку.

З 279 пацієнтів з діагнозом РЕМ вогнища демієлінізації в головному мозку були виявлені у 236 (84,59%), (у 153 (54,84%) випадках з накопиченням контрасту), у спинному мозку – у 86 (30,82%) осіб. Паралельно з виявленими змінами у 225 (80,65%) хворих, за даними МРТ, визначали атрофію головного мозку з розвитком у 114 (40,86%) – процесу злипання, у 21 (7,53%) – гідроцефального синдрому.

У пацієнтів з АЕ патологічні зміни у головному мозку були виявлені у 214 (42,00%), у 144 (67,29%) випадках були представлені у вигляді процесу злипання між оболонками, атрофії головного мозку ($\chi^2=49,53$, $df=6$, $p=0,0001$). Патологічні вогнища в головному мозку були виявлені у 70 (32,71%) хворих.

У пацієнтів з МЕ, за даними МРТ, патологічні зміни виявлені у 125 (96,90%). У 79 (63,25%) випадках вогнища запалення накопичували контраст, зокрема у 38 (30,40%) з різким перифокальним набряком і загрозою дислокації мозкових структур, у 16 (12,00%) – з ділянками крововиливів ($\chi^2 = 51,24$, $df = 6$, $p = 0,002$). У 90 (72,00%) хворих паралельно визначався гідроцефальний синдром.

Серед 174 пацієнтів з ЕМПР патологічні зміни в ЦНС, за даними МРТ, визначалися у 112 (64,37%), з яких у 92 (52,87%) – головному мозку, у 19 випадках з накопиченням контрасту ($\chi^2 = 54,84$, $df = 6$, $p = 0,001$). Паралельно у 98 (56,32%) діагностовано атрофія головного мозку, у 33,91% – процес злипання.

Як було зазначено вище, у всіх 27 пацієнтів з ЛЕ, за даними МРТ головного мозку, були виявлені патологічні вогнища з явищами атрофії, у 10 (37,04%) випадках з накопиченням контрасту ($\chi^2 = 87,21$, $df = 6$, $p = 0,0001$). Для даної категорії хворих був характерний МРТ-синдром мультифокально-дифузійної або мультифокально-дегенеративної лейкоенцефалопатії з багатовогнищевим ураженням, дифузними змінами білої речовини, явищами атрофії.

Серед пацієнтів з ЕМ і Е патологічні зміни в ЦНС були виявлені у 24 (90,00%) і 60 (98,36%) осіб відповідно, переважно у головному мозку. Атрофія головного мозку паралельно була виявлена у 22 пацієнтів з ЕМ (78,33%) і 43 (70,49%) – з Е.

У пацієнтів з МоІ патологічні зміни в ЦНС, за даними МРТ, були визначені у 447 (74,75%) осіб, в 337 (56,35%) випадках з локалізацією у головному мозку. При вірусній МоІ формування зон пошкодження і запалення спостерігалось частіше при HSV (31,99%), EBV (26,85%). У 90,00% випадків – на тлі бактеріальної НІ (пневмококи, стафілококи), у всіх пацієнтів з ТБ, мікозів ЦНС.

При МІ у 196 (66,67%) пацієнтів виявлені патологічні зміни в ЦНС. З них у 142 (48,30%) випадках в головному мозку.

Найбільш прогностично несприятливими можна вважати пацієнтів з маркерами активності таких патогенів як: HSV + ТБ, HSV + Пн, EBV + Бр, HSV +

EBV, так як у них у всіх випадках виявлені вогнищеві зміни в ЦНС з переважною локалізацією в корково-підкоркових, стовбурових відділах, з розвитком стійких ліквородинамічних порушень, поліорганні зміни ($\chi^2 = 98,51$, $df = 6$, $p = 0,0001$).

4.3 Особливості клінічних проявів при моно- і мікст-інфекції

З метою виявлення клінічних критеріїв, що визначають тип інфекції (МоІ, МІ), був проведений порівняльний аналіз 150 основних клінічних і нейровізуалізаційних симптомів і синдромів у трьох групах пацієнтів: І група – 598 осіб з маркерами моноінфекції (МоІ), ІІ група – 294 людини – мікст-інфекції (МІ); ІІІ група – 308 осіб, у яких маркерів активної інфекційного процесу виявлено не було. В результаті аналізу було виділено 15 симптомів/синдромів, патологічних характеристик, за якими досліджувані групи достовірно відрізнялися.

У таблиці 4.5 представлені порівняльні дані про частоту даних синдромів і симптомів у групах.

Таблиця 4.5

Порівняльні дані про частоту реєстрації синдромів і симптомів у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи

Симптом/синдром	І група, з маркерами моноінфекції, n=598		ІІ група, маркерами мікст-інфекції, n=294		ІІІ група, без маркерів активної інфекції, n=308		P _{1,2,3}
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
qSOFA \geq 2 балів	65*	10,87	76*	25,85	20*	6,49	0,0001
Тривалість лихоманки до надходження до ВІТ	Me=30,34 дня; (LQ=12,0, UQ= 36,0 днів)		Me=33,84 дня; (LQ=14,0, UQ= 42,0 днів)		Me=26,84 дня; (LQ=15,0, UQ= 32,0 дня)		0,04
Ступінь цефалгії: сильна, помірна	447*	74,75	245*	83,33	198*	64,25	0,04
	151*	25,25	49*	16,67	110	35,75	
Порушення свідомості по ШКГ	Me=12,4 балів; (LQ=10,0, UQ= 13,0 балів)		Me=11,2 балів; (LQ=9,0, UQ=13,0 балів)		Me=13,8 балів; (LQ=11,0, UQ=14,0 балів)		0,008

Продовження таблиці 4.5

Набряк-набухання головного мозку	62*	10,37	61*	20,75	34*	11,36	0,0002
Лімфаденопатія	476*	79,60	261*	88,78	146*	47,40	0,0002
Супутня патологія легень: пневмонія	47*	7,36	47*	15,99	12*	3,90	0,004
Поліорганна недостатність	45*	7,57	58*	19,78	10*	3,25	0,0000 1
Токсикоз	79*	13,21	77*	26,19	18*	5,84	0,0003
Ексікоз	49*	8,19	57*	19,39	18*	5,84	0,0003
Стійкі болі по ходу нервових стовбурів	309	51,76	178*	60,54	133*	43,18	0,002
Бульбарні порушення	98*	16,39	84*	28,57	46*	14,94	0,02
Характер тазових порушень: за типом затримки за типом нетримання	154* 69	25,75 11,54	127* 40	43,20 13,61	78* 28	18,51 9,09	0,0004
Контрастування вогнищ у головному мозку, за даними МРТ	165*	27,59	112*	38,10	69	22,40	0,0002
Кількість вогнищ, виявлених у головному мозку, за даними МРТ	Me=3 вогнища; (LQ=1, UQ= 5 вогнищ)		Me=4 вогнища; (LQ=2, UQ= 7 вогнищ)		Me=2 вогнища; (LQ=1, UQ= 4 вогнища)		0,0002

Примітка: P – між групами розраховувалося за методом ANOVA Краскела-Уолліса; * – для кількісних показників між групами розраховувалося методом Манна-Уїтні; Me – медіана, LQ – нижній кватиль, UQ – верхній кватиль.

За результатами порівняльного аналізу за методом ANOVA Краскела-Уолліса, групи достовірно відрізнялися за кількістю пацієнтів з індексом qSOFA ≥ 2 балів ($\chi^2 = 22,68$, $df = 2$, $p = 0,0001$). У II групі пацієнтів з МІ у 2,3 рази частіше порівняно з I групою, і в 3,9 рази частіше порівняно з III групою реєстрували зміни індексу qSOFA. Відмінності в групах спостерігалися також в тривалості лихоманки до надходження у ВІТ ІЕІХ ($\chi^2 = 6,31$, $df = 2$, $p = 0,04$). У

групі пацієнтів з маркерами МІ тривалість попередньої лихоманки була більше ($Me = 33,84$ днів; $LQ = 14,0$, $UQ = 42,0$ дні).

Групи також відрізнялися за інтенсивністю цефалгії ($\chi^2 = 6,11$, $df = 2$, $p = 0,04$). У II групі пацієнтів в 1,12 рази порівняно з I і в 1,29 рази частіше порівняно з III групою реєструвався постійний інтенсивний головний біль.

У II групі у пацієнтів спостерігалось більш глибоке пригнічення свідомості за ШКГ ($Me = 11,2$ балів; $LQ = 9,0$, $UQ = 13,0$ балів) порівняно з I, III групами. У цій же групі пацієнтів в 2 рази частіше порівняно з I, III групами реєстрували симптоми ННГМ ($\chi^2 = 12,35$, $df = 2$, $p = 0,002$).

У пацієнтів з МІ (II група) в 1,1 рази частіше порівняно з I і в 1,8 рази частіше порівняно з III групою визначали лімфаденопатію ($\chi^2 = 17,13$, $df = 2$, $p = 0,0002$).

Пневмонія як супутнє ураження легень у пацієнтів II групи з МІ спостерігалася в 2,17 рази частіше, ніж в I групі, і в 4 рази частіше, ніж III групі ($\chi^2 = 10,96$, $df = 2$, $p = 0,004$).

Поліорганну недостатність у пацієнтів з МІ реєстрували в 6 разів частіше порівняно з хворими III групи і в 2,6 разів частіше порівняно з групою з МоІ ($\chi^2 = 25,11$, $df = 2$, $p = 0,0001$). Такі патологічні стани, як токсикоз і ексикоз, також достовірно частіше реєстрували у групі пацієнтів з МІ (в 1,9 і в 4,5 рази та в 2,3 і 3,3 рази відповідно) порівняно з I і III групами ($\chi^2 = 15,93$, $df = 2$, $p = 0,0003$; $\chi^2 = 16,48$, $df = 2$, $p = 0,0003$).

Стійкі невралгії в 1,4 рази частіше реєстрували у пацієнтів II групи порівняно з III групою ($\chi^2 = 7,25$, $df = 2$, $p = 0,02$). Бульбарні порушення були визначені також частіше у хворих з МІ в 1,7 рази порівняно з I групою і в 1,9 рази порівняно з III групою. Порушення функції тазових органів за типом затримки (обструкції) у II групі визначали у 43,20% хворих, що у 2,3 рази частіше, ніж у III групі, і в 1,6 разів частіше, ніж в I групі ($\chi^2 = 15,58$, $df = 2$, $p = 0,0002$).

За даними нейровізуалізації (МРТ головного мозку) досліджувані групи відрізняв не сам факт виявлення патологічних вогнищ в головному мозку, а кількість даних вогнищ і частота накопичення ними контрасту. Так, у групі

пацієнтів з мікст-інфекцією частота накопичення вогнищами контрасту була в 1,3 і 1,7 разів вища порівняно з I і III групами ($\chi^2 = 13,93$, $df = 2$, $p = 0,0002$), що відображало активність і поширеність патологічного процесу. Число патологічних вогнищ у II групі становило $Me = 4$ вогнища ($LQ = 2$, $UQ = 7$ осередків) ($\chi^2 = 23,05$, $df = 2$, $p = 0,0002$).

У результаті проведеного паралельно кореляційного аналізу за методом Спірмена визначили, що вказані клінічні симптоми і синдроми пов'язані з типом МІ. Результати даного аналізу представлені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Кореляційний аналіз факторів, клінічних симптомів, пов'язаних з типом інфекції

Фактор	R	T	P
Тривалість лихоманки	-0,25	-6,28	0,002
Ступень цефалгії	0,29	6,87	0,0001
Порушення свідомості за ШКГ	-0,31	8,41	0,001
Явища набряку-набухання головного мозку	-0,23	6,45	0,001
Лімфаденопатія	0,32	8,95	0,0001
Характер патології дихальної системи	-0,33	8,80	0,001
Наявність поліорганної недостатності	-0,29	-6,16	0,0001
Наявність токсикозу	-0,25	-4,46	0,00001
Наявність ексікозу	-0,25	-6,14	0,0001
Стійкий біль	0,28	5,43	0,0001
Наявність бульбарних порушень	0,29	6,89	0,0001
Наявність порушень функції тазових органів	-0,26	-3,94	0,0001
Наявність діенцефальних криз	0,25	6,10	0,0001
Кількість патологічних вогнищ у головному мозку, за даними МРТ	0,34	8,15	0,0001
Накопичення контрасту вогнищами, за даними МРТ головного мозку	0,25	6,78	0,0001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірної кореляція.

По результатам аналізу встановлені кореляції, типу інфекції з лімфаденопатією ($|r| = 0,32$, $p = 0,0001$), наявністю вогнищевих змін у головному мозку ($|r| = 0,34$, $p = 0,0001$).

4.4 Резюме

Таким чином, для пацієнтів із ЗЗНС найбільш характерним є певне поєднання загальномозкових, гіпертензійно-гідроцефальних з корково-підкірковими і стовбуровими синдромами, що клінічно виявлялося у вигляді стійкої цефалгії, порушення свідомості, бульбарних, рухових, чутливих порушень, лихоманки.

Саме ці симптоми первинно можуть формувати клінічну картину хвороби, що необхідно враховувати при обстеженні пацієнтів на першому і другому етапах надання медичної допомоги. Практично у всіх пацієнтів (більш ніж 90,0%) паралельно з зазначеними симптомами реєстрували обмінно-ендокринні порушення, які вимагали корекції патогенетичної терапії.

Найбільш класичною і важкою в клінічному плані нозологічною формою запального захворювання нервової системи є менінгоенцефаліт. У пацієнтів з МЕ найчастіше (у 63,98% всіх випадків) зареєстровані зміни індексу qSOFA, спостерігалася фебрильна лихоманка ($M_e = 38,2C$), порушення свідомості (у 83,72% пацієнтів), набряк-набухання головного мозку (64,33%), бульбарні (50,00%), гострі психо-емоційні (28,31%), чутливі порушення (100,0%), епісиндром (41,96%), поліорганна недостатність (51,26%). Особливістю пацієнтів з МЕ мікст-етіології було більш частий розвиток порушення свідомості, набряку-набухання головного мозку, генералізованих епінападів, виявлення локальних менінгеальних симптомів (Бехтерева, Менделя, Мондонезі). Дана клінічна форма була найбільш характерна для моно-бактеріальних і мікст-інфекцій, а серед асоціантів зокрема були бактерії і гриби.

Такі нозологічні форми як РЕМ, ЕМПР, ЛЕ відрізнялися домінуванням і поєднанням в клінічній картині різних вогнищевих неврологічних синдромів: рухових, чутливих, екстрапірамідних, тазових, когнітивних, мозочкових порушень, що відображало з одного боку поширеність, глибину патологічного процесу, з іншого. – ураження білої речовини головного мозку. В усіх пацієнтів топика структурних

патологічних змін визначалася не лише клінічно, але і підтверджувалася наявністю вогнищ демієлінізації й атрофії головного мозку за даними МРТ. Такі клінічні форми найчастіше реєстрували у пацієнтів з маркерами моно-вірусної або вірусно-вірусної, вірусно-бактеріальної МІ.

Найбільш прогностично несприятливими можна вважати асоціації: HSV+ТБ, HSV+Пн, EBV+Бр, HSV+EBV, так як у всіх пацієнтів з цими поєднаннями патогенів були виявлені вогнищеві зміни в ЦНС (клінічно і за даними МРТ) з переважною локалізацією процесу в корково-підкіркових і стовбурових структурах, стійкі ліквородинамічні, обмінно-ендокринні порушення, поліорганна недостатність.

Проведений аналіз клінічних симптомів і синдромів за методом ANOVA Краскелла-Уолліса і кореляційного аналізу за методом Спірмена, у досліджуваних групах залежно від типу інфекції дозволили визначити низку патологічних станів і ступені їх проявів, які пов'язані і частіше реєструють в осіб з мікст-інфекцією. Це тривала лихоманка (Me = 33,8 дня), стійкий інтенсивний головний біль, порушення свідомості за ШКГ (Me = 11 балів), з явищами набряку-набухання головного мозку, лімфаденопатією, поліорганною недостатністю, токсикозом, ексікозом, стійкими болями по ходу нервових стовбурів, порушенням функції тазових органів за типом затримки, багатовогнищеве ураження головного мозку, за даними МРТ (Me = 4 вогнища і більше), з накопиченням цими осередками контрасту, зміна індексу qSOFA ≥ 2 балів і, відповідно, високий ризик летального результату. Наявність 8 і більше з 15 представлених критеріїв дозволяє клінічно запідозрити наявність МІ у пацієнтів з ЗЗНС та провести більш поглиблене їх обстеження.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Панасюк Е. Л. Арахноенцефалит в практике інфекціониста / Е. Л. Панасюк, Д. В. Говорова // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. —2012. — Випуск № 35, —Т.2. — С. 212-217.

2. Панасюк Е.Л. Клинические и диагностические особенности Лайм-боррелиоза у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы / Е.Л. Панасюк // Проблемы військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. — 2015. — Випуск. 44. — Т. 2. — С. 276–282.

3. Панасюк О. Л. Особливості клініки, діагностики й терапії інфекційних захворювань з демієлінізацією / О. Л. Панасюк, В. Ф. Марієвський, В. І. Матяш, Т. Л. Токунова // Матеріали Науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (21-22 травня 2008 р., м. Тернопіль). — 2008. — С. 306-307.

4. Панасюк Е. Л. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций / Е. Л. Панасюк, Т. Л. Токунова, Д. В. Говорова, О. П. Мостовая, Л.В. Березіна // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів Республіки Білорусь (29-30 травня 2014 р., Вітебськ). —2014. — С. 137-138.

РОЗДІЛ 5 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО- НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ПРОЯВІВ ВІРУСНИХ І ВІРУСНО- ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

5.1 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусної моно- і мікст-інфекції

За результатами обстеження в умовах ВІТ ІЕІХ у 516 (43,00%) пацієнтів виявлені маркери герпесвірусної моноінфекції (МоГВІ), у 176 (14,67%) – маркери герпесвірусної мікст-інфекції (МіГВІ).

Серед пацієнтів з маркерами герпесвірусної моноінфекції було 126 (24,42%) чоловіків, 390 (75,58%) жінок, у віці $Me = 34,4$ років ($LQ = 25,0$, $UQ = 43,0$ року), мікст – 58 (32,95%) чоловіків, 118 (67,05%) жінок, у віці $Me = 35,5$ років, ($LQ = 26,0$, $UQ = 43,0$ року).

За даними аналізу медичної документації, тривалість хвороби у пацієнтів з МоГВІ була $Me = 2,6$ року ($LQ = 1,0$, $UQ = 3,0$ року), при МіГВІ – $Me = 3,4$ року ($LQ = 1,0$, $UQ = 5,0$ років).

Попередні діагнози, з якими пацієнти направлялися у ВІТ ІЕІХ, були найрізноманітнішими (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Попередні діагнози у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією

Діагноз	Вірусна моноінфекція, n=516		Герпесвірусна мікст-інфекція, n=176		Усього, n=692	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЕМПР	69	13,37	23	13,07	92	13,29
Tumor cerebri	12	2,33	0	0	12	1,73
БАС	0	0	1	0,57	1	0,14
РЕМ	121	23,45	39	22,16	160	23,12
МЕ	21	4,07	4	2,27	25	3,61
АЕ	250	48,45	92	52,27	342	49,42
Е	17	3,29	1	0,57	18	2,60
ОНМК	1	0,19	2	1,14	3	0,43
ЕМ	7	1,36	0	0	7	1,01

Продовження таблиці 5.1

ДЕП	1	0,19	3	1,70	4	0,58
М	1	0,19	0	0	1	0,14
ЛЕ	2	0,39	0	0	2	0,29
ВСД	6	1,16	4	2,27	10	1,45
Гангліоніт	3	0,58	0	0	3	0,43
Остеохондроз	3	0,58	7	3,98	10	1,45
Шизофренія	2	0,39	0	0	2	0,29

Як показано в таблиці 5.1., спектр попередніх діагнозів був досить великий, але найчастіше діагностували АЕ (49,42%). Достовірної різниці в частоті передбачуваних діагнозів між групами виявлено не було, але в групі з МоГВІ були пацієнти з підозрою на онкопатологію головного мозку (2,33%).

Початок захворювання в групі з МоГВІ у 153 (29,65%) був гострий, у 72 (13,95%) – підгострий, у 291 (56,40%) – хронічний. При МіГВІ – у 32 (18,18%) гострий, у 46 (26,14%) підгострий, у 98 (55,68%) хронічний.

В якості причин розвитку хвороби в групі з МоГВІ 438 (84,88%) пацієнтів вказували ГРВІ, 39 (7,56%) – пологи, 42 (8,14) – травму, 13 (2,52%) – оперативне втручання. Як додатковий фактор 303 (58,72%) хворих називали хронічний стрес. У групі МіГВІ, так само, як і при МоГВІ, провідною причиною хвороби більшість пацієнтів (143, 81,25%) вважали ГРВІ, і значно рідше (5, 2,84%) – пологи, (5, 2,84%) – травми, (1, 0,57%) – оперативне втручання.

За методом ANOVA Краскелла-Уолліса була виявлена достовірна різниця між групами з МоГВІ і МіГВІ в первинному визначенні етіології процесу ($\chi^2 = 25,56$, $df = 1$, $p = 0,0001$). За даними первинно проведеного обстеження у пацієнтів з групи МоГВІ, у 21 (4,07%) був виявлений HSV, у 24 (4,65%) – EBV, у 3 (0,58%) – CMV+ T, у 9 (1,74%) – Бр, у 1 (0,19%) Бк. При МіГВІ – HSV (11, 6,25%), CMV (3, 1,70%), HHV6 (2, 1,14%), VZV (2, 1,14%), EBV (2, 1,14%), HSV+ CMV (6, 3,41%), EBV+ HHV7 (2, 1,14%).

Дослідження СМР з метою виключення НІ в групі з МоГВІ первинно було проведено 33 (6,40%) пацієнтам, в групі з МіГВІ – 11 (6,25%) хворим.

За даними загальноклінічного дослідження ліквору в групі МоГВІ, первинний цитоз був на рівні $Me = 12$ клітин ($LQ = 1,0$, $UQ = 3,0$), лімфоцитарного характеру, білок $Me = 0,39$ г/л ($LQ = 0,16$ г/л, $UQ = 1,2$ г/л).

У групі з МіГВІ, за даними первинного загальноклінічного дослідження ліквору, цитоз був на рівні $Me = 15$ клітин ($LQ = 1,0$, $UQ = 7,0$), лімфоцитарного характеру, білок $Me = 0,66$ г/л ($LQ = 0,16$ г/л, $UQ = 1,2$ г/л).

Рецидиви хвороби або загострення до лікування в ІЕІХ у пацієнтів з МоГВІ були зафіксовані у 363 (70,35%), при МіГВІ – 122 (69,32%).

Противірусна терапія пацієнтам з МоГВІ раніше призначалася в 99 (19,19%) випадках, з яких 87 (16,87%) – АЦ. У групі з МіГВІ противірусна терапія була раніше призначена і проведена 58 (32,95%) хворим, що у 1.7 разів частіше, ніж у групі МоГВІ ($\chi^2 = 14,08$, $df = 1$, $p = 0,0002$).

Супутня патологія в групі пацієнтів з МоГВІ була виявлена у 405 (78,49%) осіб, з МіГВІ – в 1,15 разів частіше (у 159 (90,34%), $p = 0,0001$).

За методом ANOVA Краскелла-Уолліса була виявлена достовірна різниця в характері і частоті діагностики патології ендокринної, сечостатевої, дихальної систем в групах пацієнтів з маркерами МоГВІ і МіГВІ ($\chi^2 = 25,56$, $df = 1$, $p = 0,0001$). У хворих з МоГВІ патологія ендокринної системи була діагностована у 288 (55,81%), дихальної – у 39 (7,56%), сечостатевої – 268 (51,94%), при МіГВІ відповідно – у 1,19 разів частіше (у 117 (66,48%) пацієнтів, $p = 0,0006$), у 2,66 разів рідше (5 (2,84%), $p = 0,001$), у 1,25 разів частіше (у 115 (65,34 %) хворих ($p = 0,0009$)).

За результатами обстеження у ВІТ ІЕІХ, етіологічна структура МоГВІ: HSV – 200 (38,76%), EBV – 153 (29,65%), CMV – 63 (12,21%), HHV6 – 70 (13,57%), HHV7 – 20 (3,88%), VZV – 10 (1,94%). При МіГВІ виявлено 15 варіантів поєднань ГВ, серед яких найчастіше реєструвалися: HSV+ CMV – 60 (34,09%), HSV+ EBV – 34 (19,32%), HSV+ CMV+ EBV – 20 (11,36%), EBV+ HHV6 – 16 (9,09%) випадків.

Незважаючи на різноманіття клінічних проявів ГВІ, для кожного етіологічного типу існують свої патогномонічні неврологічні ознаки.

Поєднання і вираженість даних неврологічних синдромів відображають ступінь і глибину ураження нервової системи і визначає клінічну форму ГВІ.

Найбільш частою нозологічною формою при МоГВІ і МіГВІ був АЕ – 251 (48,64%) і 103 (58,52%) відповідно. У 36 (20,45%) хворих діагностовано – РЕМ, у 30 (17,05%) – ЕМІР, у 4 (2,27%) – МЕ, у 2 (1,14%) – ЛЕ, у 1 (0,57%) – Е (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Частота реєстрації нозологічних форм у пацієнтів з маркерами моно- і мікст- герпесвірусної інфекції

Нозологічна форма	МоГВІ, n=516		МіГВІ, n=176		Всього, n=692		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Арахноенцефаліт	251	48,64	103	58,52	354	51,16	0,01
Розсіяний енцефаломієліт	124	24,03	36	20,45	160	23,16	0,986
Енцефало-мієлолополи-радикулоневрит	69	13,37	30	17,05	99	14,31	0,12
Енцефаломієліт	9	1,74	0	0	9	1,30	0,001
Лейкоенцефаліт	12	2,33	2	1,14	14	2,02	0,144
Менінгоенцефаліт	26	5,04	4	2,27	30	4,34	0,042
Енцефаліт	25	4,84	1	0,57	26	3,76	0,004

Примітка: P – відмінність достовірності між групами, розраховувалася за методом кутового перетворення Фішера.

За методом ANOVA Краскела-Уолліса виявлена достовірна різниця в частоті певних нозологічних форм при МоГВІ і МіГВІ ($\chi^2 = 5,12$, $df = 1$, $p = 0,02$). При МіГВІ у 1,2 рази частіше реєструвався АЕ, в той час як інші клінічні форми (ЕМ, ЛЕ, МЕ, Е) – у 1,4-2 рази частіше при МіГВІ. Основні неврологічні симптоми і синдроми, що спостерігають у пацієнтів залежно від нозологічної форми та типу інфекції представлені у додатках В та Г.

АЕ був діагностований у 354 (51,16%) пацієнтів (у 251 (48,64%) на тлі МоГВІ, у 103 (58,52%) на тлі МіГВІ). У пацієнтів з моновірусною інфекцією провідними патогенами були HSV 110 (43,82%), EBV 71 (28,29%), CMV 32

(12,75%), HHV6 24 (9,56%), при МіГВІ – поєднання HSV+ CMV 39 (37,86%), HSV+ EBV 20 (19,42%).

Найчастіше пацієнти з АЕ надходженні скаржилися на сильний головний біль (178 (70,92%) і 102 (99,02%) відповідно), рухові порушення у вигляді геміпарезу (148 (58,96%) і 52 (50,45%) відповідно), лихоманку (217 (86,95%) і 79 (76,70%) відповідно (*додатках В та Г*)).

Клінічні прояви церебрального АЕ залежали від переважної локалізації запального процесу. Так, у пацієнтів з дифузним церебральним АЕ у неврологічному статусі відзначено домінування загальноомозкової, нейровегетативної та психопатологічної симптоматики над вогнищевою. Визначена достовірна різниця у частоті реєстрації загальноомозкової симптоматики і лікворогіпертензійного синдрому у пацієнтів з МоГВІ і МіГВІ ($\chi^2 = 5,7$, $df = 1$, $p = 0,016$). У пацієнтів з МіГВІ в 1,5 рази частіше порівняно з групою МоГВІ реєструвався лікворогіпертензійний синдром (в 77,67% випадків, проти 49,40%, $p < 0,01$), у 2,13 рази частіше – зниження гостроти зору (47,57% проти 22,31%, $p < 0,01$), в 1,3 рази частіше – нейроендокринні чутливі порушення (86,49% проти 62,15%, $p < 0,01$), у 1,15 рази частіше – лімфаденопатія (96,12% проти 83,27%, $p < 0,01$), в 1,2 рази частіше – болі по ходу великих нервових стовбурів (72,82% проти 57,77%, $p < 0,01$, за методом кутового перетворення Фішера), в 1,6 разів частіше – бульбарні порушення (57,28% проти 34,26%, $p < 0,01$), в 2,7 разів частіше – екстрапірамідні порушення (49,51% проти 18,33%, $p < 0,01$).

Рухові порушення найбільш часто виявлялися у вигляді геміпарезу (58,96% і 50,49% випадків, відповідно), сенсорні – за проводниковим типом (35,46% і 12,62%, відповідно).

При тяжкому перебігу АЕ спостерігалось у 9 (3,59%) з МоГВІ і у 1 (0,97%) пацієнта з МіГВІ порушення свідомості, переважно за типом оглушення ($Me = 13$ балів), також діагностували бульбарні порушення (у 34,26% і 57,28% випадків, відповідно), ознаки поліорганної недостатності (у 1,99% і 0,97% випадків, відповідно), перевищення індексу qSOVA (у 1,2% і в

1,94% випадків, відповідно), епілептиформні синдром (у 16,33% і 8,74% випадків, відповідно).

Більш специфічна неврологічна картина спостерігалася у 69 (19,55%) хворих, з локалізацією запалення переважно в задній черепній ямці або базальних відділах. У цих випадках поряд з цефалгією були виявлені: зниження гостроти і зміна полів зору, порушення функції окоорухових нервів (34, 9,36%), недостатність функції III, V, VII, VIII, X, XII пар черепних нервів, мозочкові симптоми. На тлі МіГВІ визначено у 5,1 разів частіше ураження III пари ЧН (22,33% проти 4,38%, $p < 0,01$), у 2,13 рази частіше VII (20,39% проти 9,56%, $p < 0,01$), у 3,5 рази частіше VIII пар ЧН (12,62% проти 3,59%, $p < 0,01$). Частота ураження IV, VI, IX, X у групах достовірно не відрізнялася.

У пацієнтів з МіГВІ також частіше спостерігалися ознаки порушення вищої нервової діяльності ($\chi^2 = 6,9$, $df = 1$, $p = 0,01$). Так, в цій групі в 1,9 рази частіше діагностували когнітивні порушення (86,41% проти 43,43%, $p < 0,01$), у 2,6 разів частіше – кіркові порушення (28,16 % проти 10,76%, $p < 0,01$), в 1,2 рази частіше психічні порушення (91,26% проти 72,11%, $p < 0,01$). При більш детальному розгляді характеру психопатологічної симптоматики помічено значне переважання тривожно-депресивного синдрому (в 64,94% і 52,43% випадків відповідно). Психічні порушення посилювалися у період активації вірусної інфекції, чергового загострення або рецидиву, що у 4 (3,88%) пацієнтів змусило диференціювати процес з шизофренією і маніакально-депресивним психозом.

У більшості пацієнтів з маркерами як з МоГВІ, так і МіГВІ спостерігалася дисфункції вегетативної нервової системи, але в 1,12 рази частіше вегетативна недостатність діагностувалася при Мі (89,32% проти 79,28%, $p < 0,01$).

Достовірної різниці за частотою реєстрації іншої осередкової симптоматики при АЕ МоГВІ і МіГВІ виявлено не було.

З додаткових проявів АЕ слід зазначити наявність тривалого до $Me = 38$ днів ($LQ = 13$, $UQ = 45$ днів), субфебрилітету $Me = 37,5$ ($LQ = 37,2C$, $UQ = 37,7C$), лімфаденопатії (у 83,27 % і 96,12% хворих), міалгії (у 64,94% і 66,02%), артралгії (у 52,19% і 31,07%).

За даними загальноклінічного дослідження СМР, у пацієнтів з АЕ цитоз був на рівні $Me = 3$ клітин/мкл ($LQ = 2$ клітин/мкл, $UQ = 5$ клітин/мкл), білок $Me = 0,32$ г/л ($LQ = 0,16$ г/л, $UQ = 0,42$ г/л), глюкоза 2,7 ммоль/л ($LQ = 2,3$ ммоль/л, $UQ = 3,2$ ммоль/л), тиск $Me = 126$ мм.вод.ст. ($LQ = 116$ мм.вод.ст., $UQ = 140$ мм.вод.ст.). Достовірної різниці в загальноклінічних показниках СМР у пацієнтів з АЕ МоГВІ і МіГВІ виявлено не було ($p = 0,3$). За даними МРТ головного мозку і спинного мозку у 142 (56,57%) пацієнтів з АЕ на при МоГВІ були виявлені патологічні зміни. При МіГВІ – у 68 (66,02%) хворих ($p = 0,04$). Найчастіше патологічні зміни локалізувалися у головному мозку (у 134 (53,39%) випадків при МоГВІ та в 66 (64,08%) при МіГВІ). Значно рідше – у спинному мозку (у 2 (1,94%) і 8 (3,19%) відповідно). У 101 (40,24%) пацієнта з МоГВІ і у 37 (35,92%) при МіГВІ були виявлені поодинокі гіперінтенсивні (у режимі TW2) вогнища ($p = 0,22$). Кількість осередків патологічного сигналу при АЕ становило $Me = 2$ ($LQ = 0$ вогнищ, $UQ = 3$ вогнища). У пацієнтів з МоГВІ вогнища запалення переважно розташовувалися перивентрикулярно (32,67%) і підкіркових ділянках (32,67%), рідше в лобових (2,97%), скроневих (4,95%), тім'яних частках (6,93%). У 3 (2,97%) випадках поодинокі осередки накопичували контраст. У пацієнтів з МіГВІ вогнища також частіше локалізувалися в перивентрикулярних ділянках (16,22%). Ознаки лікворогіпертензійного синдрому (помірне розширення конвексимальних субарахноїдальних просторів, базальних цистерн і шлуночкової системи) у пацієнтів з МоГВІ були виявлені у 20 (7,97%), при МіГВІ – в 3 рази частіше (у 25 (24,27%) хворих, $p = 0,007$) рис. 5.1, 5.2 (Фото).

Процес злипання, кістозно-гліозні зміни між оболонками головного мозку діагностовано у 84 (33,47%) при МоГВІ і у 30 (29,13%) пацієнтів при МіГВІ, ознаки атрофії головного мозку – у 108 (41,04%) і 40 (38,83%) хворих відповідно ($p = 0,2$, за методом кутового перетворення Фішера).

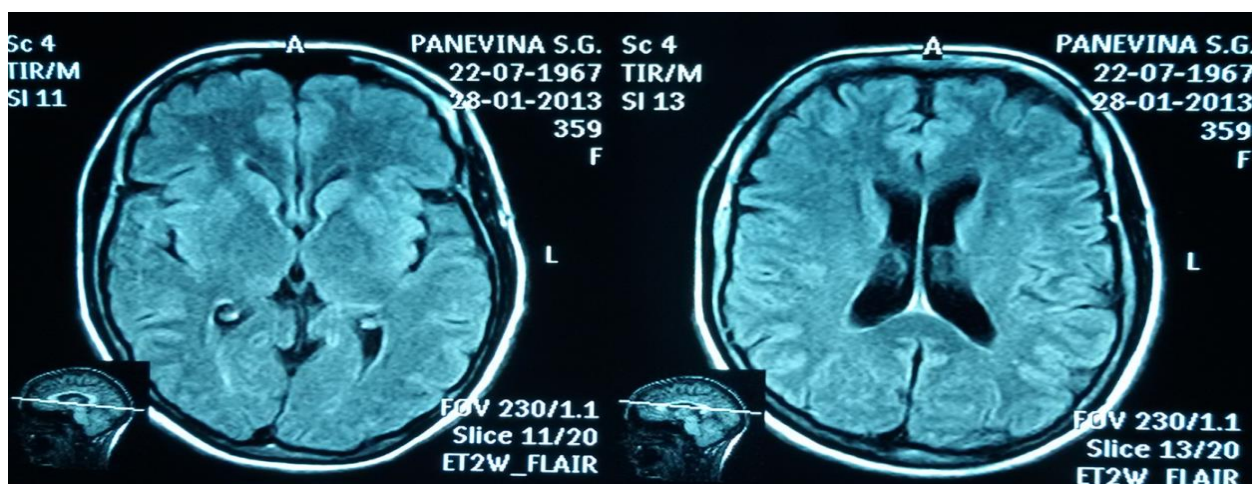


Рис. 5.1 Пацієнт П. Арахноенцефаліт (у лікворі HSV1/2 IgG). Поодинокі вогнища запалення і демієлінізації в лобових, скроневих і перивентрикулярних ділянках на тлі процесу злипання.

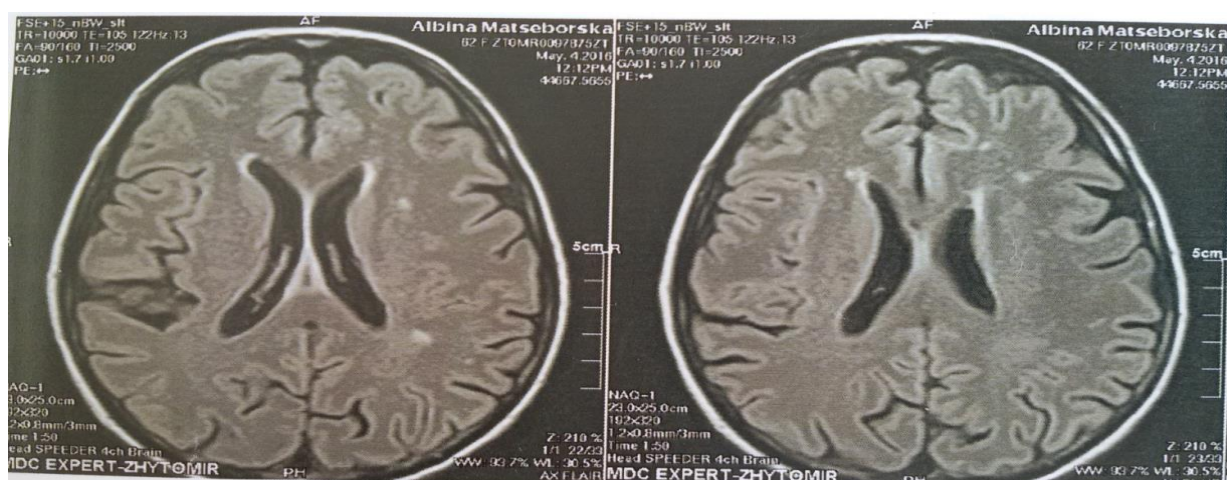


Рис. 5.2 Пацієнтка М. Арахноенцефаліт (у лікворі EBV (ДНК+), HSV1/2 IgG). Множинні осередки гліозу і демієлінізації в лобових, скроневих і перивентрикулярних ділянках на тлі атрофії головного мозку, процесу злипання.

Діагноз МЕ був встановлений у 30 (4,34%) хворих. Дана форма відрізнялася гостротою початку, етапністю появи клініко-неврологічних синдромів і тяжкістю перебігу. При МоГВІ МЕ діагностований у 26 (10,36%) хворих, при МіГВІ – 4 (3,88%). Провідними патогенами при МЕ на тлі МоГВІ були HSV (11, 42,11%), EBV (6, 23,08%), HHV6 (5, 19,23%), CMV (3,

11,54%). При МіГВІ – HSV+ VZV (2, 50,00%), CMV+ EBV (1, 25,00%), HSV+ EBV (1, 25,00%). При надходженні до стаціонару стан у всіх пацієнтів як з МоГВІ, так і з МіГВІ було розцінено як тяжкий. Провідними скаргами і клінічними проявами були порушення свідомості, інтенсивний головний біль (100,0%), лихоманка (100,0%), рухові порушення у вигляді тетрапареза (57,69% і 50,00% відповідно). Порушення свідомості (Me = 10 балів), ознаки набряку-набухання головного мозку в 1,2 рази спостерігалися частіше у пацієнтів з МіГВІ (100,00% проти 80,77%, 100,00% проти 69,23% відповідно, $p = 0,04$). На частоті реєстрації інших вогнищевих симптомів достовірної різниці між групами не виявлено. У всіх пацієнтів спостерігалася лихоманка Me = 38,2С (LQ = 37,8С, UQ = 38,9С), тривалість якої до надходження до ВІТ ІЕІХ варіювалася і досягала Me = 27,11 днів (LQ = 14, UQ = 34 днів). Поліорганна недостатність у пацієнтів з МЕ при МоГВІ відзначена у 42,31% хворих при МіГВІ – у 50,00%. Лімфаденопатія відповідно у 84,62% і 100% пацієнтів.

Для пацієнтів з даною нозологічною формою були також характерні когнітивні (порушення пам'яті, уваги у 69,23% і 50,00% відповідно), психічні порушення (переважно за типом протрагованого психозу з галюцинаторно-параноїдним синдромом 96,15% і 100,00 % відповідно), епінапади (38,46% і 50,00% відповідно), лікворогіпертензійний синдром (88,46% і 100,00% відповідно). Найбільш вираженими були лікворно-гіпертензійний синдром, рухові порушення у вигляді тетрапарезу (57,69% і 50,00% випадків), чутливі порушення за провідниковим типом (46,15% і 25,00%, відповідно) і психопатологічна симптоматика (дистимічний, деліріозно-аментивний і онейроїдний синдроми 76,92% і 100%, відповідно).

За даними загальноклінічного дослідження СМР у пацієнтів з МЕ, цитоз був Me = 139 клітин/мкл (LQ = 69 клітин/мкл, UQ = 250 клітин/мкл), білок Me = 0,66 г/л (LQ = 0,33 г/л, UQ = 0,99 г/л), глюкоза 2,9 ммоль/л (LQ = 2,5 ммоль/л, UQ = 3,4 ммоль/л), тиск Me = 218

мм.вод.с. (LQ = 196 мм.вод.ст., UQ = 240 мм.вод.ст). Достовірної різниці в загальноклінічних показниках СМР у пацієнтів з МЕ МоГВІ і МіГВІ виявлено не було ($p = 0,08$).

За даними МРТ головного мозку, патологічні зміни в ЦНС були виявлені у всіх пацієнтів з МЕ, у спинному мозку – в 9 (34,62%) і 1 (25,00%) випадків відповідно. Патологічні осередки при МоГВІ найчастіше (42,31%) локалізувалися у перивентрикулярних ділянках, лобових частках, мозочку, стовбурі головного мозку (15,38%). У 5 (19,23%) випадках діагностовано ділянки запалення з крововиливами. При МіГВІ – скроневих, тім'яних частках, мосту, стовбурі головного мозку (25,00%). Кількість вогнищ при МЕ досягало $Me = 3$ (LQ = 0, UQ = 5 вогнищ). Накопичення контрасту патологічними вогнищами відзначено у 21 (80,77%) пацієнта з МоГВІ і у 50,00% з МіГВІ. У 22 (84,62%) пацієнтів з МоГВІ і у всіх з МіГВІ після перенесеного МЕ відзначено розвиток процесу злипання між оболонками головного мозку (рис.5.3, 5.4 (Фото)).

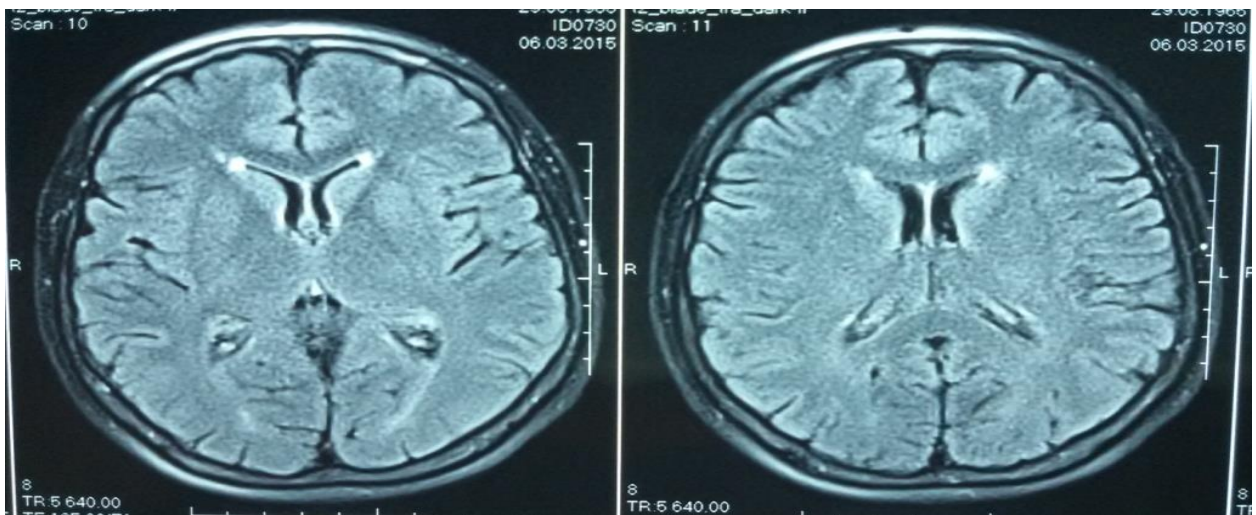


Рис. 5.3 Пацієнт М. Менінгоенцефаліт (в лікворі EBV (ДНК)+), перивентрикулярно ділянки запалення і лейкоареоза, у поєднанні із процесом злипання.

Особливу клінічну групу по різноманіттю неврологічної симптоматики становили пацієнти з РЕМ (160 (23,12%) хворих). У 124 (24,06%) випадках РЕМ

діагностований у пацієнтів з маркерами МоГВІ, у 36 (20,45%) – при МіГВІ. Провідними патогенами при МоГВІ були EBV (49, 39,52%), HHV6 (31, 25,00%), HSV (28, 22,58%), CMV (11, 8,87%). При МіГВІ – поєднання EBV+ HHV6 (19,44%), HSV+ EBV (19,44%), HSV+ HHV6 (5, 13,89%), HSV+ CMV (5, 13,89%).

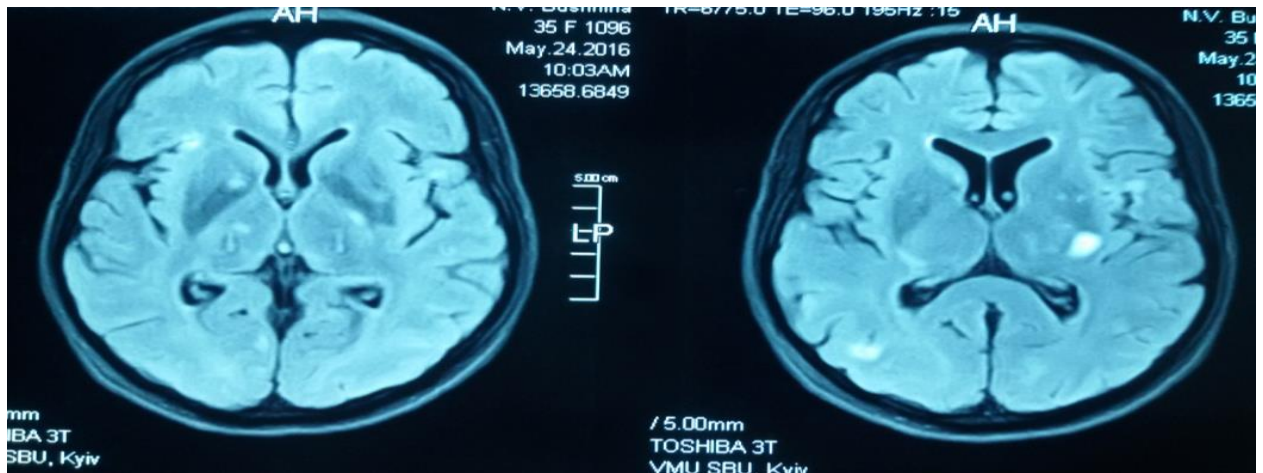


Рис. 5.4 Пацієнт Х. Менінгоенцефаліт (в лікворі EBV (ДНК)+, HHV7 (ДНК)+), виявлені перивентрикулярно у підкірковій, тім'яній ділянках вогнища запалення, що накопичують контраст, лейкоареоз, у поєднанні з атрофічним процесом.

У більшості пацієнтів захворювання дебютувало з моносиндрому, а потім, з плином часу, з'являлася і наростала інша вогнищева симптоматика. Провідними скаргами та проявами, з якими пацієнти надходили до клініки при МоГВІ були: головний біль (55,56%), рухові порушення у вигляді тетрапареза (35,48%), мозочкова атаксія (29,84%). У пацієнтів з МіГВІ: рухові порушення у вигляді тетрапарезу (41,64%), порушення чутливості, функції тазових органів (36,11%).

При порівнянні частоти окремих симптомів і симптомів при МоГВІ і МіГВІ зазначено, що у пацієнтів з МіГВІ в 1,6 разів частіше спостерігалися бульбарні (66,67% проти 40,32%, $p = 0,002$), в 1,4 разів – когнітивні (66,67% проти 47,58%, $p = 0,001$), в 1,9 разів – екстрапірамідні порушення (77,78% проти 39,52%, $p = 0,001$), у 3,10 разів частіше – епісиндром (25,00% проти 8,06%, $p = 0,002$).

При неврологічному обстеженні у пацієнтів з РЕМ зазначалося переважання осередкової симптоматики над загально мозковою. У пацієнтів з тяжким перебігом РЕМ, особливо в дебюті хвороби, спостерігалось порушення свідомості (11,29% і 13,09%), частіше за типом оглушення (Me = 13 балів), бульбарні порушення (в 40,32% і 44,44 % випадків).

Домінуючими синдромами у пацієнтів з РЕМ були рухові розлади різного ступеня вираженості і типу (98,39% і 86,11% відповідно), координаторні порушення (до 100%), дисфункція черепних нервів (II, III, VI, VII, IX, X, XII пар), порушення чутливості за провідниковим типом (49,11% і 36,11% відповідно), розладів функції тазових органів (26,61% і 22,22% відповідно). Симптоми ураження мозочка були виявлені у 77,78% і 79,84% пацієнтів відповідно. Патологічна неврологічна симптоматика у більшості пацієнтів розвивалася на тлі лихоманки (в 74,19% і 83,33% випадків) і лімфаденопатії (в 65,32% і 77,78% випадків, відповідно). Лихоманка на субфебрильному рівні Me = 37,4С (LQ = 37,2С, UQ = 37,8С) до лікування реєструвалася протягом Me = 18,5 днів, (LQ = 3 днів, UQ = 25 днів).

Характерними для даної групи пацієнтів були також різноманітні психопатологічні синдроми, переважно іпохондрично-депресивного, сінестопатично-іпохондричного, тривожно-депресивного характеру. При прогресуванні захворювання психічні і когнітивні порушення поглиблюються, що може бути першою причиною інвалідизації і втрати працездатності, особливо в осіб з інтелектуальними видами праці.

За даними загальноклінічного дослідження СМР, у пацієнтів з РЕМ цитоз був на рівні Me = 9 клітин/мкл (LQ = 6 клітин/мкл, UQ = 15 клітин/мкл), білок Me = 0,45 г/л (LQ = 0,33 г/л, UQ = 0,99 г/л), глюкоза 3,1 ммоль/л (LQ = 2,7 ммоль/л, UQ = 3,5 ммоль/л), тиск Me = 131 мм.вод.ст. (LQ = 126 мм.вод.ст., UQ = 140 мм.вод.ст.). Достовірної різниці в загальноклінічних показниках СМР у пацієнтів з РЕМ МоГВІ і МіГВІ виявлено не було (p = 0,1).

За результатами МРТ головного мозку, у всіх хворих були виявлені вогнища демієлінізації (гіпоінтенсивні на ТW1-підвішених зображеннях і гіперінтенсивні

на ТW2-підвішених зображеннях). Додатково до патологічних змін в головному мозку у 38 (30,65%) пацієнтів з МоГВІ і в 1,3 рази частіше при МіГВІ (у 15 (41,67%) $p = 0,04$) були виявлені вогнища демієлінізації в спинному мозку. У 57 (45,97%) і 11 (30,56%) випадках відповідно патологічні осередки в ЦНС накопичували контраст, що підтверджувало активність процесу демієлінізації. Для пацієнтів двох груп типовою була локалізація вогнищ у підкіркових, перивентрикулярних областях, стовбурі головного мозку (36,29% і 41,67%, відповідно), мості, мозочку (36,29% і 33,33%, відповідно). Розміри осередків широко варіювали – від 2-3 мм до 3 см і більше в діаметрі. Кількість вогнищ становило $Me = 6$ ($LQ = 4$, $UL = 8$ осередків). У 66,67% хворих при МоГВІ і в 69,64% при МіГВІ осередки були множинні (максимальна кількість до 18), округлої або овальної форми. У 45,97% і 30,56% випадків відповідно, навколо вогнищ визначалася зона перифокального набряку. У 53 (42,74%) пацієнтів з МоГВІ і 12 (33,33%) з МіГВІ паралельно спостерігався злипливий гліозні-кістозний процес між оболонками головного мозку. Крім вогнищ демієлінізації у 89 (71,77%) хворих з МоГВІ і у 32 (88,89%) з МіГВІ була виявлена атрофія головного мозку з розвитком вторинного гідроцефального синдрому (в 1,2 рази частіше, $p = 0,01$) (рис. 5.5, 5.6, 5.7).

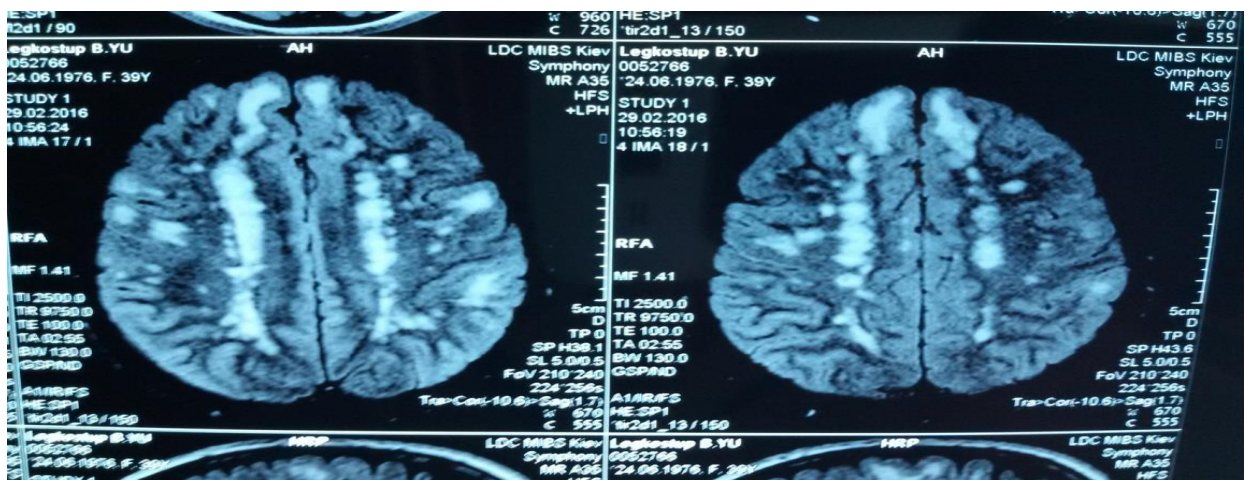


Рис. 5.5 Пацієнт Л. Розсіяний енцефаломієліт (РС, мозкова форма?) (У лікворі EBV (ДНК+), множинні вогнища демієлінізації і запалення, частина з яких зливного характеру з перифокальною зоною набряку. Вперше виявлений процес.

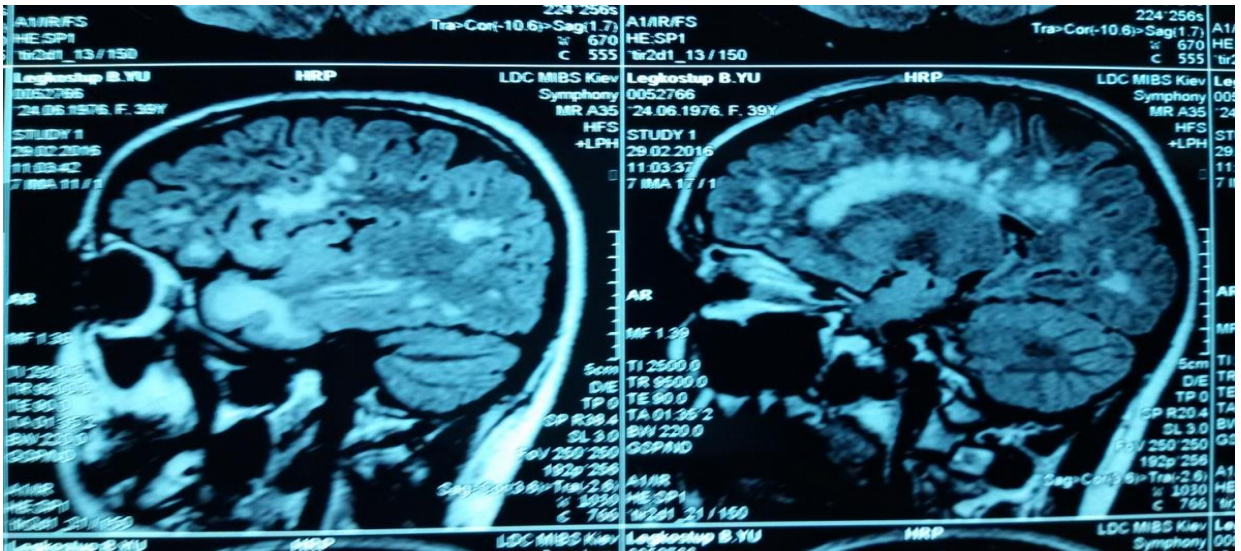


Рис. 5.5а Той же пацієнт Л. Розсіяний енцефаломієліт (РС, мозкова форма?) (В лікворі EBV (ДНК+), множинні вогнища демієлінізації і запалення, частина з яких зливного характеру з перифокальною зоною набряку «пальці Доусона»). Вперше виявлений процес.

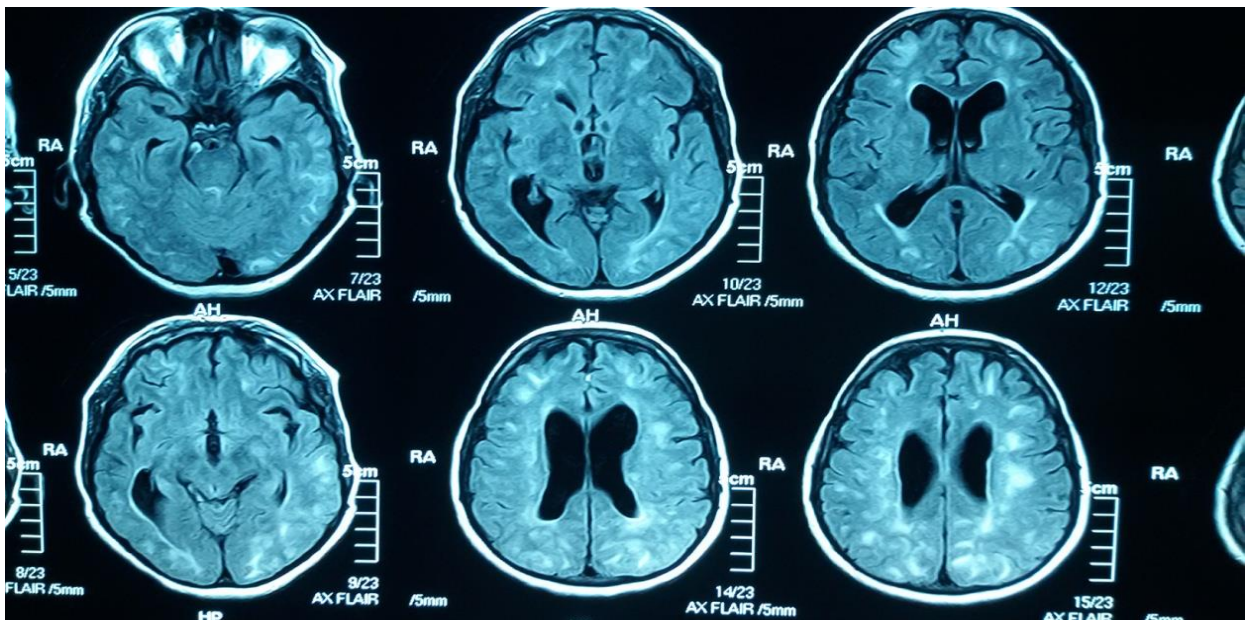


Рис. 5.6 Пацієнтка Н. Розсіяний енцефаломієліт (РС?) В лікворі (HHV6 IgG+, в крові EBV (ДНК+). Множинні вогнища демієлінізації в білій речовині головного мозку, місцями зливного характеру, атрофія головного мозку з розвитком вторинної арезорбтивної гідроцефалії.

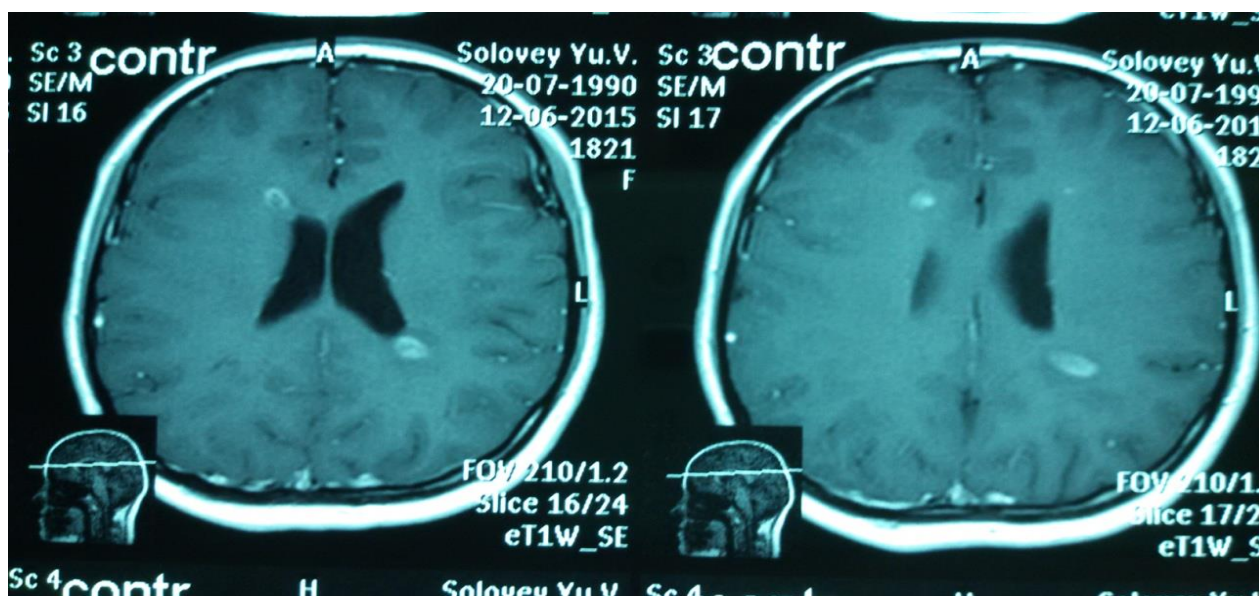


Рис. 5.7 Пацієнтка С. Розсіяний енцефаломієліт (в лікворі ННВ6+ ННВ7 (ДНК+). Вогнища демієлінізації в перивентрикулярній зоні накопичують контраст.

Патологічні зміни в спинному мозку у пацієнтів з МоГВІ у 33 (26,61%) випадках розташовувалися в шийному відділі, в 6 (4,84%) – грудному. При МіГВІ в 14 (38,69%) і в 2 (5,56%) випадків відповідно (рис. 5.8.).

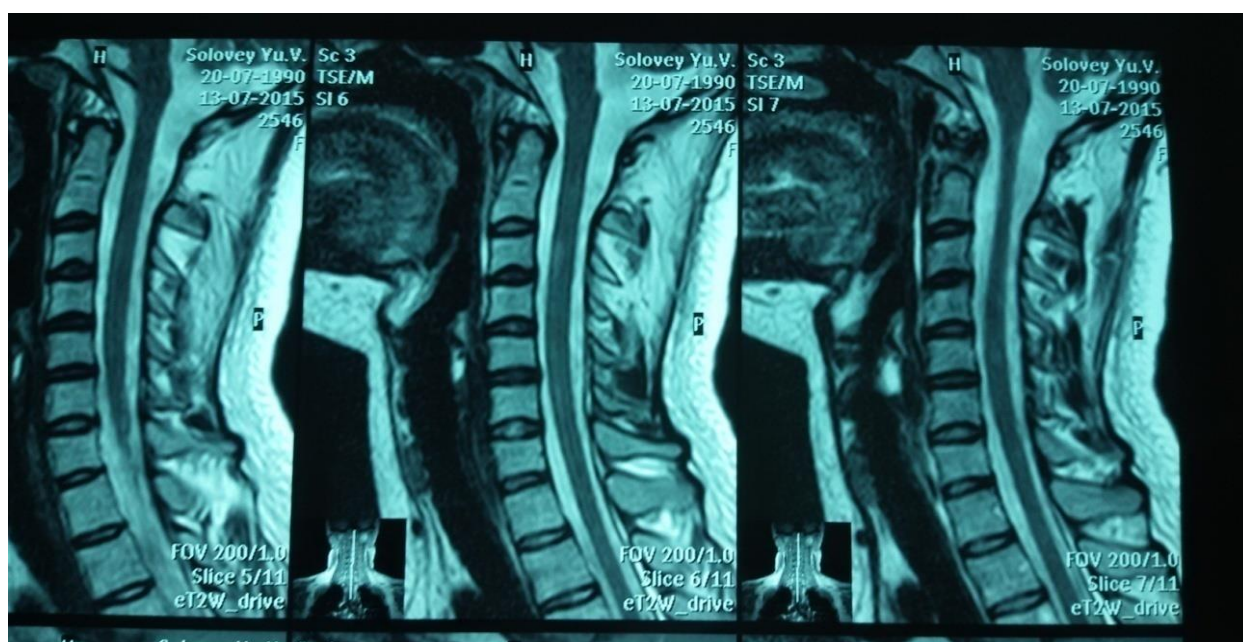


Рис. 5.8 Пацієнтка С. Розсіяний енцефаломієліт (РС?), Цереброспинальна форма (в лікворі ННВ6, ННВ7 (ДНК). Вогнища демієлінізації в шийному відділі спинного мозку.

У більшості пацієнтів відзначено невідповідність характеру і поширеності вогнищового ураження ЦНС з неврологічною симптоматикою, що може бути зумовлено різними темпами формування патологічних вогнищ в певних ділянках головного мозку, зокрема і так званих «німих зон».

ЕМПР був виявлений у 99 (14,31%) пацієнтів, у 69 (13,37%) випадках при МоГВІ, у 30 (17,05%) – при МіГВІ. Провідними патогенами при ЕМПР на тлі МоГВІ був HSV (63,77%), EBV (14,49%), CMV (13,04%). При МіГВІ – поєднання HSV+CMV (46,67%), HSV+EBV (16,67%), HSV+CMV+EBV (13,33%).

Для даної нозологічної форми характерним було втягнення в процес центральної і периферичної нервової системи. При надходженні до ВІТ провідними скаргами та проявами у пацієнтів ЕМПР МоГВІ і МіГВІ етіології були рухові порушення за типом тетрапарезу, чутливі, бульбарні порушення. У даної категорії хворих, на відміну від пацієнтів з АЕ, МЕ цефалгія не була провідним симптомом. Патологічні неврологічні симптоми у більшості пацієнтів (у 71,01% і 83,33% випадків) поєднувалися з тривалою гарячкою (з МіГВІ Me=25 днів, LQ= 3 дні, UQ=37 днів), на рівні Me=37,3С (LQ=37,1 С, UQ=37,5 С), лімфаденопатією (в 81,16% і 86,67% випадків).

При детальному розгляді відзначено, що у пацієнтів з ЕМПР на тлі МіГВІ в 1,7 рази частіше, ніж при МоГВІ, реєструвався нейроендокринний синдром (60,00% проти 34,78%, відповідно, $p=0,009$), у 1,3-2,1 рази частіше – ураження черепних нервів (III, V, VII, VIII, XII), у 1,3 рази частіше – когнітивні (86,67% проти 66,67%, відповідно, $p=0,01$), у 1,8 разів частіше – екстрапірамідні порушення (73,33% проти 40,58% відповідно, $p=0,001$)

У пацієнтів з тяжким перебігом ЕМПР спостерігалось порушення свідомості (у 10,14% та 6,16%, відповідно), переважно за типом оглушення (Me=13 балів), бульбарні порушення (68,12% та 66,67% відповідно), поліорганна недостатність (4,35%), qSOFA ≥ 2 балів (7,25%). При об'єктивному обстеженні у 75,36% хворих з МоГВІ і у 80,00% з МіГВІ діагностувалися рухові, частіше за типом тетрапареза (в 62,32% і 50,00%

випадків), чутливі порушення за провідниковим і поліневритичним типом, ураження ЧН, тазові розлади, частіше за типом затримки. Також у більшості пацієнтів діагностувалась мозочкова дисфункція (75,36% і 73,33% випадків), вегетативна недостатність (у 85,51% та 80,00% випадків) і психопатологічна симптоматика тривожно-депресивного типу (в 62,32% і 70,00% випадків).

У більшості випадків ураження нервової системи носило симетричний характер і поширювалося у 34 (34,34%) пацієнтів по висхідному типу. Чутливі порушення характеризувалися стійкістю, домінуванням на початку хвороби больових феноменів (гіперпатія, дизестезія, гіпералгезія) та інших позитивних сенсорних симптомів зокрема і парестезій, до яких потім приєднувалося порушення м'язово-суглобового чуття (батігіпестезія).

За даними загальноклінічного дослідження СМР, у пацієнтів з ЕМІР цитоз був на рівні $Me=3$ клітин/мкл ($LQ=2$ клітин/мкл, $UQ=6$ клітин/мкл), білок $Me=0,66$ г/л ($LQ=0,33$ г/л, $UQ=0,99$ г/л), глюкоза 2,8 ммоль/л ($LQ=2,5$ ммоль/л, $UQ=3,1$ ммоль/л), тиск $Me=131$ мм вод.ст. ($LQ=125$ мм. вод.ст., $UQ=145$ мм вод.ст). Достовірної різниці в загальноклінічних показниках СМР у пацієнтів з ЕМІР МоГВІ і МіГВІ виявлено не було ($p=0,09$).

Патологічні зміни в ЦНС, за даними МРТ, були виявлені у 50 (72,46%) з МоГВІ і у 21 (70,00%) хворих з МіГВІ. У головному мозку – відповідно у 40 (57,97%) та у 16 (53,33%) пацієнтів, у спинному мозку – у 9 (13,04%) і 5 (16,67%). Патологічні вогнища в головному мозку у пацієнтів з ЕМІР МоГВІ і МіГВІ етіології локалізувалися в підкіркових, перивентрикулярних областях (39,13% і 50,00%), рідше – у скроневих, тім'яних частках, мості і стовбурі мозку (18,84% і 20,00%, відповідно). У спинному мозку патологічні вогнища локалізувалися у шийному (10,14% і 10,00% випадків, відповідно) та шийно-грудному відділах (2,90% і 6,67% випадків). У 6 (8,70%) випадках при МоГВІ і в 1 (3,33%) при МіГВІ патологічні вогнища в ЦНС накопичували контраст, що свідчило про активність запального процесу. Атрофія головного мозку паралельно була виявлена у 39 (56,52%) з МоГВІ і у 16 (53,33%) хворих з МіГВІ, процес злипання відповідно у 16 (39,13%) і 27 (53,33%) пацієнтів (рис. 5.9, 5.10, фото).

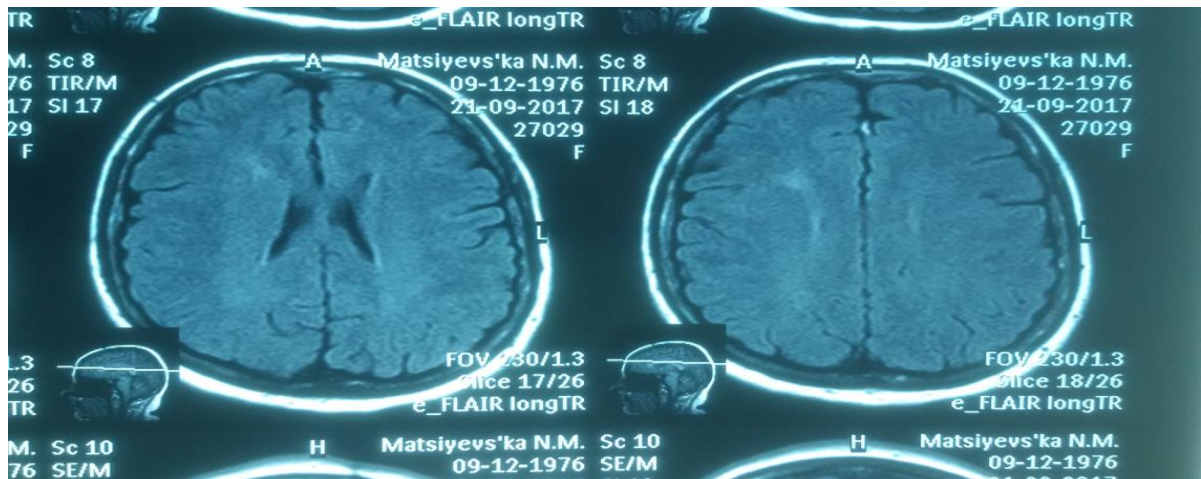


Рис. 5.9 Пацієнтка М. ЕМПП (в лікворі HSV IgG) поодинокі осередки демієлінізації, лейкоареоз.

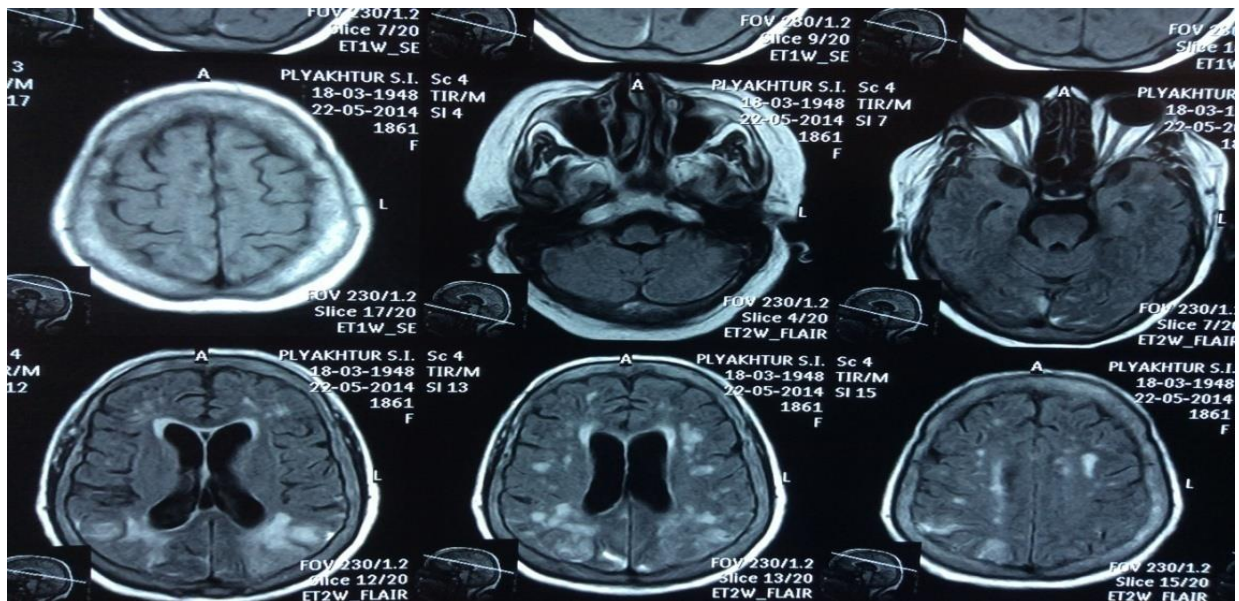


Рис. 5.10 Пацієнтка П. ЕМПП (в лікворі EBV IgG+, в крові HHV6 (ДНК+) множинні осередки демієлінізації у перивентрикулярних областях, переважно в області задніх рогів, лейкоареоз, атрофія.

ЕМ було зафіксовано тільки в пацієнтів з маркерами МоГВІ (9 випадків (1,74%). Етіологічними агентами були HSV (33,33%), VZV (33,33%), EBV (22,22%), HHV6 (11,11 %).

Провідними скаргами та проявами ЕМ при надходженні до ВІТ були головний біль (55,56%), рухові порушення у вигляді тетрапарезу (55,56%),

чутливі за провідниковим і поліневритичним типом (55,56%), тазові порушення за типом затримки (55,56%). У всіх пацієнтів спостерігалися нейроендокринні (змішана форма церебрального ожиріння, синдром персистуючої галактоамеї, синдром нервової анорексії або булімії, нейрогенна гіпо- або гіперглікемія, синдром порожнього турецького сідла, полікістоз яєчників), вегетативні порушення, частіше за типом симпато-адреналових кризів. У більшості випадків також діагностовано бульбарні – 7 (77,78%), координаторні – 8 (88,89%) порушення, лімфаденопатія – 6 (66,67%). Патологічна неврологічна симптоматика (чутливі, рухові порушення) розвивалася у 8 (88,89%) пацієнтів на тлі лихоманки, рівень якої досягав $Me = 37,4C$ ($LQ = 37,2C$, $UQ = 37,6C$), тривалість – $Me = 25,3$ дні ($LQ = 10$ днів, $UQ = 34$ дні).

За даними загальноклінічного дослідження СМР, у пацієнтів з ЕМ цитоз був на рівні $Me = 16$ клітин/мкл ($LQ = 12$ клітин/мкл, $UQ = 23$ клітин/мкл), білок $Me = 0,38$ г/л ($LQ = 0,24$ г/л, $UQ = 0,66$ г/л), глюкоза $2,9$ ммоль/л ($LQ = 2,5$ ммоль/л, $UQ = 3,3$ ммоль/л), тиск $Me = 125$ мм.вод.ст. ($LQ = 117$ мм.вод.ст., $UQ = 142$ мм.вод.ст.).

За даними МРТ, у 6 (68,67%) пацієнтів виявлені патологічні зміни в перивентрикулярних, підкіркових областях головного мозку, у 2 (22,22%) – в шийному відділі спинного мозку. Кількість патологічних вогнищ досягало $Me = 3$ ($LQ = 1$, $UQ = 4$). У 2 випадках вогнища накопичували контраст. У 7 (77,78%) пацієнтів спостерігалася атрофія головного мозку, у 5 (55,56%) процес злипання. (Рис. 5.11 Фото).

ЛЕ був діагностований у 14 (2,02%) пацієнтів, у 12 (2,33%) випадках на тлі МоГВІ, у 2 (1,14%) – МіГВІ. Етіологічними агентами ЛЕ були CMV (66,67%), EBV (33,33%), HSV+ CMV (100%).

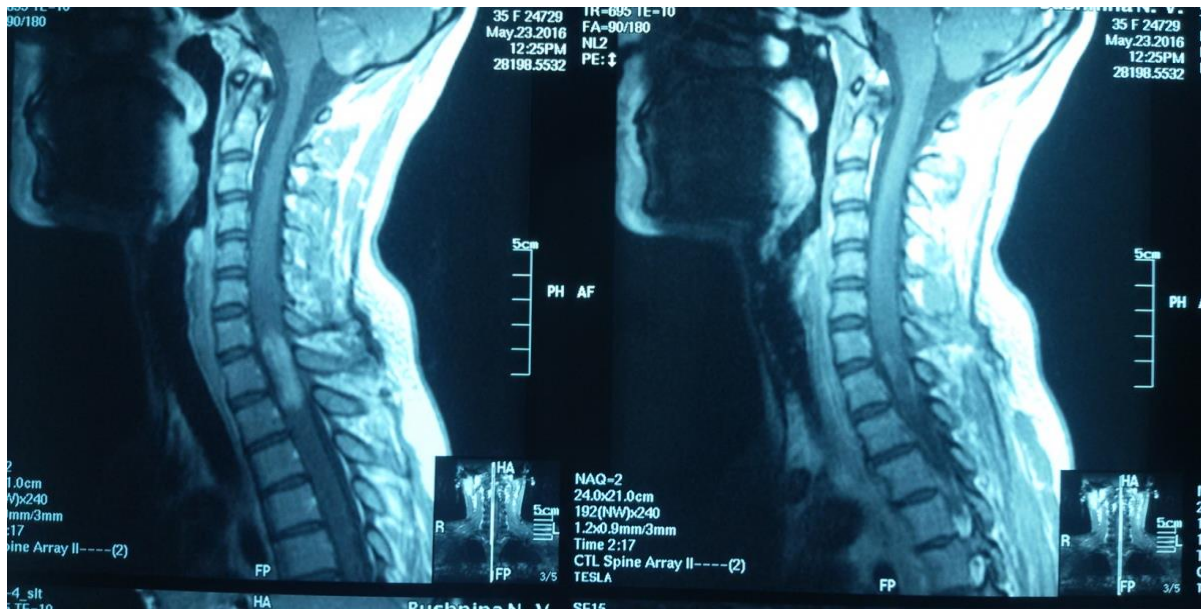


Рис. 5.11 Пацієнт О. Енцефаломієліт (у лікворі CMV IgG), велике вогнище демієлінізації в шийному відділі спинного мозку

Провідними симптомами при надходженні пацієнтів з маркерами МоГВІ були головний біль (83,33%), порушення координації рухів (66,67%), лихоманка (66,67%). У пацієнтів з маркерами МіГВІ – порушення свідомості до Me = 13 балів (100%), епісиндром, рухові порушення у вигляді тетрапарезу. Клінічна картина ЛЕ була різноманітною. Поряд з руховими і чутливі порушеннями, у пацієнтів діагностували нейроендокринні (змішана форма церебрального ожиріння, нейрогенна гіпо- або гіперглікемія, синдром порожнього турецького сідла), прогресуючі когнітивні (пам'яті, уваги, впізнавання), мозочкові порушення. У пацієнтів з явищами тетрапарезу, геміпарезу характерним був розвиток гіпотрофії м'язів (в 83,33% і 100,00% випадків). У всіх пацієнтів з маркерами МоГВІ спостерігалися порушення психіки тривожно-депресивного або депресивно-іпохондричного характеру, при МіГВІ – дистимічного, депресивно-параноїдного або галюцинаторно-параноїдного типу.

Неврологічні порушення прогресували на тлі лихоманки (100%), рівень якої досягав Me = 37,4С (LQ = 37,1С, UQ = 37,6С), тривалість – Me = 36,8

днів (LQ = 7 днів, UQ = 69 днів). У всіх пацієнтів також визначалася лімфаденопатія.

При більш детальному розгляді клінічних проявів у пацієнтів з МіГВІ в 12 разів частіше порівняно з МоГВІ була виявлена поліорганна недостатність (100% проти 8,33%), епісиндром (100% проти 8,33%) ($p = 0,001$). У пацієнтів з МоГВІ спостерігався переважно середньотяжкий перебіг хвороби (83,33%), тоді як у пацієнтів з МіГВІ – тяжкий (100%).

За даними загальноклінічного дослідження СМР, у пацієнтів з ЛЕ цитоз був на рівні $Me = 7$ клітин/мкл (LQ = 3 клітин/мкл, UQ = 10 клітин/мкл), білок $Me = 0,38$ г/л (LQ = 0,16 г/л, UQ = 0,66 г/л), глюкоза 2,9 ммоль/л (LQ = 2,4 ммоль/л, UQ = 3,5 ммоль/л), тиск $Me = 125$ мм.вод.ст. (LQ = 115 мм.вод.ст., UQ = 135 мм.вод.ст). Достовірної різниці в загальноклінічних показниках СМР у пацієнтів з ЛЕ МоГВІ і МіГВІ виявлено не було ($p = 0,09$).

За даними МРТ, у всіх пацієнтів з ЛЕ були виявлені патологічні зміни в головному мозку, переважно в вигляді вогнищ і полів демієлінізації у лобових, скроневих, тім'яних, перивентрикулярних ділянках (в 83,33% і 100% випадків, відповідно). Кількість вогнищ досягала $Me = 9$ (LQ = 8, UQ = 12). У 3 (25,00%) випадках на тлі МоГВІ, в 2 (100%) при МіГВІ – осередки накопичували контраст. Паралельно у 6 (50,00%) пацієнтів з МоГВІ, у 2 (100%) з МіГВІ виявлена атрофія головного мозку (рис. 5.12, 5.13).

Е діагностований був у 26 (3,76%) пацієнтів, один випадок (0,57%) при МоГВІ. Провідними патогенами при МоГВІ були EBV (44,00%), HHV6 (24,00%), HSV (16,00%), HHV7 (12,00%), VZV (4,00%). При МіГВІ – HSV+ EBV (1 випадок).

При надходженні у пацієнтів діагностували сильний головний біль (76,92%), порушення свідомості за типом оглушення (65,38%) $Me = 12$ балів, бульбарні 20 (76,92%), чутливі порушення за провідниковим типом (73,08%), рухові порушення за типом гемі-, тетрапарезу (в 46,15% і 32,00% випадків).

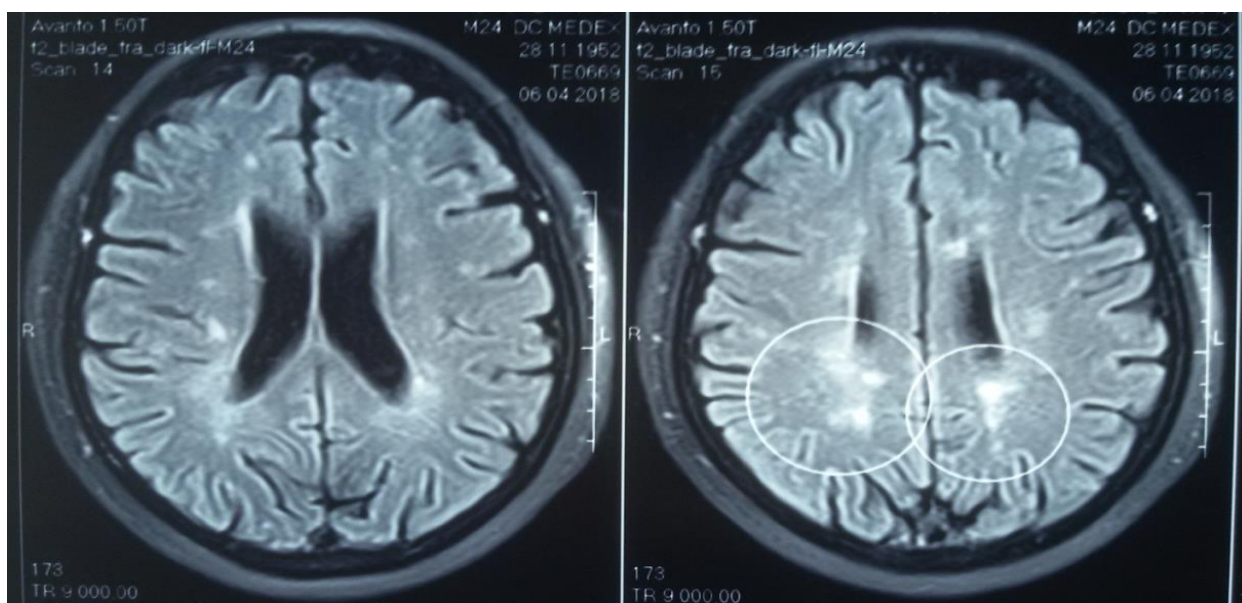


Рис. 5.12 Пацієнтка Х., Лейкоенцефаліти (в лікворі CMV IgG) множинні осередки демієлінізації у білій речовині головного мозку, на тлі атрофії.

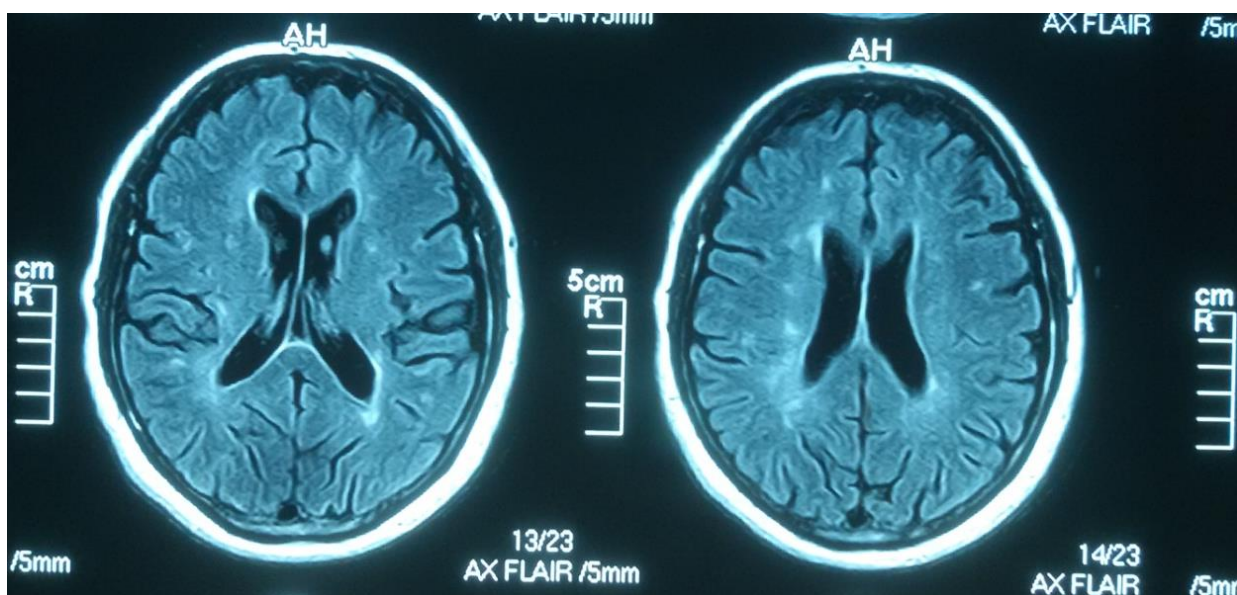


Рис. 5.13 Пацієнтка К., лейкоенцефаліти (в лікворі EBV (ДНК)+, HHV6 (ДНК+)). Множинні вогнища демієлінізації в перивентрикулярних областях, лейкоареоз, атрофія головного мозку.

Епілептиформний синдром спостерігався у 11 (42,31%) хворих. У даній категорії пацієнтів діагностували також когнітивні (76,92%), координаторні (100%) і психічні (96,15%) порушення (зміни мислення, поведінки, емоційно-вольової сфери). У 20 (76,92%) хворих психічні порушення виявлялися у

вигляді тривожно-депресивного синдрому. Патологічна неврологічна симптоматика у 17 (65,38%) випадках розвивалася на тлі лихоманки, рівень якої досягав $Me = 37,4C$ ($LQ = 37,2C$, $UQ = 37,6C$), тривалість $Me = 11,2$ дня ($LQ = 3$, $UQ = 23$ дня). У 53,85% хворих паралельно була виявлена лімфаденопатія. У більшості пацієнтів (69,23%) було діагностовано тяжкий перебіг хвороби.

За даними загальноклінічного дослідження СМР, у пацієнтів з Е цитоз був на рівні $Me = 5$ клітин/мкл ($LQ = 3$ клітин/мкл, $UQ = 10$ клітин/мкл), білок $Me = 0,48$ г/л ($LQ = 0,33$ г/л, $UQ = 0,66$ г/л), глюкоза 2,9 ммоль/л ($LQ = 2,5$ ммоль/л, $UQ = 3,4$ ммоль/л), тиск $Me = 141$ мм.вод.ст. ($LQ = 126$ мм.вод.ст., $UQ = 158$ мм.вод.ст.). Достовірної різниці в загальноклінічних показниках СМР у пацієнтів з Е МоГВІ і МіГВІ виявлено не було ($p = 0,1$).

За даними МРТ, у всіх пацієнтів з Е були виявлені патологічні зміни в головному мозку. У 22 (84,62%) вогнища накопичували контраст і локалізувалися переважно в скроневих, тім'яних долях, перивентрикулярних областях, мості, стовбурі головного мозку. Кількість вогнищ досягало $Me = 3$ ($LQ = 2$, $UQ = 4$). У 14 (53,85%) випадках вогнищеві зміни в головному мозку поєднувалися з явищами гідроцефального синдрому, атрофії головного мозку, процесу злипання між оболонками (рис. 5.14).

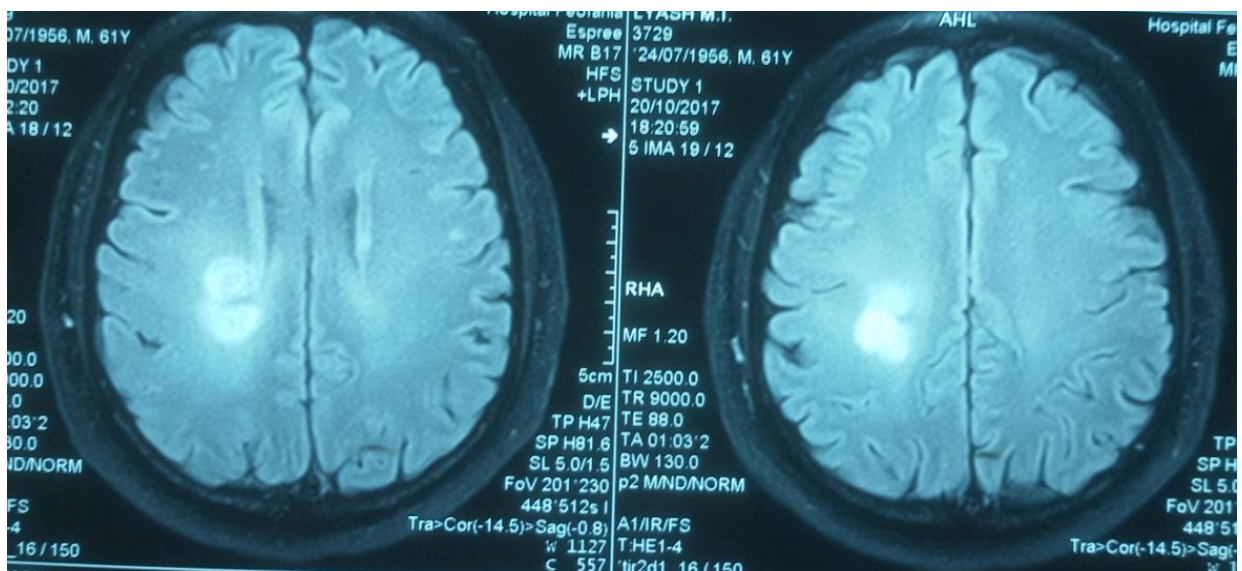


Рис. 5.14 Пацієнт С. Енцефаліт (в лікворі EBV (ДНК+) велике вогнище запалення в тім'яній ділянці з перифокальною зоною набряку.

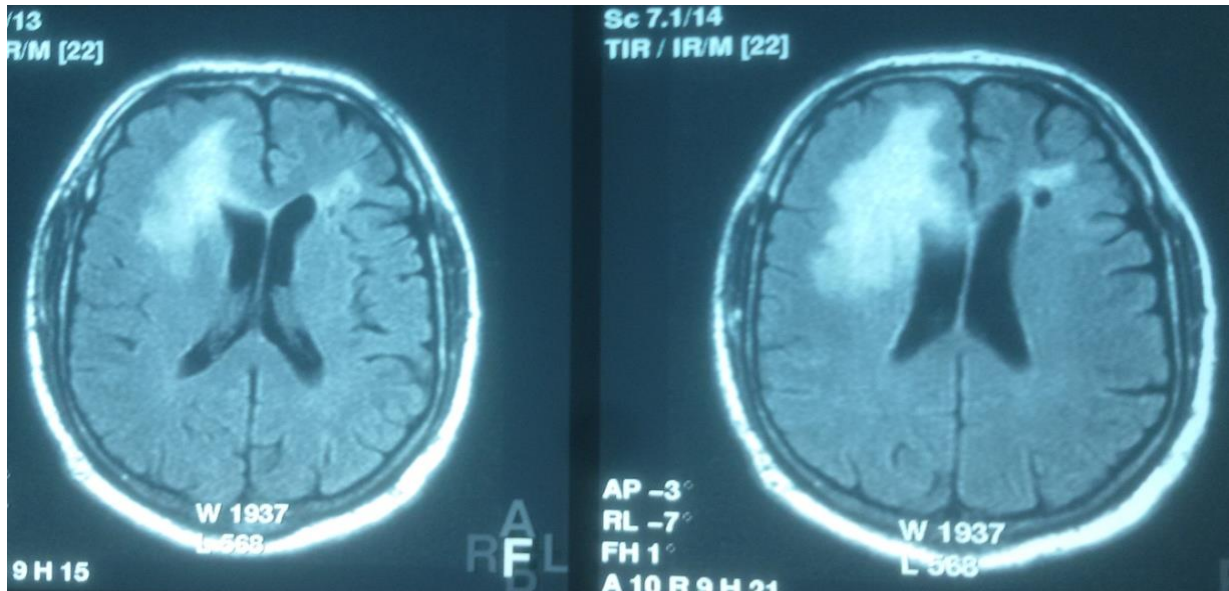


Рис. 5.15 Пацієнт А. Енцефаліт (HSV IgG+, EBV (ДНК+)). Великі вогнища запалення і набряку в лобно-скроневих ділянках.

При вивченні взаємозв'язку між клінічними проявами та етіологічним фактором був виявлені деякі особливості неврологічної симптоматики ($\chi^2 = 35,56$, $df = 1$, $p = 0,0001$) (методом ANOVA).

У пацієнтів з HSV інфекцією частіше спостерігалось: порушення свідомості (10,00%), рівень якого варіював від легкого оглушення до коми I-II, бульбарні симптоми (27,00%), психічні порушення (78,00%) (астено-депресивний, галюцинаторно-маячний синдроми), менінгеальні симптоми (24,00%), вегетативна дисфункція (89,00%), епілептиформний синдром. Досить часто визначено порушення функції черепних нервів, особливо III (24,50%), V (42,00%), VII (52,00%), VIII (20,50%) пар ($p = 0,001$).

При CMV-інфекції частіше, порівняно з іншими етіопатогенами, у пацієнтів спостерігалися лікворно-гіпертензійний синдром (82,54%), рухові порушення за типом геміпарезу (52,38%) і тетрапарезу (15,87%), порушення функції тазових органів (30,16%), розлад чутливої сфери (82,54%), епілептиформний синдром (12,70%) і когнітивні порушення (82,54%).

У пацієнтів з активною EBV-інфекцією часто спостерігалися цефалгія (100%), яка більш, ніж в половині випадків, була пов'язана з розвитком

лікворногіпертензійного синдрому (88,24%), рухові порушення за типом тетрапарезу (25,49%), розлади функції мозочка (атаксія, гіперметрія, інтенційний тремор, ністагм у 31,37% і 80,39%, випадків відповідно).

При МіГВІ також, як і при моновірусній, практично у всіх пацієнтів спостерігалася цефалгія, яка в більшості випадків була пов'язана з розладом ліквородинамики. Рухові порушення за типом тетрапарезу частіше були виявлені у хворих з HSV+ CMV+ EBV етіологією (50,00%), у даної групи пацієнтів також часто спостерігалися симптоми ураження мозкового стовбура (35,00%), психічні порушення (85,00%) і менінгеальні симптоми (20,00 %) ($p = 0,002$). Порушення у цій чутливій сфері з більшою частотою зустрічалися у пацієнтів з HSV+ EBV 41,18% етіологією, при даній асоціації вірусів, також висока ймовірність виявлення патології з боку черепних нервів і мозочка (55,88%) ($p = 0,004$). У пацієнтів з HSV+ CMV етіологією частіше порівняно з хворими із іншими вірусними асоціаціями спостерігалися рухові порушення за типом парапарезу нижніх кінцівок (14,75%) і вегетативна дисфункція (86,89%) ($p = 0,004$).

За результатами кореляційного аналізу за методом Спірмена, були виявлені фактори, які пов'язані з МоГВІ і МіГВІ (табл. 5.3, 5.4).

Таблиця 5.3

Кореляційний аналіз клінічних факторів, пов'язаних із моногерпесвірусною інфекцією

Фактор	R	T	P
Тривалість гіпертермії	0,28	6,50	0,001
Порушення свідомості	0,26	6,60	0,001
Набряк-набухання головного мозку	0,31	7,29	0,001
Токсикоз	0,27	6,26	0,001
Характер психічних порушень	0,28	6,64	0,001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірна кореляція.

По результатам аналізу встановлена кореляція моноінфекції з набряком головного мозку ($|r|=0,1$, $p=0,001$).

По результатам аналізу встановлені позитивні кореляції мікст-інфекції з бульварними порушеннями ($|r|=0,45$, $p=0,001$) та порушеннями свідомості за ШКГ ($|r|=0,42$, $p=0,001$), негативні – з метаболічними порушеннями ($|r|=-0,47$, $p=0,0001$).

Таблиця 5.4

Кореляційний аналіз клінічних факторів, пов'язаних із герпесвірусною мікст-інфекцією

Фактор	R	T	P
Супутня ендокринологічна патологія	-0,40	-3,46	0,001
Супутня патологія сечостатевої системи	-0,36	-2,99	0,0004
qSOFA ≥ 2 балів	-0,32	-2,61	0,001
Метаболічні порушення	-0,47	-4,07	0,0001
Нейроендокринний синдром	-0,28	-2,28	0,002
Рівень гіпертермії	-0,37	-3,01	0,003
Ступінь цефалгії	-0,29	-2,35	0,002
Порушення свідомості за ШКГ	0,42	8,41	0,001
Бульбарні порушення	0,45	3,81	0,001
Епілептиформний синдром	0,36	2,56	0,001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірна кореляція.

Виявлені топічні особливості ураження нервової системи при герпесвірусній моно- і мікст-інфекції, пов'язані з особливостями тропності герпесвірусів до певних структур центральної та периферичної нервової системи. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників [115].

Таким чином, маркери герпесвірусної мікст-інфекції діагностовані у 14,67% пацієнтів із ЗЗНС, моно-герпесвірусна – у 43,00%. Виділено 15 варіантів поєднань герпесвірусів, серед яких домінують HSV+ CMV (34,09%), HSV+ EBV (19,32%), HSV+ CMV+ EBV (11,36%), EBV+ HHV6 (9,09%) випадків. У структурі МоГВІ – HSV (38,76%), EBV (29,65%), CMV (12,21%), HHV6 (13,57%). Факторами розвитку МіГВІ можна вважати тривалість хвороби $M_e = 3,4$ року і більше, часте необґрунтоване призначення противірусних препаратів (32,95%, $p = 0,0002$), наявність супутньої соматичної патології, переважно ендокринної (55,81%), дихальної (7,56%), сечостатевої (51,94%) систем ($p = 0,0001$).

Найбільш частою нозологічною формою при МоГВІ і МіГВІ є АЕ – 251 (48,64%) і 103 (58,52%) відповідно. Особливістю АЕ, при МіГВІ, є висока частота реєстрації лікворогіпертензійного синдрому (77,67%), (що підтверджується і даними МРТ головного мозку), патології органу зору (47,57%), нейроендокринного (86,49%) синдрому, екстрапірамідних (49,51%), бульбарних (57,28%) порушень, лімфаденопатії (96,12%). МЕ при МіГВІ перебіг частіше був з глибоким порушенням свідомості ($M_e = 10$ балів), набряком-набуханням головного мозку (100,00%). РЕМ – бульбарними (66,67%), когнітивними (66,67%), екстрапірамідними (77,78%) порушеннями, фокальними епіпадами (25,00%). ЕНМГ – частіше реєструвався нейроендокринний синдром (60,00%), ураження черепних нервів (III, V, VII, VIII, X, XII), когнітивні (86,67%), екстрапірамідні порушення (73,33%).

Між клінічними проявами і етіологічним фактором були виявлені деякі особливості неврологічної симптоматики ($\chi^2 = 35,56$, $df = 1$, $p =$

0,0001). Для МіГВІ, викликаной поєднанням HSV+ CMV+ EBV, були характерні рухові порушення за типом тетрапарезу, ураження стовбура головного мозку, HSV+ EBV – патології з боку черепних нервів і мозочка, HSV+ CMV – рухові порушення за типом парапарезу, стійка вегетативна дисфункція.

5.2 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-краснушної інфекції

У 12 пацієнтів (5 чоловіків, 7 жінок) із ЗЗНС були виявлені маркери активності ГВ і вірусу краснухи (ГВКр) (5,33% з числа ВВ інфекції, 1% від загального числа пацієнтів): EBV+Кр – 6 (50,00%), HSV+Кр – 3 (25,00%), HHV6+Кр – 1 (8,33%), CMV+Кр – 2 (16,67%). У 2 (чоловіки, жінки) хворих (0,33% з числа моновірусної інфекції, 0,17% від загального числа пацієнтів) у СМР виявлялися IgG Кр у вигляді моноінфекції.

У 5 (41,67%) пацієнтів з маркерами ГВКр захворювання розвивалося гостро, у 2 (16,67%) – підгостро, у 5 (41,67%) – хронічно. У всіх випадках з моноКр – хронічно, поступово. У зв'язку з невеликим числом випадків Кр у вигляді моноінфекції у пацієнтів з патологією НС, було проведено зведений аналіз особливостей усіх 14 випадків краснушної інфекції (ГВКр+Кр).

Усім пацієнтам даної групи попередньо, на різних етапах проводилося обстеження з метою уточнення етіології процесу, але у жодному випадку СМР не досліджували.

В поодиноких випадках в крові були виявлені EBV (7,14%), HHV6+HHV7 (7,14%), але незважаючи на отримані результати, 10 (83,33%) пацієнтам було призначено різноманітні препарати, зокрема й противірусні (ацікловір 78,57%), антибактеріальні (57,14%), гормональні (50,00%). Більшість (71,43%) хворих оцінювали ефект від проведеного лікування як незначний, у 11 (75,00%) після проведеної терапії

розвинулися рецидиви хвороби. Супутня соматична патологія діагностована була у 12 (85,71%) осіб. На відміну від пацієнтів з ГВІ у даної групи в спектрі соматичної патології переважала кардіальна 11 (78,52%). На другому місці постала патологія сечостатевої системи 8 (57,14%), на третьому 4 (28,57%) – ендокринної. Усі пацієнти з даної групи як можливу причину розвитку захворювання або рецидиву вказували ГРВІ.

Попередні діагнози, з якими пацієнтів скеровували до ВІТ ІЕІХ: РЕМ 7 (50,00%), АЕ 1 (7,14%), ГПМК 1 (7,14%), ЛЕ 1 (7,14%).

За результатами проведеного неврологічного обстеження, даних МРТ, у 8 (57,14%) пацієнтів діагностували РЕМ, у 6 (42,86%) – ЛЕ. Як патогени РЕМ виступали: Кр 2 (14,29%), EBV+Кр, 3 (21,43%), HSV+Кр 2 (14,29%), HHV6+Кр 1 (7,14%). При ЛЕ – EBV+Кр, 3 (21,43%), CMV+Кр 2 (14,29%), HSV+Кр 1 (7,14%).

При надходженні до ВІТ провідними скаргами і симптомами у пацієнтів з РЕМ були: бульбарні (62,50%), чутливі порушення (87,50%), зниження гостроти зору (62,50%). У хворих з ЛЕ: порушення свідомості (33,33%), бульбарні порушення (83,33%), епілептиформні синдром (66,67%), прогресуючі когнітивні порушення (100%), лихоманка (100%).

Частота реєстрації окремих симптомів і синдромів у пацієнтів з РЕМ, ЛЕ Кр етіології представлена у табл. 5.5

Як показано в таблиці 5.5., у пацієнтів з РЕМ і ЛЕ мала місце різноманітна вогнищева симптоматика, розвиток якої був стадійним.

За даними анамнезу, після перенесеного ГРВІ у пацієнтів зберігалася лихоманка, прогресував церебрастенічний синдром, розвивалися рухові, чутливі порушення. Захворювання мало прогресуючий характер. Половина (50,00%) пацієнтів в анамнезі вказували на епізод транзиторної екзантеми. Появу висипань на тілі хворі пов'язували з алергічними

Таблиця 5.5

Частота реєстрації окремих симптомів і синдромів у пацієнтів з РЕМ, ЛЕ червоничної етіології

Симптом/синдром		Нозологічна форма, n=14			
		РЕМ, n=8		ЛЕ, n=8	
		Абс.	Абс.	Абс.	Абс.
Астенічний синдром		8	100	6	100
Метаболічні порушення		6	75,00	6	100
Нейроендокринні порушення		8	100	6	100
qSOFA \geq 2 балів		0	0	2	33,33
Лихоманка		6	75,00	6	100
Лімфаденопатія		7	87,50	6	100
Поліорганна недостатність		0	0	2	33,33
Загально мозковий синдром (нудота, блювота, світлобоязнь, гіперакузія)		0	0	2	33,33
Цефалгія	Сильна	3	37,50	3	50,00
	Помірна	5	62,50	3	50,00
Порушення свідомості	Оглушення	0	0	2	33,33
	Сопор	0	0	0	0
	Кома	0	0	0	0
Набряк-набухання головного мозку		0	0	1	16,67
Лікворно-гіпертензійний синдром		0	0	2	33,33
Порушення зору		5	62,50	2	33,33
Порушення слуху		2	25,00	2	33,33
Рухові порушення	Монопарез	0	0	0	0
	Геміпарез	4	50,00	3	50,00
	Парапарез	2	25,00	0	0
	Тетрапарез	2	25,00	3	50,00
Порушення чутливості	Гіпестезії	3	37,50	2	33,33
	Гіперестезії	2	25,00	2	33,33
	Парестезії	3	37,50	4	66,67

Продовження таблиці 5.5

	Провідниковий	4	50,00	4	66,67
	Поліневритичний	0	0	0	0
	Сегментарний	0	0	0	0
	Провідниково-поліневритичний	4	50,00	2	33,33
Недостатність функції черепних нервів	II	2	25,00	2	33,33
	III	4	50,00	3	50,00
	IV	0	0	0	0
	V	2	25,00	2	33,33
	VI	0	0	0	0
	VII	2	25,00	2	33,33
	VIII	2	25,00	2	33,33
	IX	2	25,00	2	33,33
	X	5	62,50	5	83,33
	XII	6	75,00	6	100
Болі по ходу нервових стовбурів		2	25,00	4	66,67
Гіпотрофії м'язів		2	25,00	4	66,67
Бульбарні порушення		5	62,50	5	83,33
Мозочкові розлади		6	75,00	6	100
Порушення функції тазових органів за типом	Затримки	6	75,00	6	100
	Нетримання	1	12,50	0	0
Епілептиформний синдром	Фокальний	0	0	2	33,33
	Генералізовані	2	25,00	4	66,67
Когнітивні порушення		7	87,50	6	100
Кіркові порушення	Мовлення	2	25,00	3	50,00
	Письма	3	37,50	4	66,67
Екстрапірамідні порушення		3	37,50	5	83,33
Психічні порушення		3	37,50	6	100
Вегетативна дисфункція		6	75,00	6	100
Менінгеальні симптоми		0	0	2	33,33
Середньотяжкий перебіг		4	50,00	1	16,67
Тяжкий перебіг		4	50,00	5	83,33

реакціями на лікарські препарати, які вони приймали у період ГРВІ. Тривалість хвороби від моменту висипань до появи неврологічної симптоматики у даної категорії пацієнтів орієнтовно коливалась від 7 міс. до 3,5 років, $Me = 1,5$ років. Для більшості хворих з РЕМ і для всіх з ЛЕ була характерна стійка лихоманка $Me = 37,5$ ($LQ = 37,3C$, $UQ = 37,8C$), тривалістю $Me = 24,5$ днів ($LQ = 10$ днів, $UQ = 58$ днів). Максимальний період зафіксованої лихоманки становив 169 днів. Лімфаденопатія, переважно підщелепних і шийних лімфатичних вузлів, була виявлена у 87,50% з РЕМ і у 100% ЛЕ. Характерними були також метаболічні (у 75,00% і 100% випадків) (остеопороз, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози) і нейроендокринні (в 100% випадків), бульбарні порушення (у 62,55% і 83,33% випадків). У всіх пацієнтів спостерігалися рухові розлади у вигляді гемі- та тетрапарезу і чутливі, частіше за провідниковим типом, порушення. Для пацієнтів з РЕМ характерним був розвиток ретробульбарного невриту (62,50%).

При уявній схожості клінічних проявів цих двох нозологічних форм стан пацієнтів з ЛЕ бв важчим (83,33% проти 50,00%, в 1,6 разів частіше, $p = 0,08$) і прогностично більш несприятливим. Серед даної категорії хворих визначено 2 (33,33%) випадки порушення свідомості до рівня оглушення $Me = 13$ балів, розвиток поліорганної недостатності (33,33%), загальмозкового, лікворогіпертензійного синдрому (33,33%). У пацієнтів з ЛЕ у 2,6 рази частіше порівняно з РЕМ спостерігалися стійкі болі по ходу великих нервових стовбурів, гіпотрофія м'язів ($p = 0,05$), у 2,2 рази частіше – екстрапірамідні і психічні порушення ($p = 0,03$). Зміни у психічній і когнітивній сферах мали прогресуючий характер. Психопатологічна симптоматика виявлялася частіше у вигляді порушення мислення (появи псевдопонять, нав'язливих думок), розлади афективно-вольової сфери (50,00%), амбівалентності емоцій, стійкого тривожно-депресивного синдрому (33,33%). На момент надходження у 3 (50,00%)

пацієнтів когнітивні порушення відповідали помірному ступеню, у 2 (33,33%) – вираженому (за шкалою MMSE; Folstein M. et al., 1975). Для даної категорії хворих був також характерним розвиток стійких, рефрактерних до лікування антиконвульсантами, генералізованих і фокальних судом (66,67%) $p = 0,05$.

За результатами загальноклінічного дослідження СМР, у пацієнтів з РЕМ цитоз був на рівні $Me = 13$ клітин/мкл ($LQ = 8$ клітин/мкл, $UQ = 18$ клітин/мкл), білок $Me = 0,66$ г/л ($LQ = 0,33$ г/л, $UQ = 0,99$ г/л), глюкоза $3,1$ ммоль/л ($LQ = 2,9$ ммоль/л, $UQ = 3,9$ ммоль/л), тиск $Me = 150$ мм.вод.с. ($LQ = 130$ мм.вод.ст., $UQ = 170$ мм.вод.ст.). У пацієнтів з ЛЕ цитоз у СМР був на рівні $Me = 23$ клітин/мкл ($LQ = 13$ клітин/мкл, $UQ = 28$ клітин/мкл), білок $Me = 0,66$ г/л ($LQ = 0,33$ г/л, $UQ = 0,99$ г/л), глюкоза $3,0$ ммоль/л ($LQ = 2,5$ ммоль/л, $UQ = 3,5$ ммоль/л), тиск $Me = 135$ мм.вод.с. ($LQ = 115$ мм.вод.ст., $UQ = 150$ мм.вод.ст.).

За даними МРТ, у всіх пацієнтів з цієї групи визначали патологічні зміни у головному мозку осередкового характеру. У хворих з РЕМ вогнища демієлінізації були множинними, $Me = 8$ ($LQ = 7$, $UQ = 9$), максимальна кількість сягала 14, локалізувалися в підкіркових, перивентрикулярних ділянках, мості, мозочку. У 4 (50,00%) випадках окремі осередки накопичували контраст, були оточені перифокальною зоною набряку (рис. 5.16).

У 3 (37,50%) пацієнтів вогнища демієлінізації додатково були виявлені у шийному відділі спинного мозку. У 5 пацієнтів на тлі вогнищевих змін головного мозку була також діагностована його атрофія, з розвитком вторинної вентрікулоділятації.

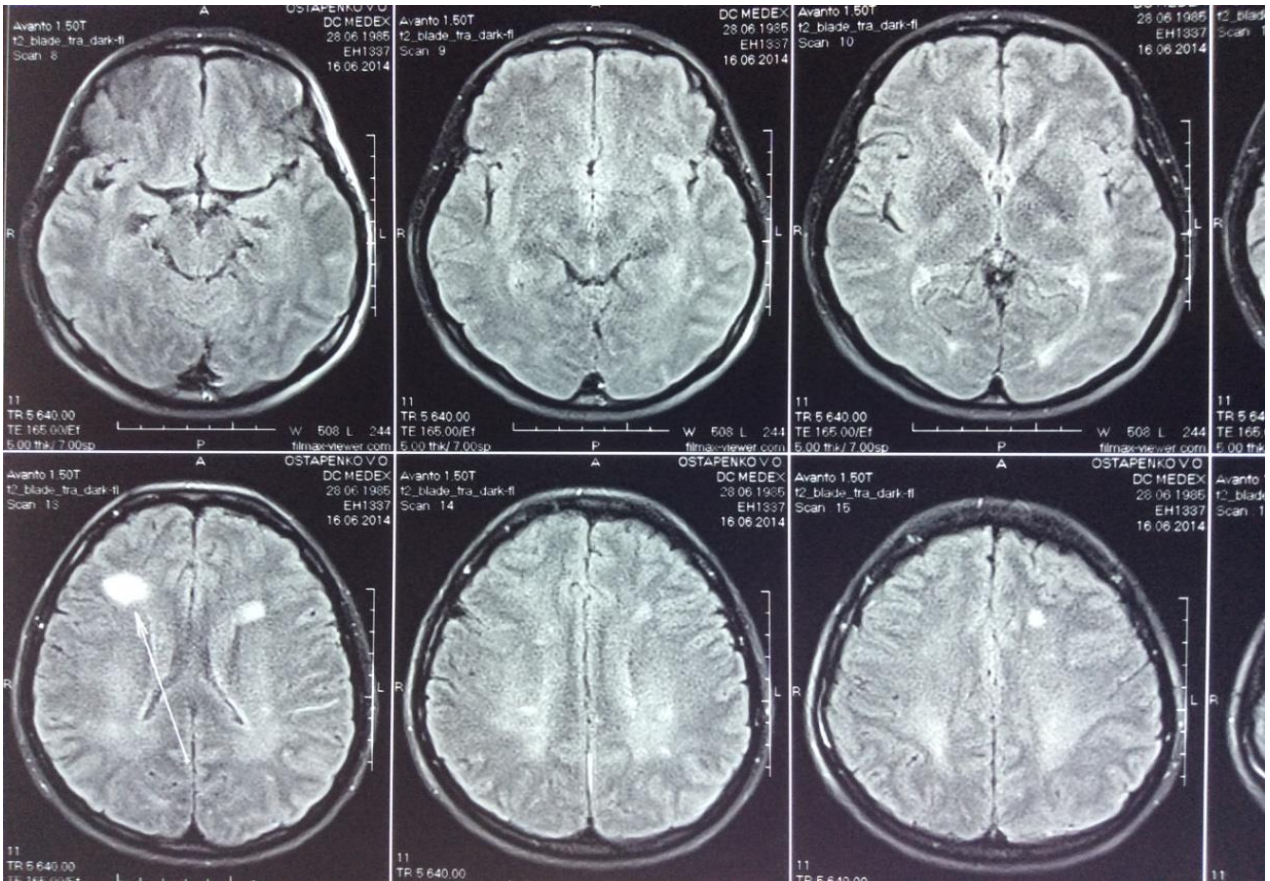


Рис. 5.16 Пацієнтка О. (в лікворі EBV (ДНК +), IgG до краснухи, вогнища запалення і демієлінізації на тлі лейкоареоза.

У пацієнтів з ЛЕ вогнища демієлінізації були також множинними (Me = 9, LQ = 7, UQ = 11), місцями зливалися між собою, утворюючи великі поля патологічного сигналу (в режимі TW2). Найбільш типовою локалізацією вогнищ були скроневі, тім'яні частки, підкіркові, перивентрикулярні області, стовбур головного мозку (83,33%). В 1 (16,67%) випадку вогнища накопичували контраст. У всіх пацієнтів з ЛЕ поряд з вогнищевими змінами була виявлена атрофія головного мозку, що відображало і підтверджувало глибокі нейродегенеративні зміни, що відбуваються при ЛЕ, і несприятливий прогноз (рис. 5.17).

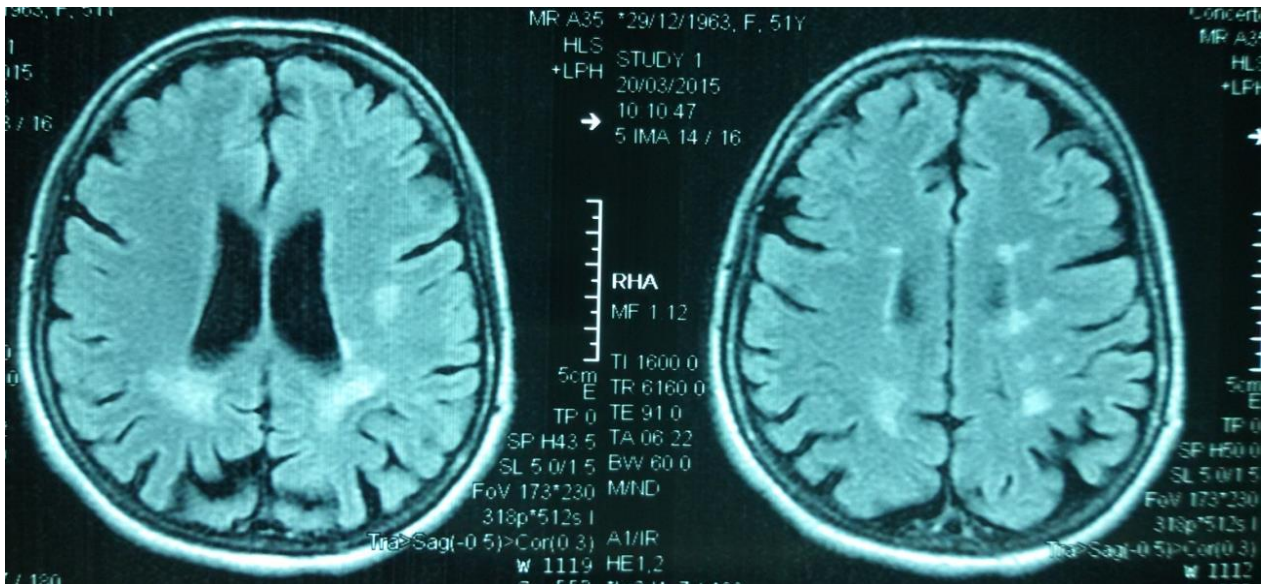


Рис. 5.17 Пацієнтка С. (в лікворі IgG до краснухи, HHV6 (ДНК +). Множинні вогнища демієлінізації в перивентрикулярній зоні зливного характеру, виражена атрофія головного мозку.

Під час проведення кореляційного аналізу за методом Спірмена були виявлені фактори, з якими є достовірний зв'язок розвитку РЕМ і ЛЕ краснушної етіології (табл. 5.6).

Таким чином, специфічні маркери краснушної інфекції у пацієнтів з запальними ЗЗНС визначалися в 1,17% випадків, частіше у вигляді мікст-інфекції з вірусами герпесу (5,33% з числа вірусно-вірусної інфекції, EBV+Кр – 6 (50,00 %), HSV+Кр – 3 (25,00), HHV6+Кр – 1 (8,33%), CMV+Кр – 2 (16,67%). У більшості перебіг був хронічним (41,67%), тривалість.

Таблиця 5.6

Кореляційний аналіз клінічних факторів, пов'язаних з краснушою інфекцією

Фактор	R	T	P
Тривалість лихоманки до надходження у стаціонар (у днях)	0,83	3,98	0,005

Наявність лімфаденопатії	0,76	3,52	0,0001
Характер лімфаденопатії	0,76	3,45	0,001
Патологія серцево-судинної системи	0,76	3,20	0,0001
Патологія сечостатевої системи	0,75	3,26	0,001
Характер сенсорних порушень	0,63	2,45	0,003
Наявність рефрактерного епісіндрому	0,64	2,55	0,002
Когнітивні порушення	0,42	5,41	0,001
Кількість і характер вогнищ в головному мозку, за даними МРТ	0,67	2,42	0,001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірна кореляція.

патологічного процесу при цьому коливався у межах від 7 міс. до 3,5 років. У всіх діагностувалася супутня соматична патологія, переважно з боку серцево-судинної системи (78,52%), тривала лихоманка $M_e=37,5^{\circ}C$, лімфаденопатія. Для даної групи пацієнтів були характерні такі нозологічні форми як РЕМ (57,14%) і ЛЕ (42,86%). Найбільш важким в клінічному і прогностичному плані був ЛЕ, для якого були характерні риси як запального процесу з розвитком загальмовкового, лікворогіпертензійного синдрому, так і неухильно прогресуючого нейродегенеративного: з формуванням рефрактерних до терапії психічних, когнітивних порушень, епісіндрома.

5.3 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-корової інфекції

Специфічні антитіла класу IgG до кору в спинномозковій рідині були виявлені у 30 (2,5%) пацієнтів: з них у 5 (0,84%) хворих (4 чоловіків та 1 жінка), вік яких становив $Me = 45$ років ($LQ = 30$ років, $UQ = 60$ років) і визначені як маркер моноінфекції,

Поєднання маркерів реплікативної активності ГВ і вірусу кору (ГВК) було виявлено у 25 пацієнтів (11,11% з числа ВВ інфекції, 2,08% від загального числа пацієнтів) (22 жінок, 3 чоловіків), у віці $Me = 35,4$ років ($LQ = 31$ рік, $UQ = 38,00$ років): EBV+K – 8 (32,00%), HSV+K – 7 (28,00%), HHV6+K – 5 (20,00%), HSV+HHV7+K – 1 (4,00%), HSV+EBV+K – 2 (8,00%), HHV7+K – 1 (4,00%), CMV+K – 1 (4,00).

За даними анамнезу, у пацієнтів з маркерами моноінфекції К у 2 (40,00%) випадках хвороба розвивалася гостро, у 3 (60,00%) – хронічно. Тривалість хвороби становила $Me = 1$ рік.

У пацієнтів з маркерами мікст-інфекції: у 7 (28,00%) – гостро, 15 (60,00%) – хронічно, 2 (8,00%) – підгостро, тривалість хвороби досягала.

$Me = 2,4$ року ($LQ = 1,2$ роки, $UQ = 3,5$ року). Третині пацієнтів (33,33%) було проведено раніше обстеження крові з метою уточнення етіології процесу. Були виявлені наступні патогени: HSV (6,67%), EBV (6,67%), HHV6 (6,67%), EBV+HHV6 (3,33%). Більшість хворих проходили курси повторної терапії у стаціонарах неврологічного профілю, де у 8 (32,00%) випадках при асоційованій інфекції і 2 (40,00%) при моноінфекції були призначені протівірусні (АЦ – 8 (26,67%), ГЦ – 2 (6,67%), антибактеріальні (20,00%), гормональні препарати (36,67%). Ефект від проведеної раніше терапії 20 (66,67%) оцінювали як незадовільний, 5 (16,67%) – задовільний. у 25 (83,33%) пацієнтів в подальшому спостерігалися рецидиви і прогресування захворювання. Більшість (83,33%) пацієнтів пов'язували розвиток хвороби з перенесеною й раніше ГРВІ, у період якої у 15 (56,67%) хворих

спостерігався транзиторний висип. Як і пацієнти з Кр, хворі з К зазначали появу стійкого церебрастенічного синдрому, прогресуючої вогнищевої неврологічної симптоматики, лихоманки (Me = 37,5, LQ = 37,2С, UQ = 37,8С), стійкої ліфаденопатії. У пацієнтів з асоційованою інфекцією тривалість лихоманки становила Me = 22 дня (LQ = 15 днів, UQ = 38 днів), при МоІ більш тривалої – Me = 32 дня (LQ = 23 дня, UQ = 52 дня). Супутня соматична патологія була діагностована у 26 (86,67%), в структурі якої приблизно з однаковою частотою значилася патологія ендокринної, серцево-судинної та сечостатевої систем (56,67%) (p= 0,3).

Пацієнтів направляли до ВІТ ІЕІХ з діагнозами: РЕМ 11 (36,67%), АЕ 9 (30,00%), ЛЕ 6 (20,00%), ЕМ 4 (13,33%).

У зв'язку з невеликою кількістю випадків К ураження нервової системи у вигляді моноінфекції, опис клінічних проявів даної патології далі проводитиметься у поєднанні з асоційованою (всього 30 випадків).

На відміну від пацієнтів з Кр-інфекцією, у яких були діагностовані 2 нозологічні форми (РЕМ – 57,14%, ЛЕ – 42,86%), у хворих з маркерами кору визначені 4 (АЕ – 30,00%, РЕМ – 36,6 %, ЕМ – 13,33%, ЛЕ – 30,00%). При розгляді частоти асоціацій вірусів при певних нозологічних формах визначено, що поєднання EBV+К в 33,33% виявлялося при АЕ і в 27,27% при РЕМ. HHV6+К – частіше (36,36%) при РЕМ. HSV1/2+К – при АЕ (22,22%).

При надходженні до ВІТ усі пацієнти з АЕ скаржилися на головний біль, лихоманку, когнітивні, психічні порушення прогресуючого характеру, виражену вегетативну дисфункцію у вигляді частих симпатоадреналових кризів. У пацієнтів з демієлінізуючими формами в клініці домінували вогнищеві неврологічні симптоми: бульбарні, рухові, мозочкові порушення на тлі прогресуючих когнітивних порушень, лихоманки. У таблиці 5.7. предсталені основні симптоми і синдроми, які спостерігались у пацієнтів з К інфекцією.

Продовження таблиці 5.7

	Геміпарез	6	66,6 7	5	45,4 5	0	0	0	0
	Парапарез	0	0	0	0	0	0	0	0
	Тетрапарез	2	22,2 2	6	54,5 5	4	100	6	100
Порушення чутливості	Гіпестезії	5	55,5 6	4	36,3 6	3	75,0 0	5	83,3 3
	Гіперестезії	4	44,4 4	5	45,4 5	2	50,0 0	2	33,3 3
	Парестезії	3	33,3 3	3	27,2 7	3	75,0 0	3	50,0 0
	Проводниковий	7	77,7 8	7	63,6 4	3	75,0 0	4	66,6 7
	Поліневритичний	0	0	0	0	0	0	0	0
	Проводниково- поліневритичний	0	0	0	0	1	25,0 0	2	33,3 3
Недостатність функції черепних нервів	II	0	0	3	27,2 7	2	50,0 0	2	33,3 3
	III	1	11,1 1	4	36,3 6	2	50,0 0	2	33,3 3
	IV	0	0	0	0	1	25,0 0	0	0
	V	2	22,2 2	6	54,5 5	2	50,0 0	2	33,3 3
	VI	0	0	0	0	1	25,0 0	0	0
	VII	2	22,2 2	6	54,5 5	2	50,0 0	2	33,3 3
	VIII	3	33,3 3	4	36,3 6	2	50,0 0	2	33,3 3
	IX	1	11,1 1	2	18,1 8	0	0	2	33,3 3
	X	3	33,3 3	6	54,5 5	4	100	6	100
	XII	6	66,6 7	7	63,6 4	3	75,0 0	4	66,6 7

Продовження таблиці 5.7

Болі по ходу нервових стовбурів		2	22,2 2	7	63,6 4	3	75,0 0	2	33,3 3
Гіпотрофії м'язів		0	0	2	18,1 8	3	75,0 0	2	33,3 3
Бульбарні порушення		3	33,3 3	6	54,5 5	4	100	6	100
Мозочкові розлади		6	66,6 7	9	81,8 2	4	100	6	100
Координаторні порушення		7	77,7 8	10	90,9 1	4	100	6	100
Порушення функції тазових органів за типом	Затримки	0	0	0	0	0	0	2	33,3 3
	Нетримання	0	0	3	27,2 7	2	50,0 0	3	50,0 0
Епілептиформний синдром	Фокальний	3	33,3 3	4	36,3 6	2	50,0 0	3	50,0 0
	Генералізований	1	11,1 1	1	9,09	0	0	2	33,3 3
Когнітивні порушення		8	88,8 9	10	90,9 1	4	100	6	100
Кіркові порушення	Мовлення	3	33,3 3	6	54,5 5	4	100	6	100
	Письма	5	55,5 6	7	63,6 4	4	100	6	100
Екстрапірамідні порушення		1	11,1 1	9	81,8 2	4	100	6	100
Психічні порушення		8	88,8 9	9	81,8 2	4	100	6	100
Вегетативна дисфункція		9	100	11	100	4	100	6	100
Менінгеальні симптоми		0	0	0	0	0	0	1	16,6 7
Перебіг хвороби	Середньотяжкий	4	44,4 4	4	36,3 6	1	25,0 0	0	0
	Тяжкий	5	55,5 6	7	63,6 4	3	75,0 0	6	100

Як показано в таблиці, неврологічна симптоматика була досить різноманітна. У всіх пацієнтів спостерігався виражений астеничний синдром.

Для всіх хворих з ЕМ і ЛЕ була характерна лихоманка, лімфаденопатія, нейроендокринні, метаболічні, бульбарні, когнітивні, екстрапіамідні, психічні, вегетативні, рухові порушення у вигляді тетрапарезу. При цьому когнітивні порушення у пацієнтів відповідали помірному (50,00%) і вираженому (50,00%) ступеню (за шкалою MMSE; Folstein M. et al., 1975), психічні порушення розвивалися за типом стійкого тривожно-депресивного, іпохондрично-депресивного синдрому (75,00%) і рідше – з порушенням мислення, афективно-вольової сфери. Епілептиформний синдром також частіше був помічений у пацієнтів з ЕМ і ЛЕ. Епінапади, як і при червоничній інфекції, були рефрактерні до протисудомної терапії, але на відміну від останньої, при коровій частота реєстрації генералізованих нападів була у 2 рази меншою ($\chi^2 = 9,88$, $df = 1$, $p = 0,04$).

При АЕ, на відміну від пацієнтів з іншими нозологічними формами, у клінічній картині домінували загально мозковий синдром (88,89%), ліквородинамічні порушення (88,89%).

За результатами загальноклінічного дослідження СМР, у пацієнтів з АЕ цитоз був на рівні $Me = 10$ клітин/мкл ($LQ = 5$ клітин/мкл, $UQ = 15$ клітин/мкл), білок $Me = 0,66$ г/л ($LQ = 0,33$ г/л, $UQ = 0,99$ г/л), глюкоза $2,9$ ммоль/л ($LQ = 2,3$ ммоль/л, $UQ = 3,8$ ммоль/л), тиск $Me = 160$ мм.вод.с. ($LQ = 130$ мм.вод.ст., $UQ = 190$ мм.вод.ст.). У пацієнтів з РЕМ цитоз в спинномозковій рідині був на рівні $Me = 13$ клітин/мкл ($LQ = 8$ клітин/мкл, $UQ = 18$ клітин/мкл), білок $Me = 0,66$ г/л ($LQ = 0,33$ г/л, $UQ = 0,99$ г/л), глюкоза $3,1$ ммоль/л ($LQ = 2,7$ ммоль/л, $UQ = 3,6$ ммоль/л), тиск $Me = 125$ мм.вод.с. ($LQ = 115$ мм.вод.ст., $UQ = 135$ мм.вод.ст.). У пацієнтів з ЛЕ цитоз в спинномозковій рідині був на рівні $Me = 13$ клітин/мкл ($LQ = 8$ клітин/мкл, $UQ = 17$ клітин/мкл), білок $Me = 0,66$ г/л ($LQ = 0,33$ г/л, $UQ = 0,99$ г/л), глюкоза $2,8$ ммоль/л ($LQ = 2,5$ ммоль/л, $UQ = 3,3$ ммоль/л), тиск $Me = 125$ мм.вод.с. ($LQ = 115$ мм.вод.ст., $UQ = 135$ мм.вод.ст.).

За даними МРТ, вогнищеві зміни в головному мозку були виявлені у всіх пацієнтів з РЕМ, ЕМ, ЛЕ і у 4 з АЕ (44,44%) (рис. 5.18, рис. 5.19).

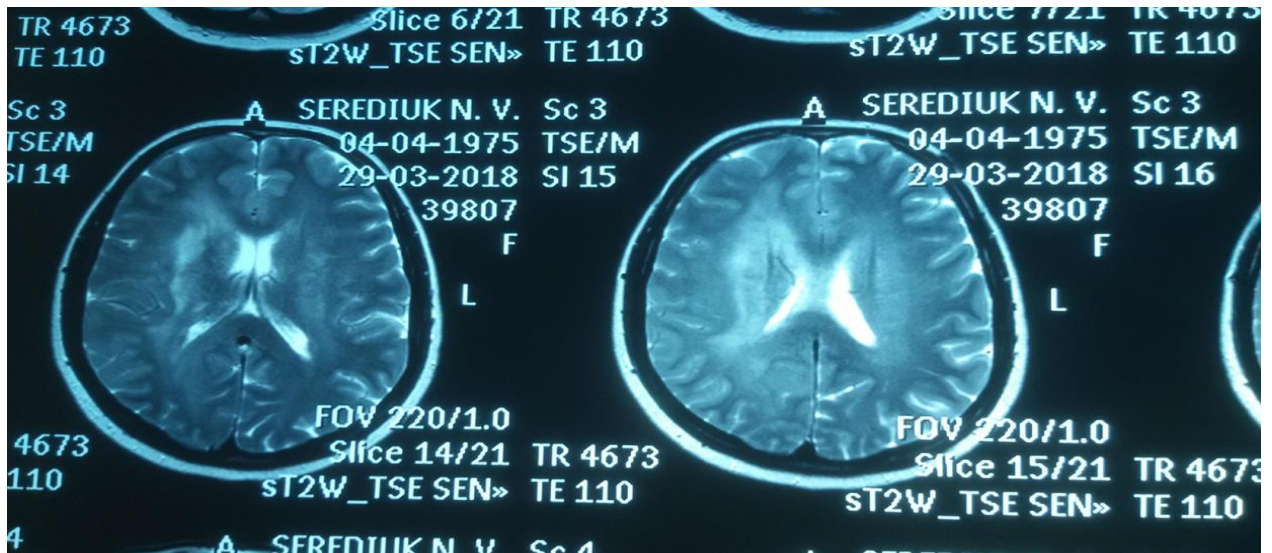


Рис. 5.18 Пацієнтка С. Лейкоенцефаліт (у лікворі HSV IgG та IgG до кору), зливні зони демієлінізації и атрофії.

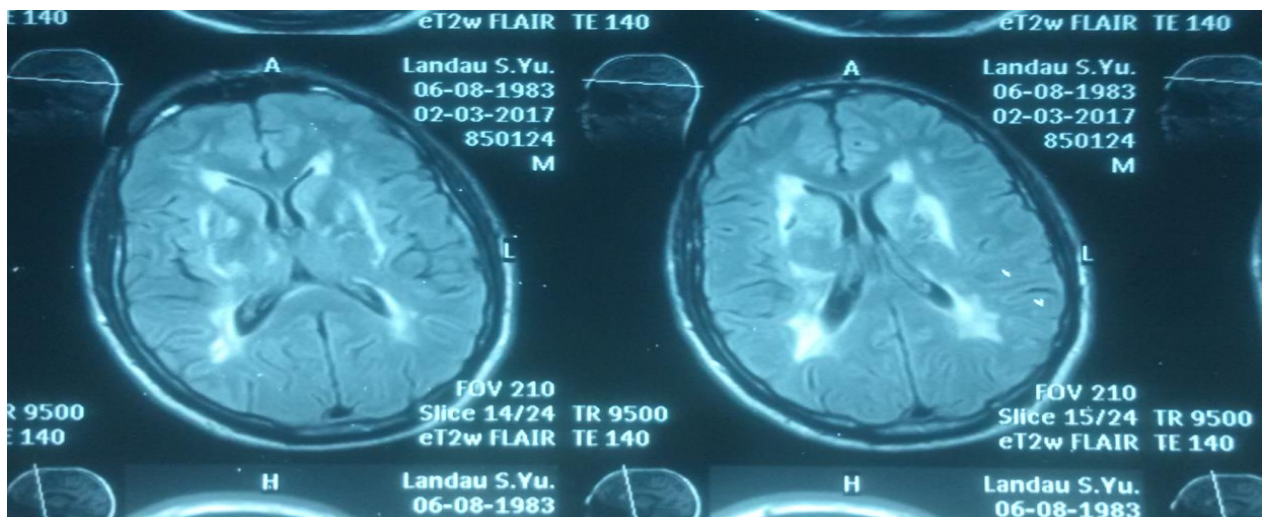


Рис. 5.19 Пацієнтка Л. Лейкоенцефаліт (у лікворі EBV (ДНК)+, IgG до кору), зливні вогнища демієлінізації у білій речовині головного мозку, атрофі головного мозку.

У 2 (18,18%) пацієнтів з PEM вогнища демієлінізації розташовувалися і в шийному відділі спинного мозку. У 7 (23,33 %) хворих (у 5 випадках при PEM) вогнища, накопичували контраст. У кількості вогнищ між пацієнтами з різними нозологічними формами виявлена достовірна різниця ($\chi^2 = 11,64$, $df = 1$, $p = 0,0001$). У пацієнтів з АЕ кількість вогнищ досягала $Me = 2$, з типовою локалізацією в підкіркових ділянках, скроневих, тім'яних частках, перивентрикулярних ділянках. У пацієнтів з PEM кількість вогнищ досягала Me

= 9, (максимальна кількість 12), з найбільш типовою локалізацією у перивентрикулярних областях, мості, мозочку, стовбурі головного мозку. При ЕМ кількість вогнищ – $Me = 5$ ($LQ = 3$, $UQ = 8$) з локалізацією у перивентрикулярних областях, стовбурі головного мозку. У пацієнтів з ЛЕ вогнища були множинні ($Me = 7$, $LQ = 3$, $UQ = 11$) і зливалися в поля демієлінізації, різного розміру (від 1 до 5 см), конфігурації з нечіткими контурами. Найбільш типовою була локалізація вогнищ у скроневих, тім'яних, потиличних частках, перивентрикулярних ділянках, стовбурі головного мозку. Паралельно з вогнищевими змінами у більшості хворих була виявлена атрофія головного мозку. Найбільш часто даний процес розвивався у пацієнтів з ЛЕ (100%), РЕМ (72,73%) і рідше при АЕ (33,33%) ($p = 0,04$), що пояснювало причину прогресуючих когнітивних і психічних порушень у цих хворих.

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена були з'ясовані фактори, з якими є достовірний зв'язок розвитку асоційованої герпесвірусно-корової інфекції (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Кореляційний аналіз клінічних факторів, пов'язаних з герпесвірусно-коровою інфекцією.

Фактор	R	T	P
Попередній діагноз	0,45	2,08	0,004
Лімфаденопатія	0,60	2,52	0,001
Порушення зору	0,42	2,17	0,04
Невралгії	0,61	3,03	0,008
Рухові порушення	0,61	3,03	0,002
Мозочкова атаксія	0,45	2,38	0,002
Фокальні епіпади	0,54	2,32	0,001
Кількість вогнищ у головному мозку, за даними МРТ	-0,69	-3,72	0,002
Атрофія головного мозку	0,52	2,39	0,03

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірною кореляцією.

По результатам аналізу встановлені помірні позитивні кореляції, ГВКр з лімфаденопатією ($|r|=0,60$, $p=0,001$), руховими порушеннями ($|r|=0,61$, $p=0,002$), невралгією ($|r|=0,61$, $p=0,002$), фокальними епіпадами ($|r|=0,54$, $p=0,001$), негативні – з кількістю вогнищ у головному мозку ($|r|=-0,69$, $p=0,002$).

Таким чином, маркери активності корової інфекції у пацієнтів з ЗЗНС реєстрували у 2,08%. Маркери кору, як і краснухи, у пацієнтів з ЗЗНС частіше виявлялася в асоціаціях з герпесвірусами, переважно з EBV, HSV, HHV6. У більшості (60,00%) пацієнтів перебіг був хронічним, тривалістю до Me = 2,4 років і більше, нозологічно у вигляді АЕ, РЕМ, ЕМ, ЛЕ. У клінічній картині даних форм поряд з руховими, сенсорними порушеннями провідну роль грали когнітивні, психічні порушення, епілептиформний синдром з рефрактерними до терапії фокальними нападами.

5.4 Резюме

На підставі поданих результатів можна зробити висновки.

У структурі вірусно-вірусних асоціацій домінують герпесвірусні (78,22%), рідше зареєстровано поєднання маркерів ГВ і вірусу кору (ГВК) – (11,11%) і краснухи (ГВКр).

Герпесвірусна мікст-інфекція діагностована у 14,67% пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи, моно-герпесвірусна – у 43,00%. Видзначено 15 варіантів поєднань герпесвірусів, серед яких домінують HSV+CMV (34,09%), HSV+EBV (19,32%), HSV+CMV+EBV (11,36%), EBV+HHV6 (9,09%). Основною нозологічною формою МіГВІ є АЕ (58,52%), рідше РЕМ (17,05%), $p = 0,02$. У пацієнтів з МіГВІ визначена висока частота реєстрації лікворогіпертензійного (до 77,67%) синдрому ($p = 0,016$), лімфаденопатії (до 96,12%), нейроендокринних (до 86,49%), бульбарних (до 57,28%), екстрапірамідних (до 49,51%), когнітивних (86,41%) і психічних (91,26%) порушень, вегетативної дисфункції (до 89,32%) ($p = 0,001$). За даними МРТ головного мозку, у

пацієнтів з МіГВІ частіше порівняно з МоГВІ реєструється гіпертензійно-гідроцефальний синдром (24,27%), $p = 0,007$, ознаки атрофії головного мозку (88,89%), $p = 0,01$ і вогнища демієлінізації у спинному мозку (41,67%), $p = 0,04$.

Маркери кору і краснухи у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи асоціюються з ГВІ, найбільш часто з EBV (32,00% і 50,00%), рідше з HSV (28,00% і 25,00%), HHV6 (20,0% і 8,33%). Основними нозологічними формами при цьому є: PEM (36,6% і 57,14%), EM (13,33%), LE (30,00% і 42,86%). У клінічній картині при цьому поряд з руховими (66,67% і 50,00%), бульбарними (54,55% і 83,33%) порушеннями провідну роль відіграють неухильно прогресуючі когнітивні (100,00%), психічні порушення (10,00%), епілептиформний синдром з рефрактерними нападами (50,00% і 66,67%), переважно за типом фокальних. За даними МРТ головного мозку, у всіх пацієнтів, поряд з вогнищевими змінами, визначена атрофія головного мозку, що підтверджує глибокі нейродегенеративні зміни і несприятливий прогноз.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Рассеянный склероз и рассеянный энцефаломиелит: особенности этиологии, клиники и гормональной эндолюмбальной терапии // «Сучасні аспекти військової медицини»: Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. 2009. Випуск № 14. С. 601–605.
2. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В. Арахноэнцефалит в практике инфекциониста // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2012. Випуск № 35. Т. 2. С. 212–217.
3. Панасюк О.Л. Мікст-герпесвірусні нейроінфекції: особливості клініки, діагностики // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 10/3 (15). С. 164–170.

4. Панасюк О.Л., Марієвський В.Ф., Матяш В.І., Токунова Т.Л. Особливості клініки, діагностики й терапії інфекційних захворювань з демієлінізацією // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 21–22 травня 2008 р. Тернопіль, 2008. С. 306–307.

5. Панасюк Е.Л., Матяш В.І., Борщов С.П., Токунова Т.Л., Хмельнов Д.В. Лейкоэнцефалит, энцефаломиелит краснушной и коревой этиологии: особенности клиники, терапии // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», 31 березня – 1 квітня 2011 р. Харків: Видавництво Віровець А.П. «Апостроф», 2011. С. 194–196.

6. Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Матяш В.І., Березина Т.Л., Мостовая О.П. Микст – нейроинфекции // Матеріали юбилейной научно-практической конференции, посвященной 115-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы», 1–2 декабря 2011 г. Санкт-Петербург, 2011. С. 132.

7. Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Говорова Д.В., Мостовая О.П., Березина Л.В. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів Республіки Білорусь, 29–30 травня 2014 р., Вітебськ, 2014. С. 137–138.

РОЗДІЛ 6 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО- НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ПРОЯВІВ БАКТЕРІАЛЬНИХ І ВІРУСНО- БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

6.1 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-туберкульозної інфекції

В умовах ВІТ ІЕІХ було обстежено та проліковано 25 (2,08%) пацієнтів з різними клінічними формами туберкульозу (ТБ). З них 16 (1,33% від загального числа, 2,68% серед пацієнтів з моноінфекцією) (9 чоловіків, 7 жінок, у віці $Me=41,7$ років) хворих з ТБ ураженням нервової системи у вигляді моноінфекції (МоТБ) і 9 (0,75% від загального числа, 24,32% серед пацієнтів з вірусно-бактеріальною інфекцією) (6 чоловіків, 3 жінки, у віці $Me=45,6$ років) з поєднанням ТБ і ГВІ. Діагноз ТБ встановлювався на підставі клініки, даних інструментального (СКТ, МРТ), лабораторного обстеження, висновків фтизіатрів. МБТ в СМР бактеріологічно була виявлена у 4 (16,00%) пацієнтів, у 5 (20,00%) – методом ПЛР. В інших випадках ТБ етіологія визначалася за даними клінічного та інструментального обстеження, результатами тестової терапії.

У табл. 6.1 представлена частота реєстрації різних клінічних форм туберкульозу в обстежених пацієнтів залежно від типу інфекції.

У 7 (43,75%) пацієнтів з МоТБ нозологічною формою ураження нервової системи був АЕ, у 11 (68,75%) – МЕ. У пацієнтів з асоційованою герпесвірусно-туберкульозною інфекцією (ГВТБ) єдиною нозологічною формою був МЕ.

З 9 пацієнтів з ГВТБ інфекцією у 6 (66,67%) визначено поєднання *Mycobacterium tuberculosis* з HSV, у 2 (22,22%) – CMV, у 1 (11,11%) – HSV з *Cryptococcus neoformans*. Маркери реплікації HSV ДНК (5, 55,56%), HSV IgG (2, 22,22%) були виявлені в СМР, CMV IgM (22,22%) – в крові.

За результатами ANOVA, була виявлена достовірна різниця між групами в характері початку захворювання і тривалості до госпіталізації ($\chi^2=32,35$, $df=8$, $p=0,0001$ і $\chi^2=46,15$, $df=10$, $p=0,0001$, відповідно).

Так, за даними анамнезу було встановлено, що у пацієнтів з МоТБ у 7 (43,75%) випадках захворювання розвивалося гостро, у 4 (25,00%) – підгостро, в 5 (31,25%) – хронічно. У пацієнтів з асоційованою інфекцією – гостро (100%). Тривалість хвороби до госпіталізації у ВІТ у пацієнтів з МоТБ при хронічних формах досягала $Me=1,9$ року, при асоційованих – $Me=45$ днів ($LQ=26$, $UQ=58$ днів).

Таблиця 6.1

Частота реєстрації у пацієнтів різних клінічних форм туберкульозу за МКХ-10 залежно від типу інфекції

Тип інфекції	Тип туберкульозного процесу	Клінічна форма туберкульозу за МКХ-10
Моноінфекція, n=16	Вперше діагностований туберкульоз легень, n=14 (87,50%)	Дисемінований туберкульоз легень A19 +Туберкульоз нирок A 18.1+ Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонок A17, n=1 (6,25%)
		Дисемінований туберкульоз легень A19 +Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонок A 17, n=1 (6,25%)
		Вогнищевий туберкульоз легень A16 +Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонок A17, n=4 (25,00%)
		Первинний туберкульозний комплекс A15 +Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонок A17, n=2 (12,50%)
		Інфільтративний туберкульоз легень A15 +Туберкульозний плеврит A15 +Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонок A17, n=1 (6,25%)
		Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів A15 +Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонок A17, n=5 (31,25%)
	Рецидив туберкульозу (РТБ), n=2 (12,50%)	Інфільтративний туберкульоз легень A15 +Туберкульозний плеврит A15 +Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонок A17, n=1 (6,25%)

Продовження таблиці 6.1

Мікст герпесвірусно-туберкульозна інфекція, n=9	Вперше діагностований туберкульоз легень, n=8 (88,89%)	Дисемінований туберкульоз легень A19 +Туберкульоз нирок А 18.1+ Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонки А 17, n=3 (33,33%)
		Вогнищевий туберкульоз легень A16 +Туберкульозний плеврит А15 Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонки А17, n=2 (22,22%)
		Інфільтративний туберкульоз легень А15 +Туберкульозний плеврит А15 +Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонки А17, n=3 (33,33%)
	Рецидив туберкульозу (РТБ), n=1 (11,11%)	Вогнищевий туберкульоз легень А16 +Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонки А17, n=1 (11,11%)

Основними первинними симптомами і синдромами МоТБ були тривала лихоманка (100%), інтоксикаційний синдром (100%), лімфаденопатія (100%), сухий кашель (76,00%), задишка (56,00%). Потім з'явився стійкий головний біль (100%), наростала вогнищева неврологічна симптоматика: бульбарні (56,00%), рухові порушення (56,00%), порушення психо-емоційної сфери (72,00%).

Рівень і тривалість лихоманки у пацієнтів зазначених груп також достовірно відрізнялися ($\chi^2=20,57$, $df=1$, $p=0,0001$). Так, при МоТБ рівень лихоманки досягав $Me=37,9C$ ($LQ=37,4C$, $UQ=38,7C$), тривалість до лікування – $Me=47,9$ днів ($LQ=13$, $UQ=66$ днів, максимально до 134 днів). При мікст-інфекції. – $Me=38,9C$ ($LQ=38,4C$, $UQ=39,7C$), тривалість – $Me=29$ днів ($LQ=17$, $UQ=48$ днів).

Виходячи з цього, у пацієнтів з МоТБ первинно реєструвався тривалий субфебрилітет у поєднанні з клінікою ураження дихальної системи, інтоксикаційним синдромом, лімфаденопатією. За даними анамнезу, саме лихоманка, різкий астеничний синдром, пітливість, кашель передували симптомам ураження нервової системи. Головний біль, бульбарні порушення, атаксія з'являлися на $Me=29,9$ день хвороби. Такий поступовий розвиток клініки ураження НС було характерно для ТБ [97, 106, 169].

При мікст-інфекції – фебрильна лихоманка: з самого початку поєднувалася з прогресуючим важким ураженням нервової системи, загальномоозковим синдромом (100%), психоемоційними порушеннями, епісиндромом (55.56%), що було не характерно для класичного ТБ МЕ. Паралельно у 6 (66,67%) пацієнтів спостерігалось герпетичне ураження шкіри і слизових оболонок. Типова базальна симптоматика розвивалася на Ме=10 день хвороби.

Велика частина (76,00%) хворих раніше проходили лікування в стаціонарах неврологічного профілю. З метою уточнення етіології процесу 9 (56,27%) пацієнтам з МоТБ і 5 (55,56%) з мікст-інфекцією було проведено загальноклінічне дослідження СМР. У всіх обстежених були виявлені запальні зміни у СМР. У пацієнтів з МоТБ цитоз первинно становив Ме=92 клітини/мкл, Ме=87% лімфоцитів, білок. – Ме=0,43 г/л, глюкоза – Ме=1,8 ммоль/л, реакція Панді +++.

При мікст-інфекції – цитоз і білок були достовірно вище: Ме=345 клітин /мкл, Ме=87% лімфоцитів, білок – Ме=0,99 г/л, глюкоза – Ме=1,5 ммоль/л, реакція Панді +++ ($\chi^2=53,77$, $df=1$, $p=0,0001$ і $\chi^2=53,71$, $df=1$, $p=0,0001$, відповідно).

За результатами вірусологічного дослідження, в крові у пацієнтів з МоТБ були виявлені тільки підвищені титри антитіл класу IgG до CMV, HHV6, HSV, але незважаючи на це 7 (43,75%) хворим була призначена противірусна терапія (АЦ (31,25%), ГЦ (12,50%), 9 (56,25%) – антибактеріальна, 3 (18,75%) – гормональна. Необхідно зазначити, що в стартову антибактеріальну терапію у 6 (37,50%) випадках входили ліки, які відносилися до протитуберкульозних препаратів другого ряду (меронем, амікацин, левофлоксацин), що негативно впливало на результати подальшого бактеріологічного дослідження, спотворювало клінічну картину. Ефект від проведеної терапії 3 (18,75%) пацієнтів з МоТБ оцінили як незначний, 4 (25,00%) – помірний, в інших випадках – відсутність ефекту. Надалі у 7 (43,75%) пацієнтів з цієї групи, спостерігалось повторне погіршення стану, що було розцінене як рецидив.

У 5 (55,56%) пацієнтів з мікст-інфекцією в крові виявлялися раніше маркери реплікативної активності HSV, у 2 (22,22%) – CMV. Цим хворим відповідно призначалася протівірусна терапія (АЦ (55,56%), ГЦ (22,22%). Усі пацієнти даної групи приймали також антибактеріальні препарати, в 6 випадках – протитуберкульозні препарати другого ряду (меронем, левофлоксацин). Ефект від проведеної терапії 3 (33,33%) хворих оцінили як незначний, а інші – відсутність ефекту.

Слід зазначити, що у жодному випадку раніше не розглядався етіологічний зв'язок патологічного процесу з ТБ і відповідно не проводилося специфічне обстеження. Ураження НС розцінювалося у більшості випадків як вірусне або бактеріальне. Хоча, за даними анамнезу, двоє хворих з групи з МоТБ раніше перебували на диспансерному обліку (Me=4,2 років, LQ=2,1, UQ=6,3 років назад) з приводу туберкульозу легенів (первинний туберкульозний комплекс і вогнищевий туберкульоз) і приймали протитуберкульозні препарати, але про свій попередній діагноз забули. У пацієнтів з ГВТБ в анамнезі значився в 1 випадку вогнищевий туберкульоз легень, 7 років тому.

Більшість обстежених (76,00%) пов'язували розвиток хвороби з перенесеною раніше ГРВІ.

Супутня соматична патологія була діагностована у всіх пацієнтів. У структурі домінувала патологія серцево-судинної (84,00%) і сечостатевої системи (76,00%).

Діагнози, з якими хворих поступали до ВІТ: МЕ – 15 (60,00%), лихоманка неясної етіології – 5 (20,00%), нейроінфекція – 5 (20,00%).

Була виявлена достовірна різниця між групою з МоТБ і ГВТБ мікст-інфекцією в частоті реєстрації окремих симптомів і синдромів, лабораторних показників. Так, у пацієнтів з МоТБ реєструвалася така нозологічна форма ураження НС, як АЕ (43,76%). При цьому АЕ реєструвався лише у осіб з первинними формами ТБ (первинний туберкульозний комплекс (12,50%) і

туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (31,25%) ($\chi^2=43,36$, $df=1$, $p=0,0001$).

При надходженні до ВІТ у пацієнтів з АЕ спостерігався інтенсивний головний біль (100%), лихоманка (100%), координаторні (56,25%), бульбарні порушення (56,25%). У пацієнтів з МЕ, на відміну від хворих з АЕ, частіше реєструвалося порушення свідомості (77,78%), бульбарні порушення (77,78%), лихоманка (100%) ($\chi^2=46,85$, $df=1$, $p=0,0001$). У пацієнтів з мікст-інфекцією додатково до зазначених симптомів спостерігалася психопатологічна симптоматика (100%), когнітивні порушення (100%), епісиндром у вигляді вдруге генералізованих нападів (55,56%) ($\chi^2=45,95$, $df=1$, $p=0,0001$).

У табл. 6.2 представлені основні симптоми і синдроми, спостережувані у пацієнтів з МоТБ і ГВТБ інфекцією.

Таблиця 6.2

Частота реєстрації окремих симптомів і синдромів у пацієнтів з туберкульозною та герпесвірусно-туберкульозною інфекцією

Симптоми та синдроми	Нозологічні форми						
	МоТБ, n=16				ГВТБ, n=9		
	АЕ, n=7		МЕ, n=9		МЕ, n=9		
	Абс.	%	Абс. с.	%	Абс.	%	
Астенічний синдром	7	100	9	100	9	100	
Метаболічні порушення	7	100	6	66,67	7	77,78	
Нейроендокринні порушення	6	85,7 1	7	77,78	8	88,89	
qSOFA ≥ 2 балів	0	0	2	22,22	4	44,44	
Лихоманка	7	100	9	100	9	100	
Лімфаденопатія	7	100	9	100	9	100	
Поліорганна недостатність	0	0	2	22,22	5	55,56	
Загальноомозковий синдром (нудота, блювота, світлобоязкість, гіперакузія)	7	100	9	100	9	100	
Ступінь цефалгії	Сильна	7	100	9	100	9	100
	Помірна	0	0	0	0	0	0
Рівень порушення свідомості	Оглушення	0	0	5	55,56	2	22,22
	Сопор	0	0	4	44,44	6	66,67
	Кома	0	0	0	0	1	11,11
Набряк-набухання головного мозку	0	0	9	100	9	100	
Лікворно-гіпертензійний синдром	7	100	9	100	9	100	

Продовження таблиці 6.2

Порушення зору		5	71,4 3	6	66,67	6	66,67
Порушення слуху		4	57,1 4	4	44,44	5	55,58
Рухові порушення	Монопарез	0	0	0	0	0	0
	Геміпарез	3	42,8 6	7	77,78	7	77,78
	Парапарез	0	0	0	0	0	0
	Тетрапарез	0	42,8 6	2	22,22	2	22,22
Порушення чутливості	Гіпестезії	2	28,5 7	4	44,44	3	33,33
	Гіперестезії	6	85,7 1	7	77,78	6	66,67
	Парестезії	3	42,8 6	4	44,44	3	33,33
	Провідниковий	3	42,8 6	7	77,78	7	77,78
	Поліневритичний	0	0	0	0	0	0
	Провідниково- поліневритичний	0	0	0	0	0	0
Недостатність функції черепних нервів	II	0	0	0	0	0	0
	III	3	42,8 6	5	55,56	7	77,78
	IV	0	0	5	55,56	7	77,78
	V	3	42,8 6	6	66,67	6	66,67
	VI	0	0	5	55,56	7	77,78
	VII	2	28,5 7	6	66,67	6	66,67
	VIII	3	42,8 6	6	66,67	6	66,67
	IX	0	0	6	66,67	6	66,67
	X	4	57,1 4	9	100	9	100
	XII	6	85,7 1	7	77,78	8	88,89
Невралгії		2	28,5 7	0	0	3	33,33
Аміотрофії		0	0	0	0	0	0

Продовження таблиці 6.2

Бульбарні порушення		4	57,1 4	9	100	9	100
Мозочкові розлади		5	71,5 3	8	88,89	8	88,89
Координаторні порушення		7	100	9	100	9	100
Порушення функції тазових органів за типом	Затримки	0	0	6	66,67	6	66,67
	Нетримання	2	28,5 7	0	0	0	0
Епілептиформний синдром	Фокальний	0	0	0	0	3	33,33
	Генералізовані	0	0	0	0	5	55,56
Когнітивні порушення		4	57,1 4	8	88,89	9	100
Кіркові порушення	Мовлення	4	57,1 4	7	77,78	7	77,78
	Письма	3	42,8 6	7	77,78	7	77,78
Екстрапірамідні порушення		2	14,2 9	3	33,33	4	44,44
Психічні порушення		3	42,8 6	7	77,78	9	100
Вегетативна дисфункція		7	100	9	100	9	100
Менінгіальні симптоми		3	42,8 6	9	100	9	100
Перебіг хвороби	Середньотяжкий	3	42,8 6	0	0	0	0
	Тяжкий	4	57,1 4	9	100	9	100

Як показано в таблиці 6.2., неврологічна симптоматика була досить різноманітна. У всіх пацієнтів спостерігалися виражений астенічний синдром, характерна була також лихоманка, лімфаденопатія, загально мозковий, ГГС, координаційні порушення, виражена вегетативна дисфункція. Серед пацієнтів з МЕ, на відміну від пацієнтів з АЕ, реєструвалися випадки зміни qSOFA ≥ 2 балів, поліорганної недостатності ($\chi^2=13,92$, $df=1$, $p=0,0001$), порушення свідомості, ННГМ ($\chi^2=50,34$, $df=1$, $p=0,0001$), у 1,7 рази частіше спостерігалися бульбарні (57,14% проти 100%, $p=0,03$), когнітивні порушення (57,14% проти 100%,

$p =$), у 2,3 рази – психо-емоційні порушення (42,86% проти 100%, $p=0,04$), тазові порушення по типу затримки ($\chi^2=4,60$, $df=1$, $p=0,0001$), важкий перебіг хвороби ($\chi^2=30,11$, $df=1$, $p=0,0001$). В усіх пацієнтів з ГВТБ, на відміну від пацієнтів з МоТБ, поряд з класичними клінічними ознаками ТБМЕ спостерігалася картина психозу з деліріозним та аментивним станом, руховим збудженням, галюцинаторно-параноїдним синдромом ($\chi^2=57,44$, $df=1$, $p=0,0001$), у 5 (55,56%) – вторинно генералізовані епіпади.

У пацієнтів з АЕ, незважаючи на наявність клініки, характерної для запальних захворювань НС, відхилень кількісних показників СМР виявлено не було: цитоз – на рівні $Me=10$ клітин/мкл ($LQ=5$ клітин /мкл, $UQ=15$ клітин мкл), $Me=100\%$ лімфоцитів, білок $Me=0,66$ г/л ($LQ=0,33$ г/л, $UQ=0,99$ г/л), глюкоза $2,2$ ммоль/л ($LQ=2,3$ ммоль/л, $UQ =3,8$ ммоль/л), тиск $Me=230$ мм.вод.с. ($LQ=180$ мм.вод.ст., $UQ=290$ мм.вод.ст). Але спостерігалася тенденція до гіпорахії, стійкого підвищення лікворного тиску, розвитку ГГС, що лікворологічно було характерно для ТБ ураження нервової системи.

У пацієнтів з МЕ при МоТБ цитоз у СМР був на рівні $Me=118$ клітин/мкл ($LQ=56$ клітин/мкл, $UQ=260$ клітин/мкл), $Me=70\%$ лімфоцитів ($LQ=60\%$, $UQ=80\%$), білок $Me=0,70$ г/л ($LQ=0,33$ г /л, $UQ=0,99$ г/л), глюкоза $1,7$ ммоль/л ($LQ=1,3$ ммоль/л, $UQ=2,1$ ммоль/л), тиск $Me=380$ мм.вод.с. ($LQ=290$ мм.вод.ст., $UQ=490$ мм.вод.ст), реакція Панді +++.

У пацієнтів з МЕ та маркерами ГВТБ мікст-інфекції цитоз в СМР – на рівні $Me=146$ кліти /мкл ($LQ=88$ клітин/мкл, $UQ=360$ клітин/мкл), $Me=67\%$ лімфоцитів ($LQ=54\%$, $UQ=78\%$), білок $Me=0,81$ г /л ($LQ=0,33$ г /л, $UQ=1,6$ г /л), глюкоза $1,6$ ммоль/л ($LQ=1,3$ ммоль/л, $UQ =1,9$ ммоль/л), тиск $Me=460$ мм.вод.с. ($LQ=280$ мм.вод.ст., $UQ=620$ мм.вод.ст), реакція Панді +++.

Достовірної різниці в лікворологічних показниках пацієнтів з МЕ двох груп виявлено не було.

За даними МРТ, вогнищеві зміни в головному мозку у пацієнтів з АЕ були виявлені в 5 (71,43%) випадках. Вогнища $Me=3$, розмірами від 0,5 до 1 см не накопичували контраст і локалізувалися переважно (57,14%) перивентрикулярно. Паралельно у цій же групі пацієнтів (71,43%) діагностовано МР ознаки процесу злипання між оболонками і атрофія головного мозку, ГГС (рис. 6.1).

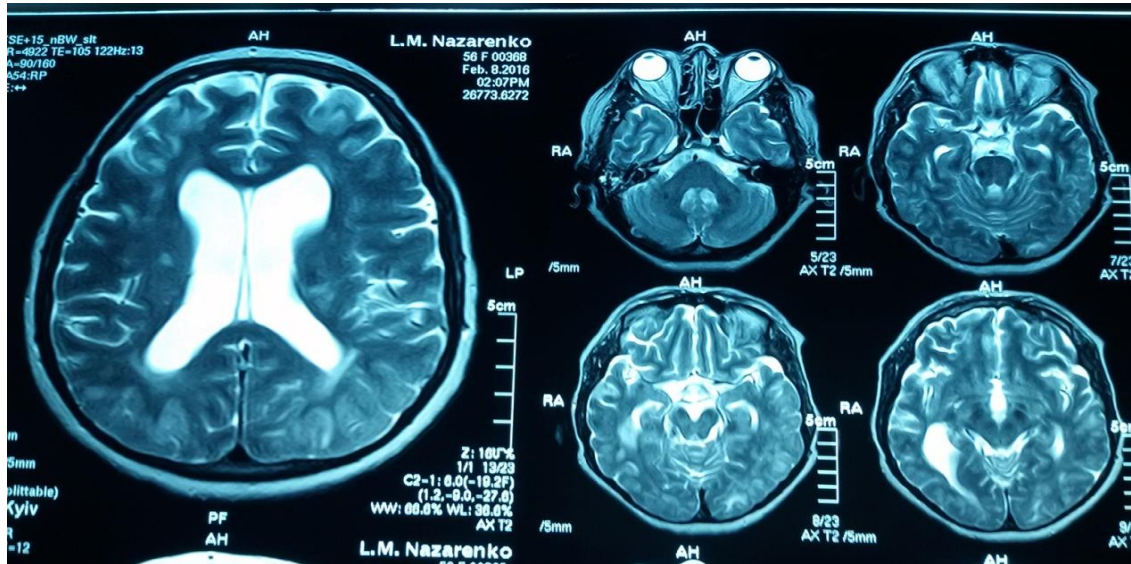


Рис. 6.1 Пацієнт Н. Менінгоенцефаліт (у лікворі IgG HSV +, МБТ+) в перивентрикулярній зоні запалення (венікуліт), гіпертензійного-гідроцефальний синдром.

За даними МРТ головного мозку, у всіх пацієнтів з МЕ на фоні МоТБ виявлялися вогнища зміненого МР-сигналу в режимі TW2, розмірами до 1 см, не накопичують контраст, з переважною локалізацією, як і при АЕ, у перивентрикулярних ділянках. Кількість вогнищ досягала $Me=4$. Але, на відміну від пацієнтів з АЕ, у всіх хворих з МЕ спостерігався гідроцефальний синдром, спайковий оболонковий процес і атрофія головного мозку. У 2 (22,22%) пацієнтів виявлено розвиток венікуліта.

У пацієнтів з МЕ на фоні ГВТБ мікст-інфекції вогнища запалення, за даними МРТ, також були виявлені у всіх, але, на відміну від хворих з АЕ та МЕ, при МоТБ локалізувалися в субкортикальних відділах лобових, скроневих, тім'яних областей, перивентрикулярно і стовбурі головного мозку, досягали розмірів 1,5 – 3 см, місцями зливалися між собою формуючи поля зміненого

сигналу, загальна кількість їх сягала $M_0=6$, максимально до 12 ($\chi^2=31,54$, $df=1$, $p=0,0001$). У 4 (57,14%) випадках вогнища накопичували контраст. Дана МР-картина була більше характерна для вірусних енцефалітів і менінгоенцефалітів. Паралельно в усіх пацієнтів реєстрували ознаки гідроцефального синдрому, процесу злипання в оболонках і атрофії головного мозку. У 3 (33,33%) виявлено формування вентрикуліта (рис. 6.2).

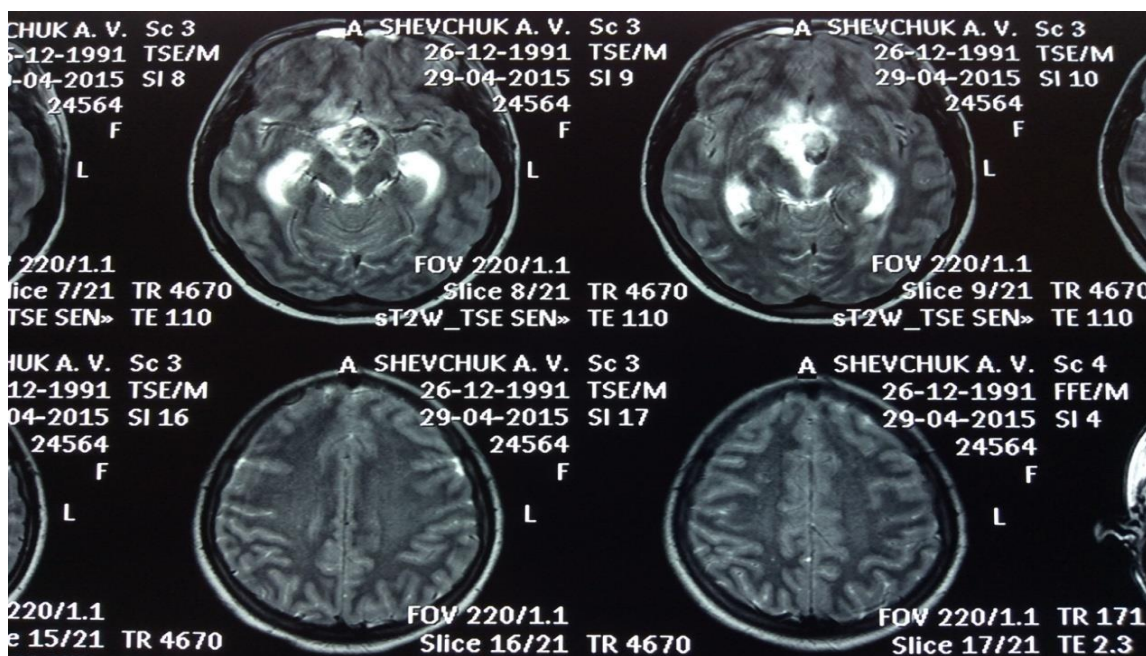


Рис. 6.2 Пацієнт Ш., Менінгоенцефаліт, вентрикуліт (в лікворі HSV IgG, МБТ+) накопичення контрасту в перівентрикулярній зоні, стовбурі головного мозку.

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена були виявлені фактори, з якими є достовірний зв'язок розвитку ГВТБ мікст-інфекції (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Кореляційний аналіз клінічних факторів, пов'язаних із герпесвірусно-туберкульозною інфекцією

Фактор	R	T	P
Рівень цитозу в лікворі при первинному обстеженні	0,24	2,77	0,001

Продовження таблиці 6.3

Рівень білка у лікворі при первинному обстеженні	0,25	2,59	0,001
ТБ легень	0,38	9,07	0,001
Виявлення позалегенового ТБ	0,52	19,03	0,001
ТБ в анамнезі	0,39	9,03	0,001
Тривалість раніше перенесеного ТБ	-0,53	2,93	0,007
Виявлення бактерій у лікворі	-0,35	-2,32	0,001
ННГМ	0,22	7,28	0,001
Лікворо-гіпертензійний синдром	0,52	2,39	0,03
Психопатологічний синдром	0,37	9,23	0,001
Епісиндром	0,34	9,11	0,001
Гідроцефальний синдром, за даними МРТ	0,24	2,56	0,01
Локалізація вогнищ, за даними МРТ	0,31	7,65	0,001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірною кореляцією.

По даним аналізу розвиток ГВТБ був пов'язан з позалегеновим ТБ, лікворо-гіпертензійним синдромом, негативний зв'язок був з тривалістю раніше перенесеного ТБ.

Таким чином, ГВТБ мікст-інфекція була виявлена у 36,00% хворих з ТБ легень та/або позалегенових структур. Як асоціант з МБТ виступали HSV (77,78%) і CMV (22,22%). Ураження нервової системи при ГВТБ мікст-інфекції у всіх випадках проходило за типом ME, клінічно відрізнялося гострим розвитком, з формуванням поряд з класичними симптомами ТБ – психопатологічного синдрому у вигляді протрагованих психозів з

галюцинаторно-параноїдним синдромом (100%), епісиндрома з частими рефрактерними вторинно-генералізованими нападами (55,57%). Особливості неврологічної симптоматики, за даними МРТ, пояснювалися і підтверджувалися формуванням на тлі гідроцефального синдрому зон запалення і деструкції в субкортикальних відділах лобових, скроневих, тім'яних частках, що було характерно більшою мірою для ГВІ.

6.2 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-бактеріальної інфекції

В умовах ВІТ ІЕІХ обстежено та проліковано 37 (3,08%) пацієнтів з бактеріальними МЕ. З них 20 (1,67% від загального числа, 3,34% серед пацієнтів з моноінфекцією) (5 чоловіків, 12 жінок) хворих з ураженням нервової системи неспецифічними бактеріями у вигляді моноінфекції (Бк) і 17 (1,42% від загального числа, 2,84% серед пацієнтів з асоційованою) з МІ ВБк (5 чоловіків, 12 жінок). Методом ANOVA була виявлена достовірна різниця у віці пацієнтів зазначених груп. Так, вік пацієнтів з бактеріальним ураженням НС у вигляді МоІ становив $Me=36,4$ року ($LQ=27,0$, $UQ=67,0$ року), тоді як вік пацієнтів з МІ був більш старшим – $Me=55,5$ ($LQ=45,0$, $UQ=65,0$ року) ($\chi^2=7,79$, $df=1$, $p=0,0001$). У пацієнтів з МоІ, за результатами бактеріологічного дослідження ліквору, етіологічними агентами були *Staph. aureus* – 3 (15,00%), *Staph. epidermalis* – 1 (5,00%), *Str. pneumonia* – 4 (20,00%).

В інших випадках у 12 (60,00%) лабораторно ідентифікувати бактерії не вдалося, судження про бактеріальну інфекцію ґрунтувалося на загальноклінічних показниках СМР (нейтрофільний плеоцитоз з високим рівнем білка, нормальним показником глюкози). У пацієнтів з МІ реєструвалися такі поєднання патогенів: HSV +*Str. pneumonia* – 7 (41,18%), HSV +*Staph. aureus* – 2 (11,76%), VZV +*Staph. aureus* – 1 (5,88%), EBV +*Staph. aureus* – 1 (5,88%), *Str. pneumonia* +*Cryptococcus neoformans* – 1 (5,88%), Бк +*Candida albicans* – 1 (5,88%), HSV +Бк – 1 (5,88%), Бк +EBV – 1 (5,88%). У пацієнтів з герпесвірусно-бактеріальною інфекцією

(*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., інші бактерії) частіше виявлялося поєднання бактерій з HSV 11 випадків (68,75%), при цьому у 63,64% в СМР виявлялася ДНК HSV (63,64 %), рідше специфічні антитіла класу IgG HSV. У поодиноких випадках було виявлено CMV, EBV і VZV.

Єдиною клінічною формою ЗЗНС при бактеріальній МоІ і МІ був МЕ.

Розвиток хвороби 19 (95,00%) пацієнти з МоІ пов'язували з перенесеною ГРВІ. До додаткових обтяжливих факторів 13 (65,00%) віднесли хронічний стрес, 6 (30,00%) – оперативні втручання. Супутня хронічна соматична патологія значилася у більшості пацієнтів: у 95,00%. – з боку шлунково-кишкового тракту, у 85,00%. – з боку серцево-судинної системи, у 60,00%. – ендокринної, у 20,00%. – онкологічна.

За даними анамнезу, у всіх пацієнтів з МоІ захворювання розвивалося гостро, з досить типовою клінічною картиною: інтенсивний біль голови, лихоманка, нудота, блювота, різноманітна вогнищева симптоматика. Первинно пацієнти в основному (85,00%) надходили до відділення неврологічного профілю, де 13 (65,00%) була проведена люмбальна пункція з дослідженням спинномозкової рідини. Рівень цитоза при цьому був $Me=754$ кл/мкл ($LQ=560$ кл/мкл, $UQ=1200$ кл/мкл), нейтрофільного характеру, білок $Me=0,97$ г/л ($LQ=0,66$ г/л, $UQ=1,3$ г/л), глюкоза $Me=3,1$ ммоль/л, ($LQ=2,8$ ммоль/л, $UQ=3,33$ ммоль/л). Усім пацієнтам були призначені антибактеріальні препарати, з яких в 11 (55,00%) випадках – цефтриаксон, в 3 (15,00%) – меронем, в інших 6 (30,00%) – різні комбінації препаратів, найбільш часто фторхінолонів та цефалоспоринів. Додатково всім призначали гормональні препарати (дексаметазон), 2 (10,00%) – противірусні. Незважаючи на проведену терапію, стан пацієнтів залишався нестабільним, СМР несанована. Ефект від проведеної терапії 13 (65,00%) хворих оцінювали як незначний, у 6 (30,00%) спостерігалися повторні епізоди наростання неврологічної симптоматики і погіршення лікворологічних показників.

У пацієнтів з МІ також у всіх випадках захворювання розвивалося гостро, але, на відміну від першої групи, у 7 (41,00%) хворих розвитку розгорнутої

клінічної картини МЕ передувала поява рясних герпетичних висипань на шкірі обличчя, слизовій ротоглотки, у 2 (11,76%) – герпетичний кератокон'юнктивіт. Усі пацієнти як основний провокуючий фактор розвитку хвороби вказували ГРВІ, як додаткові – хронічний стрес (70,59%), оперативні втручання (47,06%), онкопатологію (23,53%). Хронічна соматична патологія також значилася у всіх, її спектр достовірно не залежив від типу інфекції. Пацієнти цієї групи надходили первинно до відділення неврологічного (41,18%) та інфекційного профілю (47,06%), дослідження СМР при цьому було проведено тільки 11 (64,71%) хворим.

За даними первинного загальноклінічного аналізу СМР, рівень цитоза у даній категорії пацієнтів був менше ($\chi^2=9,79$, $df=1$, $p=0,0007$) і становив $Me=569$ кл/мкл ($LQ=105$ кл/мкл, $UQ=890$ кл/мкл), $Me=75\%$ нейтрофілів, білок – $Me=0,91$ г/л ($LQ=0,82$ г/л, $UQ=1,09$ г/л), глюкоза $Me=3,0$ ммоль/л, ($LQ=2,7$ ммоль/л, $UQ=3,2$ ммоль/л). Антибактеріальні препарати спочатку були призначені 14 (82,35%) хворим, у спектрі яких також первинно домінував цефтриаксон (41,18%) Додатково 15 (88,24%) хворим –гормональні, 4 (23,53%) – противірусні. Ефективність проведеної терапії всі пацієнти оцінили як незначну. Після періоду клінічного поліпшення ($Me=7$ днів) у 13 (76,47%) осіб спостерігалось прогресування хвороби, з появою нової вогнищевої неврологічної симптоматики, зокрема і психопатологічної, епілептиформного синдрому. СМР на тлі проведеної терапії у жодному випадку не санували. Погіршення стану пацієнтів, прогресування хвороби на тлі призначеної терапії обумовлювало необхідність подальшого обстеження і уточнення етіології процесу.

При цьому пацієнти надходили до ВІТ ІЕІХ на $Me=56$ день терапії. За цей період кількість курсів антибактеріальної терапії досягала $Me=2$, максимально 4. Тривалість одного курсу антибактеріальної терапії становила $Me=12$ днів.

При надходженні до ВІТ ІЕІХ стан всіх пацієнтів було розцінено як тяжкий. Скарги і провідні клінічні симптоми в аналізованих групах в цілому були схожі: порушення свідомості (85,00% і 94,11% відповідно), інтенсивний

головний біль (100%), лихоманка (100%). Але в групі пацієнтів з мікст-інфекцією достовірно вище частота первинної реєстрації бульбарних порушень (52,94% проти 65,00% відповідно, $\chi^2=23,34$, $df=1$, $p=0,0001$), вдруге генералізованих епінападів (5,00% проти 29,41%, відповідно, ($\chi^2=19,16$, $df=1$, $p=0,0001$). Практично в усіх пацієнтів зазначених груп діагностовано підвищення індексу qSOFA ≥ 2 балів (95,00% і 100% відповідно). Рівень лихоманки у хворих з моноінфекцією становив $Me=38,5$ ($LQ=38,1C$, $UQ=38,9C$), її тривалість до надходження до стаціонару $Me=16,5$ днів, ($LQ=13,5$ днів, $UQ=34$ дня). У пацієнтів з мікст-інфекцією рівень лихоманки не відрізнявся від першої групи ($Me=38,6C$, $LQ=38,3C$, $UQ=38,9C$), але тривалість її була достовірно більша ($Me=25,1$ днів. $LQ=13$ дней. $UQ=29$ днів, $\chi^2=24,14$, $df=1$, $p=0,0001$). У пацієнтів з мікст-інфекцією при надходженні до ВІТ у 5,8 разів частіше, ніж у хворих з моноінфекцією, була діагностована запальна патологія дихальної системи (пневмонія) (15,00% проти 88,24%, відповідно, $\chi^2=8,08$, $df=1$, $p=0,0004$), у 2,1 рази частіше спостерігалися герпетичні висипання на шкірі, слизовій ротоглотки (30,00% проти 64, 71%, відповідно, $p=0,001$).

У табл. 6.4 представлені основні симптоми і синдроми, спостережувані у пацієнтів з бактеріальними моно- і мікст-МЕ.

Таблиця 6.4

Частота реєстрації окремих симптомів і синдромів у пацієнтів з моно- і мікст-бактеріальними МЕ

Симптоми та синдроми	Тип інфекції, нозологічні форми			
	Бактеріальна моноінфекція		Мікст-інфекція	
	МЕ, n=20		МЕ, n=17	
	Абс.	%	Абс.	%
Астенічний синдром	20	100	20	100
Метаболічні порушення	8	40,00	15	88,24
Нейроендокринні порушення	18	90,00	17	100

Продовження таблиці 6.4

qSOFA \geq 2 балів		19	95,00	17	100
Лихоманка		20	100	17	100
Лімфаденопатія		18	90,00	17	100
Поліорганна недостатність		7	35,00	12	70,59
Загально мозковий синдром (нудота, блювота, світлобоязкість, гіперакузія)		20	100	17	100
Ступінь цефалгії	Сильна	20	100	17	100
	Помірна	0	0	0	0
Рівень порушення свідомості	Оглушення	11	55,00	9	52,94
	Сопор	6	30,00	6	35,29
	Кома	0	0	1	5,88
Набряк-набухання головного мозку		17	85,00	16	94,12
Лікворно-гіпертензійний синдром		14	70,00	14	82,35
Порушення зору		15	75,00	17	100
Порушення слуху		2	10,00	4	23,53
Рухові порушення	Монопарез	0	0	0	0
	Геміпарез	13	65,00	8	47,06
	Парапарез	2	10,00	0	0
	Тетрапарез	4	20,00	9	52,94
Порушення чутливості	Гіпестезії	8	40,00	13	76,47
	Гіперестезії	16	80,00	14	82,35
	Парестезії	8	40,00	12	70,59
	Провідниковий	17	85,00	15	88,24
	Поліневритичний	0	0	0	0
	Провідниково-поліневритичний	0	0	0	0
Недостатність функції черепних нервів	II	0		1	5,88
	III	11	55,00	13	76,47
	IV	2	10,00	2	11,76
	V	9	45,00	7	41,18
	VI	2	10,00	2	11,76
	VII	8	40,00	12	70,59

Продовження таблиці 6.4

	VIII	9	45,00	9	52,94
	IX	2	10,00	2	11,76
	X	15	75,00	17	100
	XII	13	65,00	15	88,24
Болі по ходу нервових стовбурів		6	30,00	8	47,06
Гіпотрофії м'язів		1	5,00	1	5,88
Бульбарні порушення		15	75,00	17	100
Мозочкові розлади		7	35,00	13	76,47
Координаторні порушення		15	75,00	14	82,35
Порушення функції тазових органів за типом	Затримки	4	20,00	12	70,59
	Нетримання	2	10,00	2	11,76
Епілептиформний синдром	Фокальний	2	10,00	6	35,29
	Генералізований	1	5,00	5	29,41
Когнітивні порушення		7	35,00	15	88,24
Кіркові порушення	Мовлення	4	20,00	13	76,47
	Письма	7	35,00	12	70,59
Екстрапірамідні порушення		7	35,00	13	76,47
Психічні порушення		10	50,00	17	100
Вегетативна дисфункція		20	100	17	100
Менінгеальні симптоми		14	70,00	17	100
Перебіг хвороби	Середньотяжкий	0	0	0	0
	Тяжкий	20	100	17	100

При обстеженні пацієнтів з бактеріальними МЕ у вигляді МоІ в умовах ВІТ ІЕІХ цитоз у СМР був на рівні Ме=731 кл\мкл (LQ=590 клітин/мкл, UQ=880 клітин/мкл), Ме=89% нейтрофілів (LQ=60 %, UQ=100%), білок Ме=1,1 г/л (LQ=0,99 г/л, UQ=1,2 г/л), глюкоза Ме=3,2 ммоль/л (LQ=2, 9 ммоль/л, UQ=3,4 ммоль/л), тиск Ме=230 мм.вод.с. (LQ=190 мм.вод.ст., UQ=290 мм.вод.ст), реакція Панді +++.

У пацієнтів з МЕ при МІ цитоз в СМР був на рівні $Me=880$ клітин/мкл ($LQ=639$ клітин/мкл, $UQ=1160$ клітин/мкл), $Me=65\%$ нейтрофілів ($LQ=54\%$, $UQ=98\%$), білок $Me=0,99$ г/л ($LQ=0,66$ г/л, $UQ=1,65$ г/л), глюкоза $2,73$ ммоль/л ($LQ=2,65$ ммоль/л, $UQ=3,5$ ммоль/л), тиск $Me=210$ мм.вод.ст. ($LQ=180$ мм.вод.ст., $UQ=260$ мм.вод.ст), реакція Панді +++ . Виявлена достовірна різниця в лікворологічних показниках пацієнтів щодо клітинного складу СМР ($\chi^2=4,55$, $df=1$, $p=0,0001$). У пацієнтів з вірусно-бактеріальними МЕ був вище відсоток лімфоцитів ($Me=35\%$).

За даними МРТ, вогнищеві зміни в головному мозку у пацієнтів з МЕ на тлі моноінфекції були виявлені у 18 (90,00%). Вогнища $Me=2$, були розмірами від 0,5 до 2 см, у 9 (45,00%) пацієнтів накопичували контраст і локалізувалися переважно (60,00%) перивентрикулярно. У 3 (15,00%) хворих у вогнищах запалення були виявлені додатково ділянки крововиливів. Паралельно у пацієнтів діагностовано були МР ознаки процесу злипання (75,00%) між оболонками і атрофія головного мозку, ГГС (50,00%), у 20,00%. – явища вентрикуліту.

За даними МРТ головного мозку, у всіх пацієнтів з МЕ на тлі МІ визначалися вогнища запалення розмірами від 1,0 до 3 см., з нечіткими контурами, з перифокальною зоною набряку. На відміну від хворих з МоІ, вогнища локалізувалися в переважно (76,47%) у субкортикальних відділах лобових, скроневих часток, стовбурі головного мозку ($\chi^2=8,55$, $df=1$, $p=0,0001$), їх кількість була більшою $Me=4$ (максимально до 7 осередків) ($\chi^2=14,30$, $df=1$, $p=0,0002$). У 7 (41,18%) пацієнтів через виражений перифокальний набряк навколо вогнищ визначалася дислокація мозкових структур, у 5 (29,41%) – ділянки крововиливів. У 76,47% хворих вогнища накопичували контраст. Паралельно в усіх пацієнтів цієї групи був виявлений процес злипання, у 12 (70,59%) – гідроцефальний синдром, у 41,18% – явища вентрикуліта (рис. 6.3, 6.4).

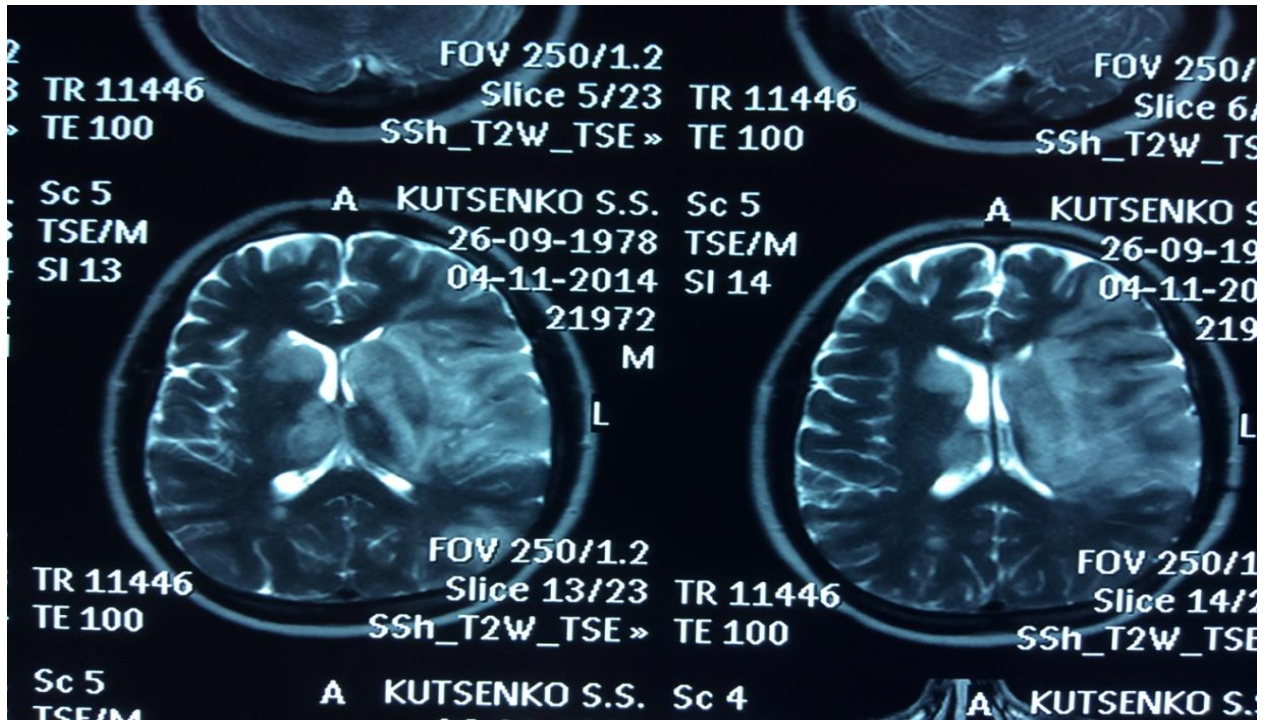


Рис. 6.3 Пацієнт К. Менінгоенцефаліт вірусно-бактеріальної етіології (у лікворі EBV, HHV7 (ДНК +)). Велика зона запалення, набряку і деструкції у підкіркових областях, тім'яної ділянки зліва з ділянками крововиливів.

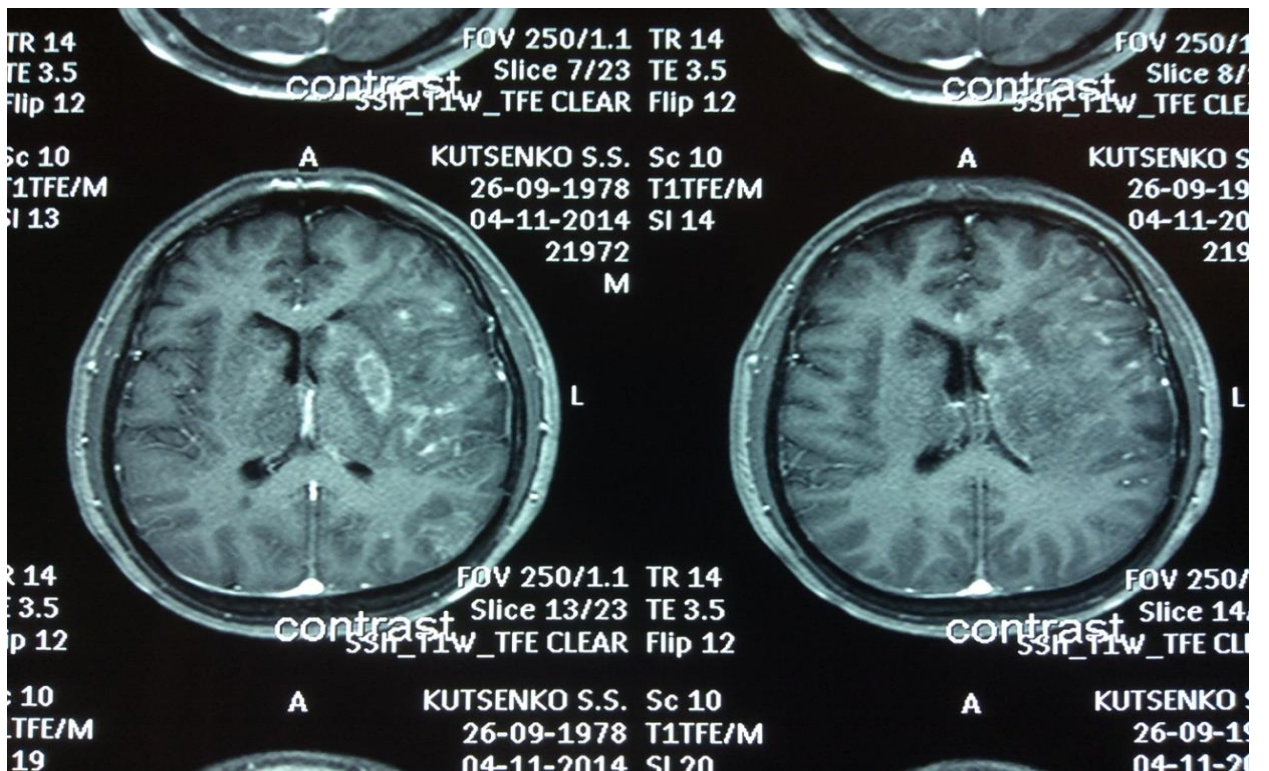


Рис. 6.4 Той же пацієнт. Зона запалення накопичує контраст.

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена були виявлені фактори, з якими є достовірний зв'язок розвитку МЕ мікст етіології (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Кореляційний аналіз клінічних факторів, пов'язаних з розвитком МЕ ГВБк мікст етіології

Фактор	R	T	P
Рівень цитозу в лікворі при первинному обстеженні	0,38	13,07	0,0001
Рівень білка у лікворі при первинному обстеженні	0,38	13,09	0,001
Вид антибактеріального препарату, який призначено первинно	0,24	7,74	0,0001
Проведення оперативних втручань	0,23	7,35	0,001
qSOFA \geq 2 балів	0,30	10,09	0,001
Тривалість температури до надходження до ВІТ	0,27	8,73	0,001
Порушення свідомості	0,32	11,95	0,001
Рівень свідомості, за ШКГ	0,33	11,07	0,001
ННГМ	0,35	11,60	0,001
Патологія дихальної системи	0,26	8,46	0,0001
Поліорганна недостатність	0,27	8,46	0,001
Епісиндром	0,36	10,09	0,001

Продовження таблиці 6.5

Клітинний склад ліквору	-0,55	-19,87	0,001
Контрастування вогнищ, за даними МРТ	0,23	3,24	0,001
Локалізація вогнищ, за даними МРТ головного мозку	0,25	6,49	0,001
Дислокаційний синдром, за даними МРТ головного мозку	0,21	3,55	0,001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірною кореляція.

По даним аналізу МЕ ГВБк мікст етіології пов'язан з клітинним складом ліквору, рівнем свідомості, ННГМ, епісіндромом.

Таким чином, у 45,95% хворих з бактеріальними МЕ неспецифічної етіології, були виявлені маркери асоціацій бактерій з іншими патогенами, найбільш часто (76,47%) – ГВ. Клінічною особливістю даної групи пацієнтів була відсутність позитивної динаміки, зокрема і лікворологічної, на тлі антибактеріальної терапії, наростання або поява нової осередкової неврологічної симптоматики, психопатологічних і генералізованих епінападів на 7 день терапії, стійка лихоманка $M_e=25$ днів, наявність вогнищ запалення у субкортикальних відділах лобових, скроневих часток, стовбурі головного мозку, зокрема і з явищами дислокації (41,18%), ділянками крововиливів (29,41%).

6.3 Порівняльний аналіз клінічних і нейровізуалізаційних особливостей герпесвірусно-бореліозної інфекції

В умовах ВІТ ІЕІХ було обстежено 35 пацієнтів (17 чоловіків, 18 жінок, віком $M_e = 35,6$ років) з бореліозом (2,92% від загального числа пацієнтів), з яких у 23 (1,92% від загального числа, 3,85% від числа пацієнтів з моноінфекцією)

дана патологія протікала у вигляді МоІ, у 12 (1,00% від загального числа хворих, 4,08% від числа пацієнтів з МІ) – в поєднанні з маркерами ГВІ: EBV + Бр – 10 (83,33%), HSV + Бр – 2 (16,67%). У всіх цих випадках ДНК ГВ була виявлена у СМР.

За даними анамнезу, у пацієнтів з МоІ у 3 (13,04%) випадках хвороба розвивалася гостро, в 2 (8,70%) – підгостро, в 18 (78,26%) – хронічно. У хворих з МІ – у всіх випадках хронічно. Більшість пацієнтів першої групи 19 (82,61%) і всі у другій вказували на факт укусу кліща, але розвиток типової еритеми відзначили деякі (43,48% і 41,67%, відповідно). Тривалість часу від моменту укусу кліща до розвитку неврологічної симптоматики в першій групі становила $Me = 1,47$ року ($LQ = 0,6$, $UQ = 1,9$ року), у другій $Me = 1,25$ року ($LQ = 0,6$ $UQ = 1,8$ року). Більшість пацієнтів первинно госпіталізувалися в неврологічні відділення з такими діагнозами як ЕМПР (42,86%), РЕМ (20,00%), АЕ (28,57%), Е (5,71%), ЕМ (2,86%). На етапі первинного обстеження Бр був запідозрений і діагностований тільки у половини хворих (52,17% і 50,00%, відповідно). В інших випадках терапія проводилася без уточнення етіологічного фактора. При цьому 16 (69,57%) пацієнтам першої групи і 7 (58,33%) другий були призначені антибактеріальні препарати. За результатами ANOVA, виявлені достовірні відмінності в стартовій антибактеріальній терапії між групами ($\chi^2 = 10,27$, $df = 1$, $p = 0,0014$). Так, більшості пацієнтів із МоІ призначали цефтриаксон, іншим – доксициклін. Додатково у 3 (13,04%) хворих з МоІ застосовувалися протівірусні препарати, гормональні (73,91% і 83,33%, відповідно). При цьому 17 (73,91%) пацієнтів з МоІ оцінили ефект проведеної терапії як незначний. У групі з МІ – подібна тенденція: 50,00% людей оцінили ефект як незначний, 50,00% – відсутність ефекту. За словами пацієнтів, захворювання неухильно прогресувало, з появою нової неврологічної симптоматики на тлі лихоманки (86,96% і 91,67%, відповідно), артралгії (78,26% і 91,67%), міалгій (95,65% і 91,67%). Супутня соматична патологія була визначена у більшості пацієнтів і переважно стосувалася ендокринної (69,57% і 83,33%) і серцево-судинної систем (78,26% і 91,67%).

При надходженні до ВІТ ІЕІХ пацієнти з МоІ найбільш часто пред'являли скарги на стійку лихоманку (86,96%), головний біль (100%), рухові порушення за типом тетрапарезу (43,48%). Хворі з МІ також відзначали стійкий інтенсивний головний біль (91,67%), лихоманку (91,67%), але у них частіше первинно реєструвалися бульбарні порушення (83,33%), тривалі невралгії (83,33%) ($\chi^2 = 6,49$, $df = 1$, $p = 0,01$).

У пацієнтів з МоІ лихоманка на субфебрильному рівні $Me = 37,4C$, ($LQ = 37,2C$, $UQ = 37,6C$), до надходження у ВІТ реєструвалася безперервно до $Me = 34,5$ днів ($LQ = 27$ днів, $UQ = 42$ дня). У пацієнтів з маркерами ГВБр рівень лихоманки був подібний з першою групою ($Me = 37,4C$, $LQ = 37,2C$, $UQ = 37,5$), але тривалість її була достовірно більшою ($Me = 61,3$ дня, $LQ = 39,0$ дня, $UQ = 89,0$ дня) ($\chi^2 = 10,27$, $df = 1$, $p = 0,0014$).

У пацієнтів з ГВБр при надходженні до ВІТ у 13 разів частіше, ніж у хворих з Бр, паралельно була діагностована запальна патологія дихальної системи (пневмонія, ХОЗЛ) (4,35% проти 58,33%, відповідно, $\chi^2 = 9,14$, $df = 1$, $p = 0,0001$), в 3,0 рази частіше спостерігалися герпетичні висипання на шкірі, слизовій ротоглотки (30,00% проти 91,67%, відповідно, $p = 0,001$).

При надходженні до ВІТ ІЕІХ, за результатами неврологічного огляду, даними МРТ, у пацієнтів з МоІ Бр були діагностовані наступні нозологічні форми: АЕ 8 (34,78%), РЕМ 2 (8,70%), ЕМПР 11 (47,83%), МЕ 2 (8,70%). У пацієнтів з мікст – інфекцією: АЕ 2 (16,67%), РЕМ 3 (25,00%), ЕМПР 7 (58,33%). Як видно, у пацієнтів з ГВБр з більшою частотою реєструвалися такі нозологічні форми, як РЕМ і ЕМПР, що прогностично було більш несприятливо, так як вище ризик хронізації або трансформації процесу.

При порівнянні груп за тяжкості хвороби були виявлені достовірні відмінності ($\chi^2=10,34$, $df=1$, $p=0,0001$). Так, у хворих з МоІ Бр випадки тяжкого та середньотяжкого перебігу хвороби реєструвалися приблизно з однаковою частотою (52,17% і 47,83%, відповідно), тоді як на тлі МІ переважали випадки з важким перебігом (81,82%). Серед пацієнтів з МІ також було зареєстровано 2 (18,18%) випадки порушення свідомості до рівня оглушення, за ШКГ Мо=13

балів ($\chi^2=4,06$, $df=1$, $p=0,0001$). Крім того, в 1,7 разів вище було число зареєстрованих бульбарних порушень (47,83% проти 83,33%), ($\chi^2=15,39$, $df=1$, $p=0,0001$), у 1,9 разів частіше – стійких невралгій (39,13% проти 75,00%) ($\chi^2=5,10$, $df=1$, $p=0,02$), у 1,9 разів частіше – розвиток гіпотрофії м'язів (34,78% проти 66,67%) ($\chi^2=26,24$, $df=1$, $p=0,001$), у 2,3 рази частіше – тазових порушень по типу затримки (34,78% проти 83,33%) ($\chi^2=7,23$, $df=1$, $p=0,002$), в 1,6 разів частіше – психо-емоційні порушення (60,87% проти 100%) ($\chi^2=12,11$, $df=1$, $p=0,01$) у вигляді депресивно-іпохондричного, тривожно-депресивного синдромів у поєднанні з сенестопатіями (100%). Депресивно-іпохондричні стани поєднувалися з явищами нав'язливості, істероформними реакціями, послабленням волевих якостей, підвищеною сугестивністю, що значно ускладнювало роботу з даною групою пацієнтів.

З урахуванням того, що загальне число пацієнтів невелике і не всі нозологічні форми рівномірно реєструвалися в групах, для порівняння особливостей клініки МоІ і МІ, ми вибрали ЕМПР, частота виявлення якого була найбільшою серед хворих на Бр.

У табл. 6.6 представлені основні симптоми і синдроми, що спостерігаються у пацієнтів з Бр і ГВБр.

Як показано в таблиці 6.6., у пацієнтів з ЕМПР з ГВБр у 2,3 рази частіше реєструвався лікворо-гіпертензійний синдром (85,71% проти 36,36%, $p=0,001$, за методом кутового перетворення Фішера), у 2,2 рази частіше – порушення зору (100,00% проти 45,45%, $p=0,003$), у 2,9 рази – частіше порушення слуху (57,14% проти 18,18%, $p=0,04$), в 1,8 рази – частіше реєструвалося порушення функції тазових органів за типом затримки, тяжкий перебіг хвороби (85,71% проти 45,45%, $p=0,03$).

При обстеженні 2 пацієнтів з Бр МЕ у вигляді МоІ в умовах ВІТ ІЕІХ цитоз в СМР був на рівні $Me=51$ кл\мкл ($LQ=30$ клітин/мкл, $UQ=89$ клітин/мкл), $Me=90\%$ лімфоцитів білок $Me=0,66$ г/л ($LQ=0,33$ г/л, $UQ=0,99$ г/л), глюкоза $Me=3,0$ ммоль/л ($LQ=2,9$ ммоль/л, $UQ=3,2$ ммоль/л), тиск $Me=190$ мм.вод.с. ($LQ=150$ мм.вод.ст., $UQ=210$ мм.вод.ст), реакція Панді +++.

У пацієнтів з ЕМПР з Бр МоІ цитоз в СМР був на рівні Ме=8 клітин/мкл (LQ=3 клітин/мкл, UQ=11 клітин/мкл), Ме=95% лімфоцитів, білок Ме=0,66 г/л (LQ=0,33 г/л, UQ=0,99 г/л), глюкоза 2,7 ммоль/л (LQ=2,4 ммоль/л, UQ=2,9 ммоль/л), тиск Ме=170 мм.вод.ст. (LQ=150 мм.вод.ст., UQ=190 мм.вод.ст), реакція Панді ++.

Таблиця 6.6

Частота реєстрації окремих симптомів і синдромів у пацієнтів з бореліозною та герпесвірусно-бореліозною інфекціями

Симптоми та синдроми		Тип інфекції, нозологічні форми			
		Бореліозна моноінфекція		Мікст-інфекція	
		ЕМПР, n=11		ЕМПР, n=7	
		Абс.	%	Абс.	%
Астенічний синдром		11	100	7	100
Метаболічні порушення		6	54,55	6	85,71
Нейроендокринні порушення		9	81,82	7	100
qSOFA \geq 2 балів		0	0	0	0
Лихоманка		8	72,73	6	85,71
Лімфаденопатія		9	81,82	6	85,71
Поліорганна недостатність		0	0	0	0
Загально мозковий синдром (нудота, блювота, світлобоязкість, гіперакузія)		0	0	0	0
Ступінь цефалгії	Сильна	9	81,82	7	100
	Помірна	2	18,18	0	0
Рівень порушення свідомості	Оглушення	0	0	0	0
	Сопор	0	0	0	0
	Кома	0	0	0	0
Набряк-набухання головного мозку		0	0	0	0
Лікворно-гіпертензійний синдром		4	36,36	6	85,71

Продовження таблиці 6.6

Порушення зору		5	45,45	7	100
Порушення слуху		2	18,18	4	57,14
Рухові порушення	Монопарез	0	0	0	0
	Геміпарез	3	27,27	0	0
	Парапарез	0	0	0	0
	Тетрапарез	8	72,73	7	100
Порушення чутливості	Гіпестезії	8	72,73	6	85,71
	Гіперестезії	6	54,55	6	85,71
	Парестезії	8	72,73	6	85,71
	Провідниковий	3	27,27	0	0
	Поліневритичний	0	0	6	85,71
	Провідниково-поліневритичний	0	0	1	0
Недостатність функції черепних нервів	II	0	0	1	14,29
	III	7	63,64	6	85,71
	IV	0	0	0	0
	V	7	63,64	7	100
	VI	0	0	0	0
	VII	8	72,73	6	85,71
	VIII	9	81,82	6	85,71
	IX	1	9,09	1	14,29
	X	8	72,73	6	85,71
	XII	10	90,91	6	85,71
Болі по ходу нервових стовбурів		6	54,55	7	100
Гіпотрофії м'язів		8	72,73	6	85,71
Бульбарні порушення		8	72,73	6	85,71
Мозочкові розлади		8	72,73	6	85,71
Координаторні порушення		9	81,82	6	85,71

Продовження таблиці 6.6

Порушення функції тазових органів за типом	Затримки	5	45,45	6	85,71
	Нетримання	1	9,09	0	0
Епілептиформний синдром	Фокальний	0	0	1	14,29
	Генералізований	0	0	0	0
Когнітивні порушення		9	81,82	7	100
Кіркові порушення	Мовлення	7	63,64	6	85,71
	Письма	7	63,64	6	85,71
Екстрапірамідні порушення		6	54,55	6	85,71
Психічні порушення		8	72,73	7	100
Вегетативна дисфункція		11	100	7	100
Менінгельні симптоми		0	0	0	0
Перебіг хвороби	Середньотяжкий	6	54,55	1	14,29
	Тяжкий	5	45,45	6	85,71

У пацієнтів з ЕМПП з ГВБр цитоз в СМР був на рівні $Me=10$ клітин/мкл ($LQ=5$ клітин/мкл, $UQ=13$ клітин/мкл), $Me=95\%$ лімфоцитів, білок $Me=0,66$ г/л ($LQ=0,33$ г/л, $UQ=0,99$ г/л), глюкоза $3,1$ ммоль/л ($LQ=2,6$ ммоль/л, $UQ=3,4$ ммоль/л), тиск $Me=160$ мм.вод.ст. ($LQ=140$ мм.вод.ст., $UQ=190$ мм.вод.ст), реакція Панді ++.

За даними МРТ, вогнищеві зміни в головному мозку у пацієнтів з бореліозом у вигляді моноінфекції були виявлені у 15 (65,22%). Вогнища $Me=4$ ($LQ=2$, $UQ=6$), були розмірами від 0,5 до 1,5 см, у 5 (21,74%) пацієнтів накопичували контраст і локалізувалися переважно (43,48%) перивентрикулярно. Паралельно у пацієнтів діагностовано були МР ознаки процесу злипання (56,52%) між оболонками і атрофія головного мозку, гіпертензійно-гідроцефальний синдром (30,43%) (рис. 6.5 Фото).

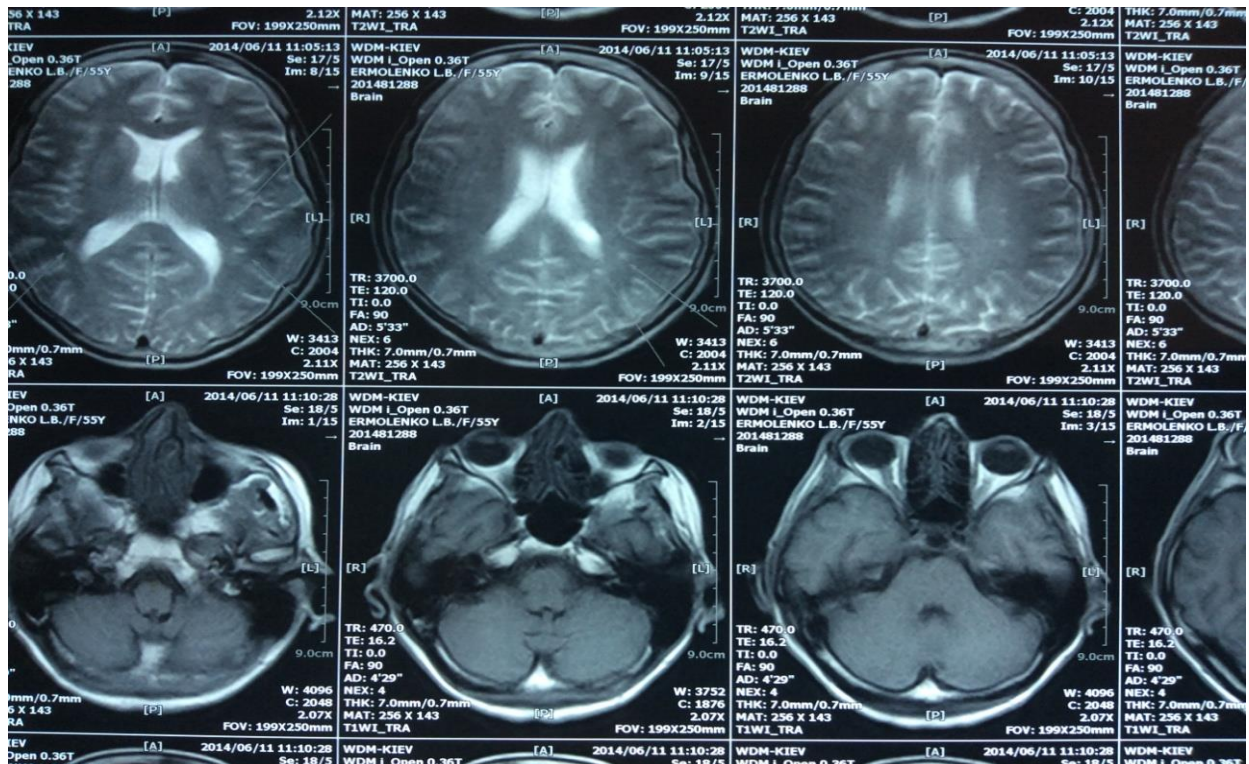


Рис. 6.5 Пацієнтка Є. Розсіяний енцефаломієліт. Блот-аналіз IgG +IgM *Borrelia*. Вогнища демієлінізації в перивентрикулярних областях.

За даними МРТ головного мозку, у всіх пацієнтів з МІ визначалися вогнища запалення розмірами від 1,0 до 3 см., з нечіткими контурами, з перифокальною зоною набряку. На відміну від хворих з МоІ Бр, вогнища локалізувалися переважно (83,33%) у субкортикальних відділах лобових, скроневих ділянок, стовбурі головного мозку ($\chi^2=10,13$, $df=1$, $p=0,0001$). Порівняно з пацієнтами із МоІ, їх кількість була більшою, $Me=4$ (максимально до 8 вогнищ) ($\chi^2=16,45$, $df=1$, $p=0,0002$). Дані вогнищау 3,4 рази частіше (в 75,00% випадках) порівняно з пацієнтами з МоІ накопичували контраст ($\chi^2=9,22$, $df=1$, $p=0,0002$). Також, на відміну від пацієнтів з МоІ, у 10 (83,33%) хворих вогнища запалення і демієлінізації виявлялися в спинному мозку (у 44,44% – шийному, 60,00% – шийному та грудному відділах) ($\chi^2=22,82$, $df=1$, $p=0,0001$).

Паралельно в усіх пацієнтів цієї групи були виявлені ознаки атрофії головного мозку, у 7 (58,33%) – гідроцефальний синдром (рис. 6.6.).

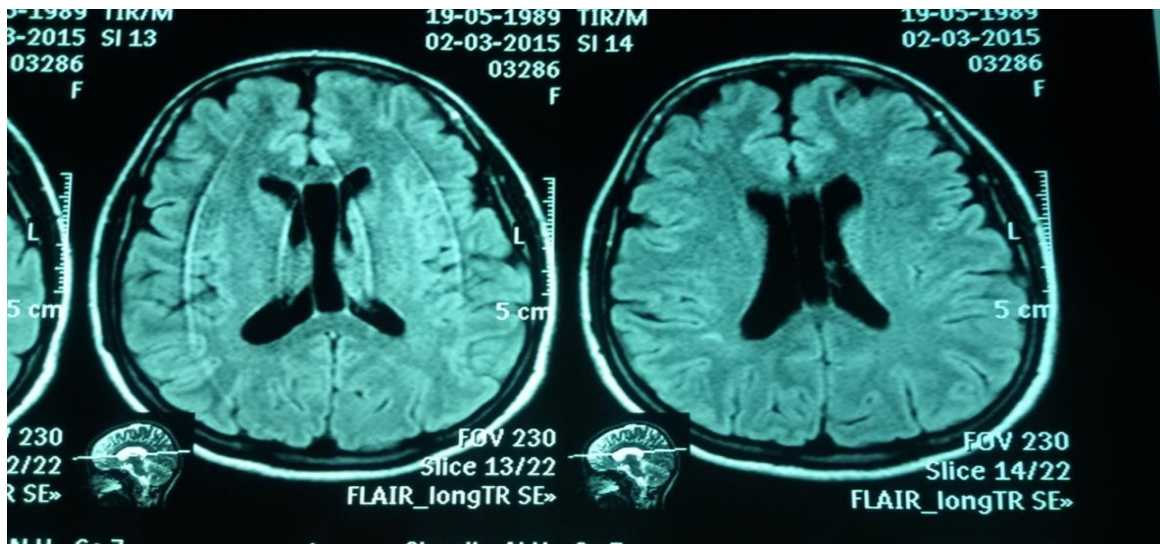


Рис. 6.6. Пацієнт Т. Енцефаломієлополірадикулоневрит. Блот-аналіз IgG +IgM *Varrelia*. Лейкоареоз, атрофія головного мозку, вторинний гідроцефальний синдром.

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена були виявлені фактори, з якими є достовірний зв'язок розвитку асоційованої герпесвірусно-бореліозної інфекції (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Кореляційний аналіз клінічних факторів, пов'язаних з розвитком ГВБр.

Фактор	R	T	P
Тривалість хвороби, в днях	-0,59	-2,31	0,04
Тривалість лихоманки, в днях	0,77	3,84	0,001
Тривалі болі по ходу нервових стволів	0,77	3,87	0,003
Бульбарні порушення	-0,63	-2,58	0,002
Форма рухових порушень	0,77	3,84	0,003
Гіпотрофія м'язів	-0,63	-8,58	0,003
Порушення функції тазових органів	-0,63	-2,58	0,002
Ступінь тяжкості	0,63	2,58	0,02
Локалізація вогнищ у головному мозку, за даними МРТ	-0,77	-3,87	0,01
Контрастування вогнищ	-0,77	8,46	0,003
Наявність вогнищ у головному мозку, за даними МРТ	0,36	6,46	0,001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірною кореляцією.

По даним аналізу з наявність ГВБр пов'язана з тривалістю лихоманки, болями невропатичного характеру, руховими порушеннями. Негативний зв'язок – був з бульбарними порушеннями, локалізацією та контрастуванням вогнищ.

6.4 Резюме

У пацієнтів з ЗЗНС з вірусно-бактеріальними МІ частіше зареєстровані маркери ГВ з МБТ (32,43%), Бр (24,32%), неспецифічними бактеріями (*Streptococcus pneumoniae* – 21,62%, *Staphylococcus spp.* – 8,11%, та інших бактерій -13,51%).

Асоційована ГВТБ інфекція (HSV – 77,78%, CMV – 22,22%) виявлена у 36,00% хворих з ТБ легень та/або позалегенових структур і виявлялася у вигляді МЕ (100,00%). МЕ при ГВТБ інфекції відрізняється гострим початком, з формуванням поряд з класичними симптомами ТБ – психопатологічного синдрому у вигляді протрагованих психозів, (100%), епісиндрома з частими рефрактерними вторинно генералізованими нападами (55,57%) $p=0,01$. За даними МРТ, поряд з гідроцефальним синдромом визначено формування зон запалення і деструкції в субкортикальних відділах лобових, скроневих, тім'яних частках, характерних більшою мірою для ГВІ.

У 45,95% хворих з бактеріальними МЕ неспецифічної етіології реєструються асоціації бактерій з іншими патогенами, найбільш часто ГВ (76,47%). Клінічно дана група відрізняється стійкою лихоманкою ($M_e=25$ днів), появою нової осередкової неврологічної симптоматики, психо-емоційних порушень з галюцинаторно-параноїдним синдромом (100,00%), генералізованих епіпадів (35,29%) на 7 день антибактеріальної терапії. За даними МРТ, характерним є наявність вогнищ запалення в субкортикальних відділах лобових, скроневих часток, стовбурі головного мозку, зокрема і з явищами дислокації (41,18%), ділянками крововиливів (29,41%).

У пацієнтів з бореліозом у 34,29% випадків була виявлена додатково активність ГВ (в 83,33% – ДНК EBV у СМР). У хворих з ГВБр інфекцією

реєструються частіше такі нозологічні форми, як РЕМ (25,00) і ЕМПР (58,33%) з демієлізуючою складовою, що прогностично несприятливо.

Клінічно дана категорія хворих відрізнялася тривалою (Me=61,3 днів) лихоманкою на субфебрильному рівні, стійкими болями по ходу нервових стовбурів, гіпотрофією м'язів, бульбарними, психо-емоційними порушеннями переважно за типом депресивно-іпохондричного синдрому, сенестопатій. За даними МРТ, у пацієнтів з МІ відзначено формування множинних вогнищ запалення і демієлінізації, у 75,00% накопичують контраст як в головному (100%), так і в спинному мозку (83,33%), на тлі атрофічних змін в ЦНС, що нейровізуалізаційною первинно було схоже з розсіяним склерозом, і вимагало динамічного спостереження на тлі проведеної терапії.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Панасюк Е.Л., Панасюк В.А., Матяш В.И., Панасюк А.В. Опыт эндолюмбального введения амикацина при туберкулезном менингоэнцефалите // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2008. Випуск 17. Книга 2. С. 664–671.

2. Саєнко Т.Є., Панасюк О.Л., Борщов С.П., Матяш В.І., Хмельнов Д.В. Проблеми діагностики нейроінфекцій туберкульозної етіології // Профілактична медицина. 2009. № 4 (8). С. 53–589.

3. Панасюк О.В., Антоняк С.Н., Гетьман Л.И., Голуб О.Б., Панасюк Е.Л., Панасюк В.О. Сравнительная оценка влияния лечения с включением зивокса и (или) дорибакса и без такового туберкулеза с подозрением на мульти- и расширенную лекарственную устойчивость, в том числе сочетающегося с ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции», 12–13 мая 2011 г. Гомель, 2011. С. 175–177.

4. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Березина Л.В., Борщов С.П., Хмельнов Д.В., Мостовая О.П., Говорова Д.В. Опыт применения тивортина в патогенетической терапии осложненных форм менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии // Гематологія та трансфузіологія. 2012. № 4 (д). С. 291–293.

5. Матяш В.І., Ралець Н.В., Панасюк О.Л. Характеристика компенсаторно-адаптаційних механізмів залежно від тяжкості перебігу менингоенцефаліту // Український нейрохірургічний журнал. 2013. № 3. С. 38–42.

6. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П., Филипенко А.В. Клинико-лабораторные особенности криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-негативным статусом // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 9/3(14). С. 102–111.

7. Панасюк Е.Л., Борщев С.П., Матяш В.И., Говорова Д.В. Особенности клиники и терапии вторичного менингоэнцефалита при черепно-мозговой травме // Український нейрохірургічний журнал. 2015. № 3. С. 38–42.

8. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Особенности клиники и диагностики кандидозного менингоэнцефалита // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2016. Випуск № 45. Т 2. С. 52–60.

9. Панасюк О.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П. Особливості діагностики ураження нервової системи грибами роду *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. // Український нейрохірургічний журнал. 2017. № 4. С. 42–47.

10. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Клинико-диагностические особенности сочетанного туберкулезного и герпесвирусного поражения вещества и оболочек головного мозга // Материалы Российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: Современные

проблемы диагностики и лечения», 3–4 декабря 2008 г. Санкт-Петербург, 2008. С. 181.

11. Панасюк Е.Л., Данилов И.М., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Цыбулько А.В. Особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения нейроинфекций у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // Материалы российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения», 3–4 декабря 2008 г. Санкт-Петербург, 2008. С. 182.

12. Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Говорова Д.В., Мостовая О.П., Березина Л.В. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций // Материалы VI з'їзду інфекціоністів Республіки Білорусь, 29–30 травня 2014 р., Вітебськ, 2014. С. 137–138.

13. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Определение криптококкового антигена системой CALAS в динамике // Тези доповідей конгресу з міжнародною участю «Людина та ліки», 31 березня – 1 квітня 2016 р., м. Київ. 2016. С. 8.

РОЗДІЛ 7 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ВІРУСНИХ І БАКТЕРІАЛЬНИХ МІКСТ- ІНФЕКЦІЯХ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

7.1 Порівняльний аналіз імунологічних показників при вірусних мікст-інфекціях

Методом ANOVA Краскела-Уолліса проведено порівняльний аналіз імунологічних показників пацієнтів з маркерами МоГВІ (516 осіб) і МіГВІ (176 осіб).

Як показано в *додатку Д* для всіх пацієнтів з маркерами ГВІ було характерним підвищення рівня ЦІК (Me = 103, LQ = 95, UQ = 120 УЕ і Me = 135, LQ = 100, UQ = 145 УЕ, відповідно), сенсibiliзації нейтрофілів до альбуміну (Me = 7,74%, LQ = 6,00%, UQ = 10,0% і Me = 15,58%, LQ = 10,50%, UQ = 18,00%, відповідно), до мозкових антигенів ОсБМ (Me = 10,50%, LQ = 9,00%, UQ = 13,0% і Me = 22,0%, LQ = 19,50%, UQ = 42,00%, відповідно), NSE (Me = 10,43%, LQ = 9,00%, UQ = 14,0% і Me = 29,76%, LQ = 26,00%, UQ = 34,0%, відповідно). Одночасно зазначено зниження спонтанної (Me = 21,29%, LQ = 22,00%, UQ = 38,0% і Me = 24,69%, LQ = 14,00%, UQ = 36,00%, відповідно) і антитілозалежної (Me = 28,51%, LQ = 22,00%, UQ = 48,0% і Me = 34,59%, LQ = 10,00%, UQ = 53,50%, відповідно) цитотоксичності мононуклеарів, індукованої (Me = 26,64%, LQ = 23,10%, UQ = 45,60% і Me = 35,05%, LQ = 29,00%, UQ = 48,00%, відповідно) і адгезивної (Me = 39,86%, LQ = 24,00%, UQ = 67,90% і Me = 46,71%, LQ = 35,15%, UQ = 66,25%, відповідно) фагоцитарної активності нейтрофілів, що було відображенням недостатності неспецифічної резистентності організму при одночасному розвитку нейроаутоімунних реакцій.

Достовірних відхилень від норми абсолютного числа лімфоцитів з маркерами CD3+CD19-, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD3-CD19+ виявлено не було ($p > 0,05$).

При проведенні порівняльного аналізу даних імунограм з типом інфекції виявлені певні відмінності. Так, встановлено, що у пацієнтів з маркерами МіГВІ вище показник спонтанної проліферації лімфоцитів в РБТЛ (на 69% вище норми, $p = 0,05$, і на 117% вище в порівнянні з групою з маркерами МоГВІ, ($\chi^2 = 23,13$, $df = 1$, $p = 0,001$), рівень ЦК (на 69% вище норми, $p < 0,05$, і на 31% порівняно з групою з МоІ, $p = 0,02$), сенсibilізація нейтрофілів до альбуміну (на 55 % вище норми, $p = 0,05$, і на 101% порівняно з групою з МоГВІ, $p = 0,001$), сенсibilізація нейтрофілів до ОсБМ (на 214% вище норми $p = 0,001$ і на 109% – групи з МоГВІ, ($\chi^2 = 4,29$, $df = 1$, $p = 0,001$), сенсibilізація нейтрофілів до NSE (на 396% вище норми, $p = 0,001$ і на 185% – групи з МіГВІ, ($\chi^2 = 19,87$, $df = 1$, $p = 0,001$).

У пацієнтів досліджуваних груп проліферативний потенціал імунокомпетентних клітин був недостатній, але у хворих з маркерами МіГВІ порівняно з групою МоГВІ достовірно вищими були значення таких показників як Т-мітоген індукована проліферація лімфоцитів ($\chi^2 = 6,28$, $df = 1$, $p = 0,01$), простагландин індукована проліферація лімфоцитів ($\chi^2 = 10,43$, $df = 1$, $p = 0,001$), В-мітоген індукована проліферація лімфоцитів ($\chi^2 = 14,06$, $df = 1$, $p = 0,001$), рівень IgG ($\chi^2 = 6,76$, $df = 1$, $p = 0,001$), що свідчило про більш виражені імунологічні реакції при МіГВІ і залученні до процесу розподілу більшого числа лімфоцитів. Низькою була і спонтанна фагоцитарна активність нейтрофілів ($Me = 173$ УЕ і $Me = 213$ УЕ. Відповідно), але в групі з маркерами МіГВІ даний показник був достовірно вище, ніж при МоГВІ ($\chi^2 = 3,99$, $df = 1$, $p = 0,04$).

У пацієнтів з маркерами активної ГВІ визначено також зниження рівня IgA ($Me = 0,95$ г /л, $LQ = 0,65$ г /л, $UQ = 1,25$ г /л і $Me = 0,82$ г /л, $LQ = 0,67$ г /л, $UQ = 0,96$ г/л, відповідно), що свідчить про недостатність гуморального та місцевого імунітету у даної категорії хворих.

Імунологічні показники у пацієнтів з ГВІ залежали не тільки від типу інфекції, а й від нозологічної форми ($\chi^2 = 34,06$, $df = 1$, $p = 0,001$). У пацієнтів з МЕ спостерігалось зниження рівня IgA ($Me = 1,08$ г /л, $LQ = 0,9$ г /л, $UQ = 1,27$ г /л), невелике підвищення фагоцитарного числа ($Me = 9,77$, $LQ = 4,60$, $UQ =$

14,95). У пацієнтів з АЕ спостерігалось підвищення абсолютного числа CD3-CD19+-лімфоцитів ($Me = 0,78 \times 10^9$, $LQ = 0,53 \times 10^9$, $UQ = 0,91 \times 10^9$), зниження абсолютного числа CD3-CD16+CD56+лімфоцитів ($Me = 0,24 \times 10^9$ /мкл, $LQ = 0,16 \times 10^9$ /мкл, $UQ = 0,32 \times 10^9$ /мкл), підвищення рівня IgM ($Me = 1,77$ г /л, $LQ = 1,45$ г /л, $UQ = 2,10$ г /л), ЦІК ($Me = 105,0$ УЕ, $LQ = 70,0$ у.о., $UQ = 115,0$ УЕ).

У пацієнтів з РЕМ спостерігалась стимуляція клітинної ланки імунітету зі збільшенням абсолютного числа CD3+CD4+лімфоцитів ($Me = 1,52 \times 10^9$ /мкл, $LQ = 1,16 \times 10^9$ /мкл, $UQ = 1,89 \times 10^9$ /мкл), абсолютного числа CD3-CD19+ лімфоцитів ($Me = 0,94 \times 10^9$ /мкл, $LQ = 0,65 \times 10^9$ /мкл, $UQ = 1,47 \times 10^9$ /мкл), підвищення фагоцитарного числа ($Me = 15,82$, $LQ = 11,65$, $UQ = 20,00$), ЦІК ($Me = 120,0$ УЕ., $LQ = 100$, $UQ = 140$ УЕ).

У пацієнтів з ЕМ, ЕМПР, ЛЕ спостерігалися подібні імунологічні тенденції з підвищенням рівня ЦІК і сенсibilізації нейтрофілів до альбуміну і специфічним мозковим антигенам (ОсБМ, NSE).

При проведенні аналізу взаємозв'язку імунологічних порушень з етіологічним фактором, було встановлено, що у пацієнтів з герпетичною інфекцією спостерігалось підвищення абсолютного числа CD3+CD4+-лімфоцитів ($Me = 0,67 \times 10^9$ /мкл, $LQ = 0,27 \times 10^9$ /мкл, $UQ = 1,04 \times 10^9$ /мкл), CD3-CD19+ лімфоцитів ($Me = 0,78 \times 10^9$ /мкл, $LQ = 0,59 \times 10^9$ /мкл, $UQ = 1,10 \times 10^9$ /мкл), зниження індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів на 30%, на тлі перевищення рівня ЦІК в крові на 57% ($Me = 115$ УЕ) ($p < 0,05$). Для імунунного статусу пацієнтів з CMV-інфекцією було характерним недостатність фагоцитарної активності нейтрофілів на 20% і мононуклеарів на 20% порівняно з нормою ($p > 0,05$). У пацієнтів з EBV-інфекцією спостерігалось збільшення кількості В-лімфоцитів CD3-CD19+ на 30% ($Me = 0,94 \times 10^9$ /мкл, $LQ = 0,56 \times 10^9$ /мкл, $UQ = 1,2 \times 10^9$ /мкл), Т-супресорів (CD3+CD8+) на 22% вище норми ($p > 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена були виявлені імунологічні показники, з якими є достовірний зв'язок розвитку МіГВІ (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Кореляційний аналіз імунологічних показників, пов'язаних з розвитком МіГВІ.

Імунологічний показник	R	T	P
CD3+ CD19- абс число×10 ⁹	-0,27	-2,29	0,02
CD3+CD4+, абс число×10 ⁹	-0,34	-2,75	0,005
CD3+CD19+, абс число×10 ⁹	-0,25	-2,02	0,004
Спонтанна проліферація лімфоцитів, %	-0,37	-4,09	0,004
Адгезивна активність нейтрофілів, %	-0,21	-2,13	0,03
Рівень IgG, г/л	-0,32	-2,56	0,01
Рівень IgM, г/л	-0,32	-2,57	0,01
Аутоантиген (ОБМ) індукована проліферація лімфоцитів у РБТЛ, %	-0,41	-4,41	0,001
Сенсибілізація нейтрофілів до альбуміну, %	-0,35	-3,23	0,001
Сенсибілізація нейтрофілів до ЗАМ, %	-0,32	-3,54	0,001
Рівень антитіл до ОсБМ,	-0,26	-2,06	0,001
Рівень антитіл к NSE,	-0,47	-4,06	0,001

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірна кореляція.

Характерно, що з усіма зазначеними показниками кореляції були негативними, тобто спостерігався зворотний зв'язок: при збільшенні значення імунологічного показника знижувалася ймовірність МіГВІ, і навпаки.

У додатку E представлені значення імунологічних показників у 25 пацієнтів з маркерами герпесвірусно-коровою (ГВК) і 12 з герпесвірусно-краснушною інфекцією (ГВКр). Як видно з додатку E, у пацієнтів з ГВК- і ГВКр-інфекцією реєструвалися більш виражені порівняно з ГВІ ($\chi^2 = 45,06$, $df = 1$, $p = 0,001$) порушення з тенденцією до пригнічення усіх ланок клітинного та гуморального імунітету: зниження абсолютного числа CD +3 CD19-лімфоцитів ($M_e = 0,45 \times 10^9$

/мкл, LQ = $0,23 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,75 \times 10^9$ /мкл і Me = $0,53 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,42 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,65 \times 10^9$ /мкл), CD3+CD4-лімфоцитів (Me = $0,34 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,26 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,47 \times 10^9$ /мкл і Me = $0,47 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,34 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,51 \times 10^9$ /мкл), CD3+CD19+-лімфоцитів (Me = $0,22 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,18 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,33 \times 10^9$ /мкл і Me = $0,46 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,26 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,56 \times 10^9$ /мкл), CD3+CD16+CD56+-лімфоцитів (Me = $0,32 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,28 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,39 \times 10^9$ /мкл і Me = $0,46 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,26 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,56 \times 10^9$ /мкл), фагоцитарного індексу (Me = 23%, LQ = 0,21%, UQ = 0,25% і Me = 24%, LQ = 21%, UQ = 27%), IgA (Me = 0,85г /л, LQ = 0,65 г /л, UQ = 1,20 г /л і Me = 0,8 г /л, LQ = 0,65 г /л, UQ = 0,90 г /л).

Паралельно спостерігається значне пригнічення функціональних показників нейтрофілів і мононуклеарів, проліферативних реакцій на тлі підвищення рівня ЦІК (Me = 126 УЕ, LQ = 110 УЕ, UQ = 140 УЕ і Me = 80 у.о., LQ = 60 у.о., UQ = 120 УЕ), сенсibiliзації нейтрофілів до мозкових антигенів, що також характеризує нейроаутоімунну спрямованість реакцій при даних інфекціях.

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена були виявлені імунологічні показники, з якими є достовірний зв'язок розвитку ГВКр: сенсibiliзація нейтрофілів до альбуміну ($|r| = -0,62$; $p = 0,004$), сенсibiliзація нейтрофілів до ОсБМ, ($|r| = -0,55$; $p = 0,01$), сенсibiliзація нейтрофілів до NSE ($|r| = -0,50$; $p = 0,02$), рівень антитіл до ЗАМ ($|r| = -0,63$; $p = 0,006$). У пацієнтів з ГВКр кореляції були більші: не тільки з рівнем антитіл до мозкових антигенів, але і з кількісними і функціональними показниками імунітету. Абсолютною кількістю CD3+CD19-лімфоцитів ($|r| = 0,88$; $p = 0,001$), CD3+CD4+-лімфоцитів ($|r| = 0,88$; $p = 0,001$), CD3+CD 8+-лімфоцитів ($|r| = 0,67$; $p = 0,03$), CD3+CD19+-лімфоцитів ($|r| = 0,88$; $p = 0,001$), CD3+CD16+-лімфоцитів ($|r| = 0,81$; $p = 0,006$), спонтанною цитотоксичністю мононуклеарів ($|r| = 0,67$; $p = 0,03$), спонтанною фагоцитарною активністю нейтрофілів ($|r| = 0,66$; $p = 0,003$), рівнем IgA ($|r| = 0,88$; $p = 0,001$), IgM ($|r| = 0,81$; $p = 0,006$), фагоцитарним числом ($|r| =$

0,81; $p = 0,006$), сенсibiliзацією нейтрофілів до NSE ($|r| = 0,74$; $p = 0,03$), рівнем антитіл до ЗАМ ($|r| = 0,76$; $p = 0,003$), антитіл до ОсБМ ($|r| = 0,76$; $p = 0,003$).

Отже, у пацієнтів з вірусною МІ спостерігаються складні вірусіндуковані імунологічні порушення, які максимально виявлені у функціональній недостатності клітинної ланки імунітету і розвитку нейроаутоімунних реакцій.

Більш глибоке пригнічення всіх ланок імунітету визначено у пацієнтів з ГВК і ГВКр інфекцією, що необхідно враховувати в підборі патогенетичної терапії і прогнозі захворювання.

7.2 Порівняльний аналіз імунологічних показників при бактеріально-вірусних мікст-інфекціях

Методом ANOVA Краскела-Уолліса поетапно проведено порівняльний аналіз імунологічних показників пацієнтів з маркерами герпесвірусно-туберкульозної, герпесвірусно-бактеріальної та герпесвірусно-бореліозної мікст-інфекції.

У додатку Є представлені імунологічні показники пацієнтів з туберкульозом та герпесвірусно-туберкульозною інфекцією.

У додатку Є показано, що у пацієнтів з маркерами ТБ і ГВТБ інфекції реєструвалися виражені зміни в клітинній і гуморальній ланках імунітету зі зниженням окремих кількісних і функціональних показників. Так, у всіх пацієнтів був зареєстрований лімфоцитоз, але у хворих з ТБ, на відміну від асоційованої ГВТБ, спостерігалось зниження абсолютного числа лімфоцитів CD3+ CD19- ($Me = 0,46 \times 10^9$, $LQ = 0,29 \times 10^9$, $UQ = 0,78 \times 10^9$ проти $Me = 1,26 \times 10^9$, $LQ = 0,32 \times 10^9$, $UQ = 2,65 \times 10^9$, $p = 0,03$), CD3+CD4-лімфоцитів ($Me = 0,35 \times 10^9$, $LQ = 0,25 \times 10^9$, $UQ = 0,45 \times 10^9$ проти $Me = 0,46 \times 10^9$, $LQ = 0,33 \times 10^9$, $UQ = 0,53 \times 10^9$, $p = 0,01$), CD3+ CD19+-лімфоцитів ($Me = 0,24 \times 10^9$, $LQ = 0,20 \times 10^9$, $UQ = 0,36 \times 10^9$ проти $Me = 0,56 \times 10^9$, $LQ = 0,36 \times 10^9$, $UQ = 0,75 \times 10^9$, $p = 0,03$), CD3+CD16+ CD56+-лімфоцитів ($Me = 0,30 \times 10^9$, $LQ = 0,25 \times 10^9$, $UQ = 0,39 \times 10^9$ проти $Me =$

$0,49 \times 10^9$, LQ = $0,31 \times 10^9$, UQ = $0,67 \times 10^9$, $p = 0,01$), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (Me = 125 УЕ., LQ = 105 УЕ., UQ = 145 УЕ проти Me = 167 УЕ., LQ = 143 УЕ., UQ = 192 УЕ., $p = 0,03$), індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів (Me = 30,86%, LQ = 23,00%, UQ = 37,9% проти Me = 41,37%, LQ = 31,15%, UQ = 51,03%, $p = 0,03$), адгезивної активності нейтрофілів (Me = 21,14%, LQ = 16,00%, UQ = 29,60% проти Me = 28,01%, LQ = 22,00%, UQ = 38,00%, $p = 0,03$), фагоцитарного індексу (Me = 21,06%, LQ = 19,4%, UQ = 27,3% і Me = 22,55%, LQ = 19,5%, UQ = 25,5%). Паралельно визначали пригнічення функціональних показників нейтрофілів і мононуклеарів, проліферативних реакцій на тлі помірного підвищення рівня ЦІК (Me = 80 у.о., LQ = 60 у.о., UQ = 105 УЕ і Me = 105 УЕ, LQ = 100 УЕ, UQ = 115 УЕ, $p = 0,02$). Пригнічення імунної системи з дисбалансом нормального співвідношення і вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, зниження активності фагоцитів, нейтрофілів було характерно для ТБ, при якому недостатність клітинної ланки є визначальним у патогенезі захворювання. Підвищення абсолютного числа субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих з асоційованої ГВТБ інфекцією, можливо пов'язано з додатковим антигенним стимулюванням імунних клітин вірусами. Якщо порівнювати показники гуморального імунітету пацієнтів з маркерами ГВІ і ТБ, то в останніх реєструвалися більш високі значення IgA (Me = 1,85 г/л, LQ = 0,65 г/л, UQ = 2,20 г/л і Me = 1,80 г/л, LQ = 1,25 г/л, UQ = 2,90 г/л) ($\chi^2 = 14,29$, $df = 1$, $p = 0,001$) і IgM (Me = 1,52 г/л, LQ = 0,85 г/л, UQ = 1,90 г/л і Me = 1,58 г/л, LQ = 0,95 г/л, UQ = 2,25 г/л), що багато дослідників пояснюють стимуляцією синтезу імуноглобуліну в результаті локалізації процесу на слизовій поверхні дихальної системи.

У пацієнтів двох груп спостерігався розвиток аутоімунних реакцій, найбільш виражених у хворих з ГВТБ інфекцією ($\chi^2 = 67,29$, $df = 1$, $p = 0,001$). Характерним було те, що серед мозкових антигенів, до яких спостерігалось підвищення напрацювання антитіл при ТБ, домінувала NSE (Me = 25,41, LQ = 15,30, UQ = 29,00 і Me = 35,00, LQ = 24,00, UQ = 42,00).

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена були виявлені імунологічні показники, з якими є достовірна зв'язок розвитку ТБ і ГВТБ: абсолютне число лімфоцитів ($|r| = 0,87$; $p = 0,004$), рівень IgA ($|r| = 0,81$; $p = 0,01$), рівень IgM ($|r| = -0,79$; $p = 0,01$), фагоцитарне число ($|r| = 0,88$; $p = 0,003$).

Порівняльний аналіз імунологічних показників пацієнтів з маркерами бактеріальної (20 випадків) і герпесвірусно-бактеріальної інфекції (17 випадків) неспецифічної етіології представлений в *додатку Ж*.

У *додатку Ж* показано, що у пацієнтів з бактеріальними МЕ у вигляді моно- і мікст-інфекції спостерігається недостатність клітинної ланки імунітету: зниження абсолютного числа лімфоцитів (Me = $0,9 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,5 \times 10^9$ /мкл, UQ = $1,2 \times 10^9$ /мкл і Me = $1,16 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,6 \times 10^9$ /мкл, UQ = $1,9 \times 10^9$ /мкл, $p = 0,3$), CD3+CD4+лімфоцитів (Me = $0,4 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,33 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,8 \times 10^9$ /мкл і Me = $0,3 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,1 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,8 \times 10^9$ /мкл, $p = 0,23$), CD3+CD4+лімфоцитів (Me = $0,41 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,31 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,51 \times 10^9$ /мкл і Me = $0,40 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,30 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,54 \times 10^9$ /мкл, $p = 0,1$), CD3+CD8+лімфоцитів (Me = $0,29 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,22 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,37 \times 10^9$ /мкл і Me = $0,16 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,10 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,50 \times 10^9$ /мкл, $p = 0,05$).

Паралельно у зазначених групах спостерігається зниження більш ніж в 2 рази від норми ($p < 0,01$) показників функціональної активності моноцитів, нейтрофілів, фагоцитарного індексу і числа (Me = 4,12, LQ = 3,0, UQ = 5,0 проти Me = 2,37, LQ = 1,00, UQ = 6,7, $p = 0,01$), що відображало в цілому тяжкість і системність патологічного процесу. Поряд з недостатністю клітинної ланки імунітету, в гуморальній – спостерігалось достовірне зниження рівня IgG (Me = 8,08 г/л, LQ = 6,4 г/л, UQ = 14,2 г/л проти Me = 5,7 г/л, LQ = 3,9 г/л, UQ = 15,09 г/л, $p = 0,01$) і IgA (Me = 0,85 г/л, LQ = 0,65 г/л, UQ = 1,25 г/л проти Me = 0,42 г/л, LQ = 0,37 г/л, UQ = 0,97 г/л, $p = 0,04$). Зазначені зміни достовірно були більш значні у групі з маркерами ГВБк мікст-інфекцією ($p < 0,05$).

У даній категорії пацієнтів спостерігалось також помірне підвищення рівня ЦІК (Me = 103 УЕ, LQ = 95 у.о., UQ = 120 УЕ і Me = 105 УЕ, LQ = 90 у.о., UQ =

115 УЕ, $p = 0,2$), сенсibilізації нейтрофілів до NSE (Me = 17,43%, LQ = 9,00%, UQ = 24,0% і Me = 29,76%, LQ = 14,00%, UQ = 34,00%, $p = 0,01$). Підвищення сенсibilізації нейтрофілів і рівня антитіл до NSE у пацієнтів з бактеріальними менінгітами було відображенням тяжкості і глибини ураження нервової системи, масивності руйнування нейронів, залучення до патологічного процесу нейроендокринної зони. Даний маркер відповідно корелював з тяжкістю перебігу хвороби ($|r| = 0,80$; $p = 0,004$) і наявністю вогнищевих патологічних змін в головному мозку, за даними МРТ ($|r| = 0,82$; $p = 0,004$).

У пацієнтів з гострою бактеріальною інфекцією неспецифічної етіології, на відміну від хворих з внутрішньоклітинними формами патогенів, схильними до персистенції, хронізації процесу при первинному обстеженні не спостерігалось розвитку нейроаутоімунного процесу. Це свідчило про те, що при адекватному лікуванні даної категорії пацієнтів ризик розвитку демієлінізації, церебральних васкулітів або інших ускладнень, що мають у своїй основі нейроаутоімунні реакції, значно нижчий, ніж в інших хворих.

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена були виявлені імунологічні показники, з якими є достовірний зв'язок розвитку ГВБк: фагоцитарне число ($|r| = 0,52$; $p = 0,004$), спонтанна цитотоксичність мононуклеарів ($|r| = 0,61$; $p = 0,01$), спонтанна фагоцитарна активність нейтрофілів ($|r| = 0,82$; $p = 0,01$), рівень IgG, сенсibilізація нейтрофілів до NSE ($|r| = 0,65$; $p = 0,02$).

У додатку 3 представлений порівняльний аналіз імунологічних показників у пацієнтів з Бр і ГВБр мікст-інфекцією. У таблиці показано, що значних відхилень у кількісних показниках клітинної ланки імунітету в досліджуваних групах не спостерігається, але у пацієнтів з маркерами ГВБр мікст-інфекції визначено зниження на 33% від норми абсолютної кількості CD3+CD16+ CD56+ (Me = $0,20 \times 10^9$ /мкл, LQ = $0,11 \times 10^9$ /мкл, UQ = $0,47 \times 10^9$ /мкл, $p = 0,01$). Виявлено порушення функціональної активності імунних клітин, які були достовірно більш значними у хворих з маркерами ГВБр-інфекції.

Більш ніж удвічі нижче від норми у даної групи були реакції проліферації лімфоцитів ($p = 0,01$), цитотоксичності мононуклеарів ($p = 0,01$), фагоцитарної активності нейтрофілів ($0,01$), фагоцитарного індексу ($0,01$), що відображало глибоку недостатність функціональної активності імунних клітин, тенденції до хронізації інфекційного процесу.

Паралельно у даних груп пацієнтів відзначено формування нейроаутоімунних реакцій, вираженість яких між ними достовірно не відрізнялася. На відміну від пацієнтів з ТБ і Бк інфекцією, при Бр і ГВБр зафіксовано формування аутоантитіл до всіх досліджуваних мозкових антигенів, але більш виражене до ОсБМ ($Me = 33,52$, $LQ = 29,00$, $UQ = 36,00$ і $Me = 34,33$, $LQ = 26,00$, $UQ = 37,00$, відповідно, $p = 0,4$), що збільшує ризик розвитку хронічних демієлінізуючих захворювань (РС) і є прогностично несприятливим фактором.

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена були виявлені імунологічні показники, з якими є достовірний зв'язок розвитку ГВБр: рівень ЦІК ($|r| = 0,61$; $p = 0,03$), сенсibilізація нейтрофілів до альбуміну ($|r| = 0,62$; $p = 0,02$), сенсibilізація нейтрофілів до ОБМ ($|r| = 0,63$; $p = 0,02$), рівень антитіл до ЗАМ ($|r| = 0,65$; $p = 0,02$), рівень антитіл до ОсБМ ($|r| = 0,69$; $p = 0,01$).

Отже, найбільш виражені порушення кількісних і функціональних показників клітинної та гуморальної ланок імунітету зареєстровані у інфекціях з маркерами Бк, ГВБк і ТБ інфекції, але паралельно при даних патогенах спостерігався і мінімальний рівень нейроаутоімунних реакцій. У той час як при ГВБр, Бр, ГВБк інфекціях нейроаутоімунні процеси були провідними і визначали не лише нозологічну форму, характер перебігу хвороби, а й прогноз для життя.

Таким чином, для кожного типу інфекції існують свої імунологічні особливості, які не лише відображають характер і тяжкість патологічного процесу, а й визначають прогноз хвороби.

7.3 Рівні цитокінів у спинномозковій рідині та крові

Як було зазначено раніше, серед нозологічних форм нейроінфекцій значну частку займають АЕ 500 (41,67%) і РЕМ 278 (23,17%). Ці дві клінічні форми відрізняються різноманіттям симптомів, схильністю до хронічного рецидивуючого перебігу, незважаючи на раніше проведену етіотропну терапію. У своїй основі вони мають різний патогенез хвороби. АЕ розглядається патологами більшою мірою як запальне захворювання ЦНС, в той час як РЕМ – демієлінізуюче [26, 39].

На нашу думку, частою причиною неефективної терапії, є недооцінка характеру і фази патологічного процесу в ЦНС і відсутність у зв'язку з цим адекватної патогенетичної терапії. У гострий період і у період загострення АЕ, РЕМ необхідно досліджувати не тільки етіологічні агенти, які можуть викликати даний патологічний процес, але і ступінь і характер церебральних запальних реакцій. Як відомо, одним з основних критеріїв, що характеризують запалення в ЦНС інфекційної етіології, є цитоз в СМР. Рівень цитоза, клітинний склад, білкові реакції корелюють з типом інфекції, тяжкістю процесу [77]. Але, як показав наш клінічний досвід, навіть при наявності вираженого загальномозкового синдрому, грубої осередкової неврологічної симптоматики, реплікації вірусів типових клітинних запальних змін при АЕ, РЕМ в СМР може і не бути.

Патологічні стани, при яких визначається локальне або дифузне ураження речовини, судин головного мозку, можуть супроводжуватися абсолютно нормальними показниками СМР, у таких випадках важко об'єктивно оцінити ступінь і характер запальних реакцій в ЦНС. У зв'язку з цим в якості додаткових маркерів запального і демієлінізуючого процесу ми обрали цитокіни та інтерферони.

У дослідженні взяли участь 30 пацієнтів з АЕ (18 хворих з МоГВІ, 12 – з МіГВІ), 20 пацієнтів з РЕМ (10 з МоГВІ, 10 – з МіГВІ).

У табл. 7.2 представлені рівні цитокінів у лікворі та крові у пацієнтів з АЕ з моноінфекцією.

Таблиця 7.2

Вміст цитокінів та інтерферонів (пг/мл) у пацієнтів з АЕ з маркерами вірусної моноінфекції, n = 18

Тип інтерферона, цитокіна	Вміст у біологічних середовищах		P СМР/сироватка крові
	Сироватка крові Me (LQ; UQ)	СМР Me (LQ; UQ)	
ІФН- α	15 (15; 25)	18 (9; 38)	0,05
ІФН- γ	2 (0,5; 3,5)	29 (13; 54)	0,001
ФНП- α	15 (9; 33)	43 (15; 65)	0,01
ІЛ-1 β	17 (8; 35)	24 (12; 51)	0,05
ІЛ-2	15 (6; 37)	29 (14; 60)	0,05
ІЛ-4	10 (4; 23)	4 (2; 8)	0,05
ІЛ-6	29 (13; 49)	48 (23; 94)	0,03
ІЛ-10	26 (12; 56)	43 (21; 88)	0,03

Примітка: Me – медіана, LQ – нижній кuartиль, UQ – верхній кuartель; p-достовірність відмінностей за методом Манна-Уїтні.

У таблиці показано 7.2., що у сироватці крові пацієнтів з АЕ з маркерами МоІ спостерігається перевищення у 3 рази відносно норми вмісту прозапальних цитокінів (ІФН- α , ІЛ-6) ($p=0,03$), що відповідало системній імунозапальній відповіді організму. Більш значуще відхилення концентрації даних сполук спостерігалось в СМР, що відображало активність локального запального процесу. Причому перевищення норми спостерігається з боку більшості досліджуваних цитокінів. Однак, достовірно значуще збільшення відмічено у 4 цитокінів: ФНП- α та ІЛ-10 – більше, ніж у 21 раз ($p=0,001$), ІЛ-1 β – більш ніж у 12 разів ($p=0,01$), ІЛ-6 – більш ніж у 9 разів ($p=0,001$) вище норми. Як видно, при АЕ в спектрі виявлених цитокінів у СМР домінують прозапальні, але паралельно спостерігається збільшення вмісту ІЛ-10, що відображає розвиток захисних протизапальних реакцій, які перешкоджають подальшому імунохімічному пошкодженню мозкової тканини. Концентрація ІЛ-4 при цьому не змінювалася. При порівнянні концентрацій даних цитокінів у СМР та сироватці крові (СМР/Кров), було зазначено, що вміст таких сполук як ІФН- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4 між середовищами достовірно не відрізнявся (0,05). Значне перевищення вмісту

цитокінів у СМР порівняно з сироваткою крові визначене щодо ІФН- γ (в 14,5 разів, $p=0,001$), ФНП- α (в 2,8 разів, $p=0,01$), ІЛ-6, ІЛ-10 (у 1,7 разів, $p=0,03$). За даними фахівців, у розвитку інтратекальної противірусної відповіді, важливу роль грає саме поєднання ІФН- γ і ІЛ-6 (табл. 7.2). Також відомо, що одночасне наростання концентрації ФНП- α та ІФН- γ у СМР, свідчить про напруженість Th-1 клітинної імунної відповіді у вогнищі запалення.

У табл. 7.3 представлені рівні цитокінів у сироватці крові і СМР у пацієнтів з АЕ з маркерами МІ.

Таблиця 7.3

Вміст цитокінів та інтерферонів (пг/мл) у пацієнтів з АЕ з маркерами вірусної мікст-інфекції, n=12

Тип інтерферона, цитокіна	Вміст у біологічних середовищах		P СМР/сироватка крові
	Сироватка крові Me (LQ; UQ)	СМР Me (LQ; UQ)	
ІФН- α	22 (10; 45)	18 (9; 36)	0,05
ІФН- γ	13 (6; 28)	31 (15; 62)	0,03
ФНП- α	26 (13; 53)	67 (24;126)	0,01
ІЛ-1 β	24 (13; 48)	37 (14; 74)	0,05
ІЛ-2	16 (8; 32)	49 (26; 98)	0,01
ІЛ-4	13 (6; 24)	17 (8; 34)	0,05
ІЛ-6	54(29; 108)	84 (39; 168)	0,03
ІЛ-10	22 (11; 44)	29 (15; 19)	0,05

Примітка: Me – медіана, LQ – нижній кuartиль, UQ – верхній кuartель; p-достовірність відмінностей, розраховувалося між групами за методом Манна-Уїтні.

Як показано в таблиці 7.3., у пацієнтів з маркерами МІ спостерігаються схожі зміни в концентраціях цитокінів та їх співвідношеннях у біологічних середовищах.

Але, на відміну від пацієнтів з маркерами МоІ ($\chi^2 = 15,27$, $df = 1$, $p = 0,001$), у сироватці крові виявилось значніше збільшення концентрацій порівняно з нормою ІЛ-6 (в 5,4 раз, $p = 0,001$), ФНП- α (в 3,1 раз, $p = 0,03$), ІФН- α (в 4,4 раз, $p = 0,01$), що свідчило про помірну системну імунну відповідь, з домінацією

прозапальних інтерлейкінів. Більш значні зміни виявлені у СМР ($\chi^2 = 34,7$, $df = 1$, $p = 0,001$). У пацієнтів з мікст-інфекцією спостерігалось перевищення норми вмісту ФНП- α (в 33,5 разів, $p = 0,01$), ІЛ-1 β (в 18,5 разів, $p = 0,001$), ІЛ-6 (в 16,8 разів, $p = 0,001$), ІЛ-2 (в 9,8 раз, $p = 0,001$). При цьому помітне у пацієнтів з маркерами МоІ зростання ІЛ-10 при мікст-інфекції не реєструвалося, що було, поряд з домінацією прозапальних цитокінів, несприятливою ознакою неконтрольованості локальної запальної відповіді. При вивченні співвідношень концентрацій інтерлейкінів у спинномозковій рідині і сироватці крові (СМР/Крові) зазначено достовірне підвищення індексу ІЛ-2 (в 3,0 рази, $p = 0,01$), ФНП- α (в 2,6 рази, $p = 0,01$), ІФН- γ (в 2,4 рази, $p = 0,03$), ІЛ-6 (в 1,6 рази, $p = 0,03$) (табл. 7.3., рис. 7.1).

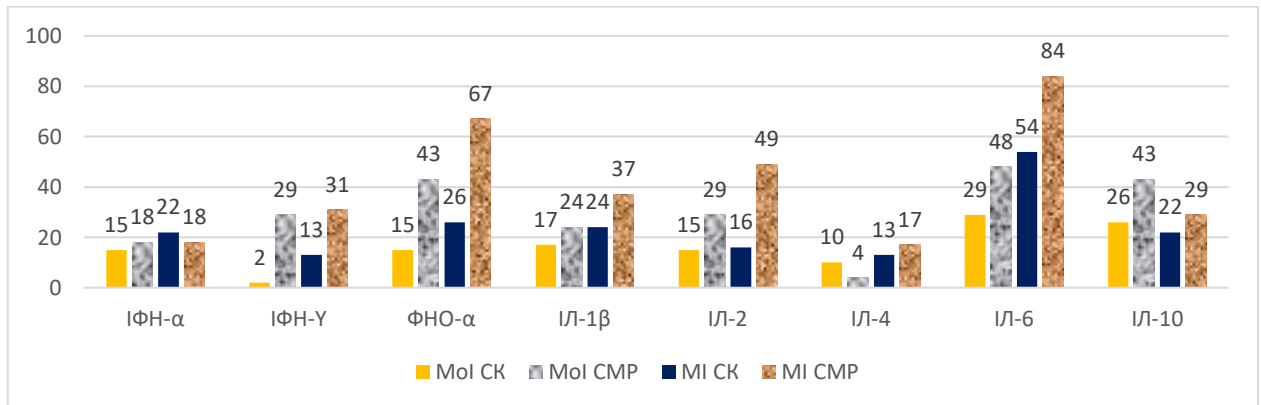


Рис. 7.1 Рівень цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів із МоІ та МІ з АЕ (Ме, пг/мл)

Таке вибіркоче підвищення рівня прозапальних цитокінів у пацієнтів з АЕ можна пояснити, з одного боку, як компенсаторний механізм, спрямований на стимуляцію противірусної відповіді, з іншого боку – зростання прозапальних цитокінів при стабільно зниженому рівні ІЛ-4, ІЛ-10 може свідчити про глибокі порушення адаптивного імунітету і загрозу розвитку хронічного прогресивного перебігу нейроінфекції.

У пацієнтів з хронічним рецидивуючим перебігом АЕ з тривалістю хвороби більше від 3 років виявлено більш значне ($p < 0,05$) підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові (до 76 пг /мл, $p < 0,05$), зниження рівня ІФН- α (Ме = 8 пг /мл) та ІЛ-4 (Ме = 5 пг /мл) порівняно з хворими з гострим перебігом і тривалістю

хвороби до 1 року. Зіставлення рівнів окремих цитокінів між собою виявило негативні кореляції (метод Спірмена, $r = -0,32$, $p = 0,03$) між вмістом ІЛ-10 і ІФН- γ . У випадках, де було виявлено підвищення рівня ІЛ-10 (до $Me = 42,5$ пг /мл), паралельно спостерігалися і найбільш низькі значення ІФН- γ ($Me = 1,1$ пг /мл). При вивченні взаємозв'язку рівня цитокінів з тяжкістю хвороби, було визначено, що у пацієнтів з тяжким перебігом в сироватці крові спостерігається більш значне підвищення ІФН- α ($Me = 23$ пкг /м), ІЛ-1 β ($Me = 24$ пкг /мл), ІЛ-6 ($Me = 48$ пг /мл), на фоні зниженого рівня ІЛ-4 ($Me = 4$ пг /мл).

Виявлена помірна кореляція за методом Спірмена, ($r = 0,25$, $p = 0,001$) між рівнем цитокінів і етіологічним агентом. Так, у пацієнтів з моноінфекцією більш значне підвищення ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 спостерігалось при EBV і HHV6-інфекції, у пацієнтів з мікст-інфекцією – ІЛ-1 β , ІЛ-6 – при HSV + EBV-інфекції. Була виявлена помірна кореляція (метод Спірмена, $r = 0,25$, $p = 0,001$) між тяжкістю захворювання і рівнем прозапальних цитокінів у лікворі. Зіставлення концентрації цитокінів зі стандартними показниками СМР виявило позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 β і ІЛ-6 і рівнем загального білка ($r = 0,45$, $p = 0,01$), ІЛ-1 β ($r = 0,6$, $p = 0,038$), ІЛ-6 і позитивними глобуліновими реакціями.

Проводячи порівняльний аналіз спектра цитокінів у біологічних середовищах у пацієнтів з МоІ і МІ, можна зробити висновок, що провідними з патогенетичної точки зору при АЕ є прозапальні ІЛ-6, ІФН- γ , ФНП- α . Важливо, що підвищення рівня прозапальних цитокінів у $92,31 \pm 5,33\%$ пацієнтів з АЕ спостерігалось на тлі нормальних цитологічних показників ліквору. У зв'язку з чим можна зробити висновок, що інтратекальний цитокіновий статус є більш чутливим і значущим маркером церебрального запалення, особливо у пацієнтів з вірусними нейроінфекціями. Тип інфекції визначає спрямованість і активність імунної системи за рахунок підвищення або пригнічення синтезу ІЛ-2 та ІЛ-10.

У пацієнтів з РЕМ визначені подібні закономірності у спектрі інтерлейкінів. У табл. 7.4 представлені рівні цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів з РЕМ з маркерами МоІ.

Як показано в таблиці 7.4, у сироватці крові пацієнтів з РЕМ на тлі МоІ спостерігається помірне підвищення відносно норми прозапальних цитокінів ФНП- α (в 7,3 рази, $p = 0,003$), ІЛ-6 (в 6,4 рази, $p = 0,001$), ІФН- γ (в 3,5 раз, $p = 0,03$). Однак, порівняно з пацієнтами з АЕ, у хворих з РЕМ концентрація ФНП- α і ІЛ-6 у сироватці крові була достовірно вища ($\chi^2 = 28,5$, $df = 1$, $p = 0,01$). У СМР реєструвалося більш значне локальне перевищення концентрації інтерлейкінів, порівняно з системним синтезом: ФНО- α (у 39 разів вище норми, $p = 0,001$), ІЛ-6 (у 19,8 разів вище норми, $p = 0,001$), ІЛ-1 β (у 19,5 разів вище норми, $p = 0,001$), ІЛ-10 (у в 18 разів вище норми, $p = 0,001$), ІФН- γ (у 8,6 разів вищий за норму, $p = 0,01$). При порівнянні концентрацій зазначених цитокінів у СМР і сироватці крові (СМР/Крові) визначено, що найбільший індекс – у 2,8 рази перевищення вмісту в спинномозковій рідині відзначається у ІЛ-2, $p = 0,001$, при тому, що в цілому підвищення даного цитокіну в середовищах щодо норми було невеликим. У 1,7 раза вище у СМР був рівень ФНП- α , $p = 0,01$, в 1,5 рази – ІЛ-6, $p = 0,01$. Однак, рівень ІЛ-2 був достовірно вищий в сироватці крові, ніж у СМР (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Вміст цитокінів та інтерферонів (пг/мл) у пацієнтів з РЕМ з маркерами вірусної моноінфекції, n = 10

Тип інтерферона, цитокіна	Вміст у біологічних середовищах		P СМР/сироватка крові
	Сироватка крові Me (LQ; UQ)	СМР Me (LQ; UQ)	
ІФН- α	15 (6; 25)	12 (7; 34)	0,05
ІФН- γ	35 (13; 71)	43 (21; 86)	0,05
ФНП- α	44 (21; 88)	78 (39; 156)	0,01
ІЛ-1 β	36 (13; 71)	39 (19; 78)	0,05
ІЛ-2	10 (5; 24)	28 (14; 56)	0,001
ІЛ-4	12 (6; 26)	15 (7; 32)	0,05
ІЛ-6	64(31; 128)	99 (45; 188)	0,01
ІЛ-10	68(34; 134)	36 (17; 74)	0,05

Примітка: Me – медіана, LQ – нижній кuartиль, UQ – верхній кuartель; p -достовірність відмінностей розраховувалося за методом Манна-Уїтні.

При вивченні кореляцій за методом Спірмена між даними інтерлейкінами і різними факторами зафіксований помірний ($r = 0,45$, $p = 0,01$) зв'язок: між рівнем ІЛ-6 і бальною оцінкою за шкалою EDSS, рівнем ФНП- α і рівнем свідомості за ШКГ ($r = 0,55$, $p = 0,01$), рівнем ІФН- γ ($r = 0,35$, $p = 0,01$), ІЛ-6 ($r = 0,54$, $p = 0,01$) і тривалістю хвороби; рівнем ФНП- α ($r = 0,38$, $p = 0,01$), ІЛ-6 ($r = 0,55$, $p = 0,01$) і тяжкістю хвороби. Є також зв'язок між етіологічним фактором і концентрацією цитокінів. У пацієнтів з маркерами МоІ максимальні рівні синтезу в СМР ФНП- α і ІЛ-6 реєструвалися у пацієнтів з EBV (Me = 138 пг /мл і Me = 165 пг /мл. відповідно) і HHV6-інфекцією (Me = 148 пг /мл, me = 176 пг /мл). при вивченні взаємозв'язку концентрації цитокінів із загальноклінічними показниками СМР, визначені помірні кореляції ФНО- α і ІЛ-6 з вмістом білка ($r = 0,55$, $p = 0,01$ і $r = 0,48$, $p = 0,01$, відповідно).

У табл. 7.5 представлені рівні цитокінів у сироватці крові та спинномозковій рідині у пацієнтів з РЕМ з вірусною мікст-інфекцією.

Таблиця 7.5

Вміст цитокінів та інтерферонів (пг/мл) у пацієнтів з РЕМ при вірусній мікст-інфекції, n = 10

Тип інтерферона, цитокіна	Вміст у біологічних середовищах		P СМР/сироватка крові
	Сироватка крові Me (LQ; UQ)	СМР Me (LQ; UQ)	
ІФН- α	26 (13; 54)	20 (10; 41)	0,05
ІФН- γ	57 (27; 114)	79 (37; 158)	0,01
ФНП- α	38 (13; 53)	88 (29; 116)	0,001
ІЛ-1 β	39 (19; 78)	50 (25; 100)	0,03
ІЛ-2	18 (9; 36)	29 (14; 58)	0,05
ІЛ-4	16 (8; 32)	25 (3; 50)	0,05
ІЛ-6	58 (29; 116)	108(49; 216)	0,01
ІЛ-10	56 (28; 112)	37 (17; 74)	0,05

Примітка: Me – медіана, LQ – нижній кuartиль, UQ – верхній кuartель; p-достовірність відмінностей, розраховувалося між групами за методом Манна-Уїтні.

Як показано в таблиці, в сироватці крові пацієнтів з РЕМ з маркерами МІ на відміну від пацієнтів з РЕМ з маркерами моноінфекції і АЕ визначено підвищення концентрацій всіх інтерлейкінів відносно норми, що підтверджує системність запальної противірусної відповіді. Так, концентрація в ІЛ-6 у СМР перевищувала норму в 5,8 разів ($p = 0,01$), ФНО- α – у 5,2 раза ($p = 0,01$), ІФН- γ в 5,7 раза ($p = 0,003$), ІФН- α в 4 рази ($p = 0,01$), ІЛ-1 β в 3,5 рази ($p = 0,03$). У СМР має місце домінація ФНО- α (перевищення рівня відносно норми в 44 рази, $p = 0,001$), ІЛ-1 β (в 25 раз, $p = 0,001$), ІЛ-6 (в 21,6 рази, $p = 0,001$), ІЛ-10 (в 18,5 разів, $p = 0,003$). Даний спектр цитокінів також відображає запальну спрямованість як системної, так і локальної імунної відповіді. При вивченні співвідношень концентрацій цитокінів у СМР і сироватці крові (СМР /Кров) встановлено, що найбільший індекс – у 2,3 рази – реєструється у ФНО- α ($p = 0,001$), трохи менший – в 1,8 рази – у ІЛ-6 ($p = 0,01$), і в 1,4 рази – ІФН- γ ($p = 0,01$) (табл. 7.5., рис. 7.2). Рівень ІЛ-10 навпаки, був в 1,5 рази вищий у сироватці крові, ніж у в СМР. Відсутність значущого синтезу протизапальних цитокінів на тлі переважання прозапальних у пацієнтів з РЕМ слід розглядати як несприятливу ознаку розвитку вторинних імуноопосередкованих ушкоджень головного мозку. При цьому вміст цитокінів у СМР у пацієнтів з МІ був вище порівняно з МоІ. Достовірна різниця визначена за ІЛ-6, ІФН- γ і ІЛ-2.

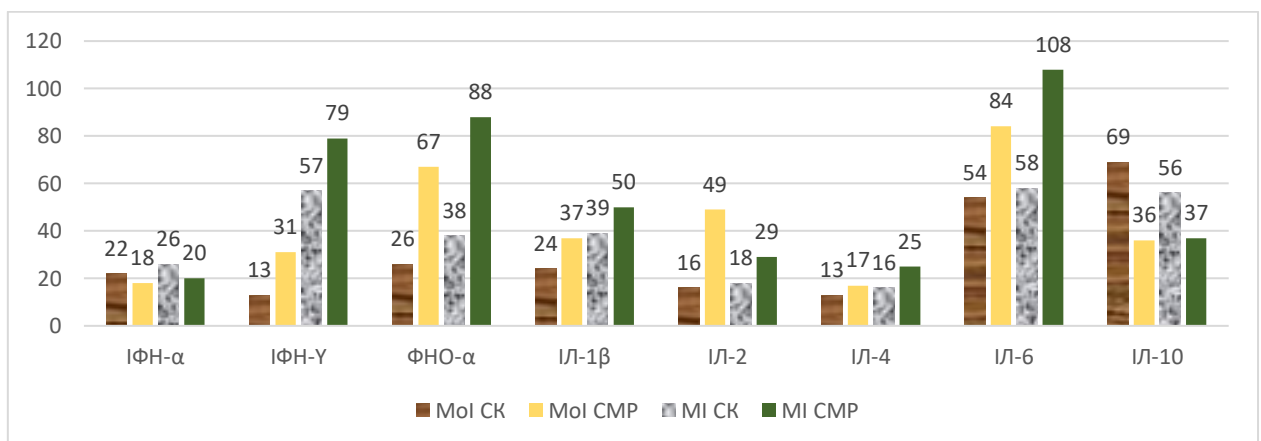


Рис. 7.2 Рівень цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів із МоІ та МІ з РЕМ (Ме, пг/мл)

При вивченні кореляцій за методом Спірмена між цитокінами та різними факторами у пацієнтів з МІ досліджені схожі з хворими на РЕМ і МоІ зв'язки. Так, ІЛ-6 помірно корелював ($r = 0,35$, $p = 0,01$) з балом за шкалою EDSS при надходженні до лікувального закладу, рівнем ФНП- α – з оцінкою свідомості за ШКГ ($r = 0,48$, $p = 0,01$), балом за шкалою EDSS при виписці. Рівень ІФН- γ ($r = 0,29$, $p = 0,01$), ІЛ-6 ($r = 0,50$, $p = 0,01$) – з тривалістю хвороби. Рівень ФНП- α ($r = 0,45$, $p = 0,01$), ІЛ-6 ($r = 0,31$, $p = 0,01$) з тяжкістю хвороби. При вивченні взаємозв'язку концентрації цитокінів із загальноклінічними показниками СМР, помічені також помірні кореляції ФНО- α і ІЛ-6 з вмістом білка ($r = 0,45$, $p = 0,01$ і $r = 0,31$, $p = 0,01$).

Таким чином, найбільш значущими цитокінами в оцінці активності локальної і системної імунної відповіді у пацієнтів з РЕМ можна вважати ІЛ-6, ФНП- α і ІФН- γ . Наростання прозапальних цитокінів у СМР у більшості пацієнтів з РЕМ, так само, як і з АЕ, спостерігалось на тлі нормальних показників цитозу. Отже, аналіз спектру і концентрацій цитокінів у середовищах можна розглядати як більш чутливий метод виявлення запалення у ЦНС.

7.4 Резюме

На підставі поданих результатів можна зробити висновки, що для пацієнтів з маркерами герпесвірусної мікст-інфекції було характерним розвиток більш виражених, порівняно з маркерами моноінфекції нейроаутоімунних реакцій з сенсibiliзацією нейтрофілів до мозкових антигенів (ОсБМ, NSE), збільшення рівня ЦІК, на тлі відсутності достовірних відхилень кількісних показників клітинної ланки імунітету.

Найзначніші порушення в кількісних і функціональних показниках клітинної та гуморальної ланок імунітету зареєстровані у пацієнтів з ГВБк, ГВТБ, ГВК, ГВКр-інфекціями. Максимально виражені нейроаутоімунні процеси з підвищення рівня ЦІК, антитіл до всіх основних мозкових антигенів (ОсБМ, NSE, S-100) виявлені у пацієнтів з маркерами ГВК, ГВКр і ГВБр ($p = 0,001$), що визначає нозологічні форми, ймовірність трансформації

в інші патологічні стани (розсіяний склероз) і розвиток рецидивуючого або прогредієнтного перебігу при цих інфекціях.

У пацієнтів з маркерами мікст-інфекції додатковими маркерами інтратекального запалення є прозапальні цитокіни у СМР. У 92,31 % хворих з АЕ рівень даних цитокінів був підвищеним на тлі нормальних загальноклінічних показників СМР: ФНП- α (33,5 раз, $p=0,01$), ІЛ-1 β (у 18,5 разів, $p=0,001$), ІЛ-6 (16,8 разів, $p=0,001$), ІЛ-2 (у 9,8 разів, $p=0,001$). У пацієнтів з РЕМ з мікст-інфекцією в СМР досліджена також домінація ФНП- α (перевищення рівня відносно норми у 44 рази, $p=0,001$), ІЛ-1 β (в 25 разів, $p=0,001$), ІЛ-6 (в 21,6 рази, $p=0,001$), ІЛ-10 (у 18,5 разів, $p=0,003$).

Відсутність значущого синтезу протизапальних інтерлейкінів на тлі переважання прозапальних у пацієнтів з АЕ та РЕМ з мікст-інфекцією слід розглядати як несприятливий фактор розвитку вторинних імуноопосередкованих ушкоджень головного мозку та необхідності проведення адекватної локальної протизапальної терапії.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Руденко А. О. Вплив лективіру на імунологічні показники у хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи/ А.О. Руденко, В.Ф. Марієвський, О.Г. Андреева, Л. В. Муравська, О. Л. Панасюк, Б. А. Пархомець, Ж. П.// Інфекційні хвороби. — 2008. — №3. — С. 20-25.
2. Панасюк Е.Л., Матяш В.І., Борщов С.П., Токунова Т.Л., Хмельнов Д.В. Лейкоенцефалит, энцефаломиелит краснушной и коревой этиологии: особенности клиники, терапии // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», 31 березня – 1 квітня 2011 р. Харків: Видавництво Віровець А.П. «Апостроф», 2011. С. 194–196.
3. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Ярош О.А., Карловский А.А. Сравнительная оценка уровней цитокинов в ликворе и крови пациентов с арахноэнцефалитом герпесвирусной этиологии // «Проблеми військової охорони

здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2013. Випуск № 42 (том 2). С. 282–287.

4. Панасюк Е.Л. Клинические и диагностические особенности Лайм-боррелиоза у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2015. Випуск № 44. Т. 2. С. 276–282.

5. Панасюк О.Л. Мікст-герпесвірусні нейроінфекції: особливості клініки, діагностики // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 10/3 (15). С. 164–170.

6. Панасюк О.Л. Оцінка маркерів ушкодження головного мозку при нейроінфекціях вірусної етіології // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб», жовтень 2014 р. Харків, 2014. С. 154–156.

7. Панасюк О.Л. Хронічний прогресивний перебіг нейроінфекції // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: постипи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 7–9 жовтня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 365–367.

РОЗДІЛ 8 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ МОНО- І МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

8.1 Порівняльний аналіз клінічної ефективності різних схем терапії вірусної моно- і мікст-інфекції

У 742 пацієнтів було діагностовано вірусну інфекцію (у 524 (70,62%) – маркери моноінфекції, у 218 (29,30%) – маркери мікст). Превалювання в групі обстежуваних хворих вже неодноразово пролікованих, з тяжким хронічним перебігом захворювання, формуванням неврологічного дефіциту, виявленні особливості імунної відповіді, спектра цитокінів визначили напрям та завдання патогенетичної терапії: купірування локального запалення, пригнічення вже розвинувшись аутоімунних реакцій, підвищення ефективності, нівелювання токсичних ефектів етіотропної терапії. Дані ефекти досягалися залученням до схеми комплексної терапії ІТД і ДПФ.

524 хворих з маркерами моноінфекції, залежно від схеми терапії, були розподілені на наступні групи: I – 96 (18,32%) пацієнтів, яких лікували з використанням тільки ЕТП (група порівняння); II – 70 (13,36%) – лікували поєднанням ЕТП і ІТД; III – 111 (21,18%) – ЕТП і ДПФ; IV – 247 (47,14%) – поєднанням ЕТП з ІТД і ДПФ.

Пацієнти з маркерами МІ також були розподілені на чотири групи за такими ж схемами: Ia – 55 (25,23%) пацієнтів, котрих лікували з використанням лише ЕТП (група порівняння); IIa – 44 (20,18%) – поєднанням ЕТП з ІТД; IIIa – 48 (22,02%) – поєднанням ЕТП з ДПФ; IVa – 71 (32,57%) – поєднанням ЕТП з ІТД і ДП.

За результатами порівняльного аналізу представлені групи за статтю ($\chi^2 = 1,7$, $df = 5$, $p = 1,00$), віком ($\chi^2 = 6,3$, $df = 5$, $p = 0,2$), тяжкістю ($\chi^2 = 1,7$, $df = 5$, $p = 1,00$), тривалісті хвороби ($\chi^2 = 0,2$, $df = 5$, $p = 1,00$) достовірно не відрізнялися.

У переважної більшості пацієнтів був діагностований АЕ, дещо рідше – РЕМ і ЕМПР. У зв'язку зі складністю етіологічної структури групи статистично значимо ($\chi^2 = 11,92$, $df = 5$, $p = 0,03$) відрізнялися за частотою деяких вірусних асоціацій. Для подолання даного чинника нами було здійснено укрупнення деяких етіологічних груп. У всі групи входили пацієнти з різними типами герпесвірусів, вірусами кору і краснухи. Практично з однаковою частотою у групах зустрічалися віруси з різною генетично детермінованою чутливістю до нуклеозидних противірусних препаратів, рибавіріну та з різними біологічними властивостями, що дозволяло на першому етапі аналізу розглядати групи як порівнювані за етіологічним фактором. Етіотропні противірусні препарати (ЕТП) призначалися залежно від етіології процесу. Пацієнтам з ГВІ призначали нуклеозидні противірусні препарати: ацикловір або ганцикловір. Пацієнтам з коровим і краснушним ураженням нервової системи в якості етіотропного препарату призначався рибавірін (800-1200 мг на добу) до 21 дня.

У випадках ГВК і ГВКр призначали поетапну противірусну терапію: на першому етапі застосовувалися нуклеозидні противірусні препарати, на другому – рибавірін у зазначених дозах. На тлі проведеної терапії клінічна динаміка різного ступеня визначена у більшості (95,99%) пацієнтів, але швидкість досягнення і характер терапевтичного ефекту в групах достовірно відрізнялися. У додатку I представлено порівняльну характеристику тривалості клінічної симптоматики у пацієнтів з вірусною МоІ залежно від схеми терапії. Як показано в таблиці, у термінах початку позитивної клінічної динаміки за основними синдромами і симптомами між групами є достовірна різниця. Аналізуючи терміни настання позитивної динаміки, було визначено, що найшвидше регрес патологічної симптоматики спостерігався у пацієнтів IV групи, на $Me = 6,42$ день, найбільш тривалий – в I групі, на $Me = 9,94$ день ($p = 0,0003$). У пацієнтів II і III груп приблизно в один час: на $Me = 7,10$ і $Me = 7,73$ день лікування, відповідно ($p = 0,1$). При розгляді динаміки регресу окремих симптомів і синдромів помічено, що в групах (III,

IV), в яких у комплексній терапії застосовувався ПФ, спостерігається більш швидкий регрес інтоксикаційного синдрому, складовими якого були виражена астения й лихоманка (Me=6 і Me=4 дні, відповідно, $p = 0,001$); гемодинамічні порушення (Me=5 день, $p = 0,002$), диспепсія (Me=6 день, $p = 0,001$), лімфаденопатія (Me=6 день, $p = 0,01$). У II і IV групах у схемах, яких застосовувалася інтратекальна терапія з введенням дексаметазону, був зафіксований достовірно більш швидкий порівняно з I групою регрес загальномозкового синдрому (Me=5 день, $p = 0,001$), ліквородинамічних порушень (Me=6 день, $p = 0,01$) і вогнищевої симптоматики: бульбарні (Me=5 день, $p = 0,001$), рухові (Me=7 день, $p = 0,001$), чутливі (Me=7 день, $p = 0,001$), когнітивні (Me=7 день), тазові (Me=7 день) порушення, гіпоталамічний синдром (Me=9 день, $p = 0,01$). При порівнянні всіх облікових факторів швидший регрес синдромів і симптомів, характерних для даної категорії хворих, спостерігався у IV групі на тлі комбінованої терапії протівірусними препаратами, ІТД і ДПФ (Рис.8.1).

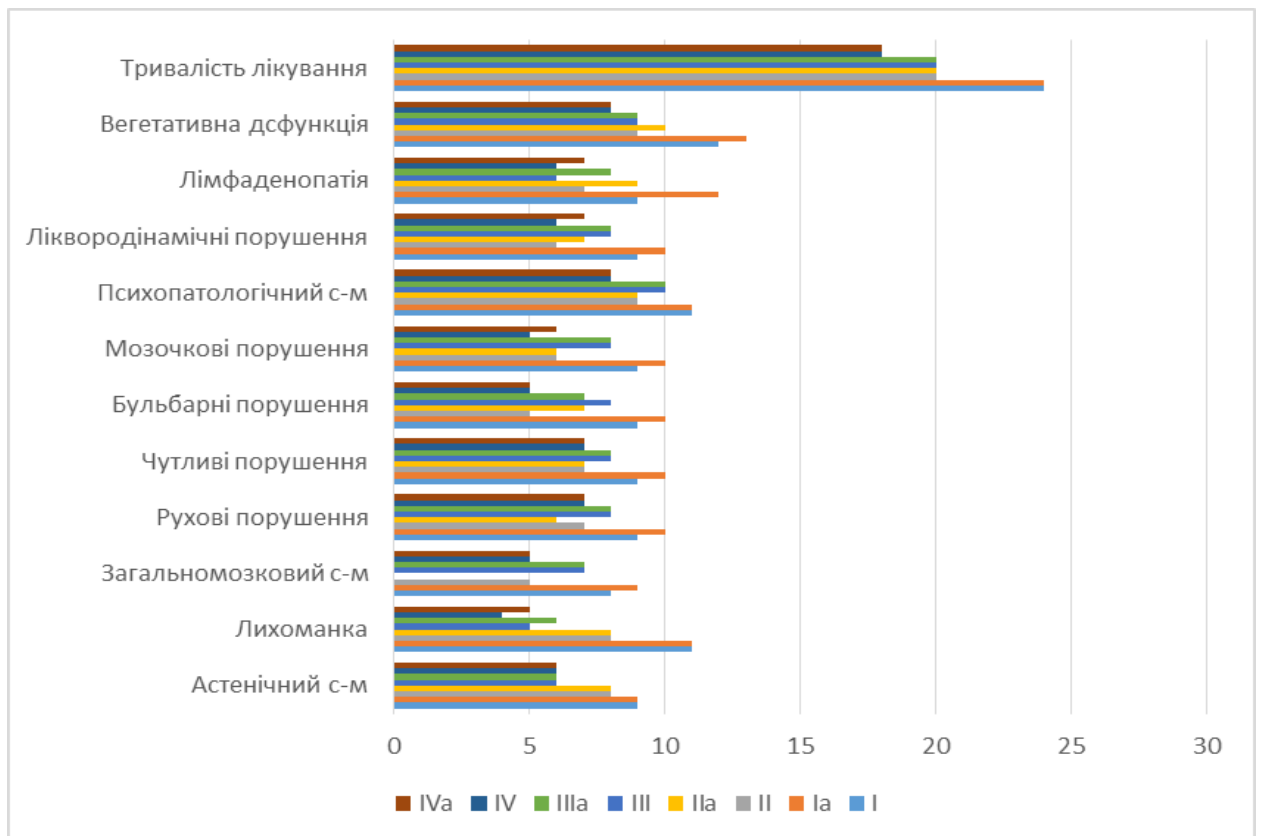


Рис. 8.1 Терміни клінічної динаміки (доба) на тлі різних схем лікування

У додатку *I* представлений порівняльний аналіз тривалості клінічної симптоматики у пацієнтів з вірусною мікст-інфекцією залежно від схеми терапії. Як показано в таблиці, у хворих з МІ зберігалися ті ж тенденції, що і при моноінфекції. Так, в IVa групі на тлі комбінованої терапії позитивна динаміка наступала найшвидше, на Me=6,73 день ($p = 0,001$), дещо повільніше у IIa, IIIa групах (Me=7,89 і Me=8,15 день, відповідно). У Ia групі порівняння – Me=10,89 день терапії. Симптоми інтоксикації, гемодинамічні порушення (Me=6 день, $p = 0,001$), диспепсія (Me=6 день, $p = 0,002$) і лімфаденопатія (Me=8 і Me=6 день, відповідно, $p = 0,01$) швидше регресували в групах, де застосовувався ДПФ, що підтверджує його дезінтоксикаційну, реокорегующу дію. Позитивна клінічна динаміка в IIIa і IVa групах відзначалася вже після перших сеансів ДПФ, але закріплення позитивного ефекту і стабілізація процесу спостерігалася після 5-7 сеансу.

Поява перших симптомів нормалізації вегетативної нервової системи у 34 (77,27%) пацієнтів IIIa групи спостерігалася на Me=9 день лікування, в IVa групі дещо раніше, на Me=8 день лікування. Первинно регресували такі патологічні симптоми як дистальний гіпергідроз, сальність обличчя, лабільність пульсу і нейрогастральна дистонія. Більш стійкими (до Me=13 днів) були такі симптоми як червоний дермографізм, розлад терморегуляції і судинні порушення в кінцівках за типом синдрому Рейно. Більш стійкими були симптоми вегетативної дисфункції у пацієнтів з діагнозом АЕ (Me=13 днів) та РЕМ (Me=14 днів). Підвищення апетиту, зменшення болю в епігастральній ділянці, серці, печінці вже після перших сеансів ПФ (на $3 \pm 1,1$ день) були відзначені у 10 (25,1%) пацієнтів, але нормалізація стільця і стабілізація пальпаторних абдомінальних даних спостерігалася на Me=6 день лікування. Незважаючи на швидку позитивну динаміку з боку ШКТ тракту, нормалізація розмірів печінки у 56,5% хворих була зареєстрована тільки після проведення 5-6 сеансу ДПФ (на Me=10 день терапії).

У IIa і IVa групах на тлі інтратекальної терапії відзначено достовірно більш швидкий порівняно з Ia групою регрес загальномозкового синдрому

(Me=6 і Me=5 день, відповідно, $p = 0,001$), ліквородинамічних порушень (Me=7 день, $p = 0,01$) і вогнищевої симптоматики: бульбарні (Me=6 і Me=5 день, відповідно, $p = 0,001$), рухові (Me=7 день, $p = 0,001$), чутливі (Me=7 день, $p = 0,001$), когнітивні (Me=8 день), тазові (Me=8 і Me=7 день, відповідно, $p = 0,01$) порушення, гіпоталамічний синдром (Me=9 день, $p = 0,01$), що підтверджує протизапальну, протинабрякову дію ІТД.

Зменшення загальної слабкості, нормалізація сну, поліпшення психоемоційного фону, пам'яті, сприйняття інформації у 26 (59,09%) пацієнтів Па групи і у 45 (63,38%) хворих з IVa групи реєстрували на Me=8 день лікування ($p = 0,01$). У психоемоційної сфері позитивна динаміка в групах була зареєстрована практично одночасно з відновленням когнітивної сфери (на Me=8 день лікування), що відображало нормалізацію нейромедіаторних процесів в ЦНС і відновлення вищих мозкових функцій. Необхідно відзначити, що найшвидше (на Me=8 день) і повно регресував церебрастенічний синдром. Більш тривалий час (до 14-21 дня) зберігалися іпохондрично-депресивний, тривожно-депресивний сенестопатично-іпохондричний синдроми, переважно у хворих з діагнозами РЕМ (45,64%) і ЕМІР (32,41%).

Динаміка об'єктивної неврологічної симптоматики в групах була стадійною і виявлялася у зникненні рухових, чутливих, мозочкових порушень, симптомів вегетативної лабільності. Відновлення функції черепних нервів у більшості (70,45%) пацієнтів Па групи спостерігалось на Me=8 день лікування. Першими регресували патологічні симптоми з боку VII і XII пар черепних нервів, найбільш тривало зберігалися окорухові порушення (Me=10 днів) і невралгія трійчастого нерва (Me=13 днів), X пари (Me=13 днів). Відновлення гостроти зору у 27 (61,36%) пацієнтів з цієї групи почалося з Me=7 дня лікування і тривало до 22 днів. Залишкові явища дисфункції черепних нервів після закінчення курсу терапії були зареєстровані у 9 (20,45%) пацієнтів, переважно з діагнозом РЕМ (18,18%). У IV групі перші симптоми нормалізації функції черепних нервів

спостерігалися раніше, на $Me=7$ день ($p = 0,001$). Динаміка відновлення черепних нервів у пацієнтів IVa групи збігалася з динамікою, що спостерігається у IIa групі, але регрес патологічних симптомів з боку II, V та X пар протікав швидше, на $Me=7$ день лікування ($p = 0,01$). Регресія чутливих порушень (у вигляді зменшення вираженості больового синдрому, парестезій) в IIa і IVa групах відбувалася в середньому на 7 день лікування ($p = 0,01$). Велика частина пацієнтів з IVa групи (59,15%) суб'єктивно відчували позитивні ефекти вже після першого сеансу ДПФ. Але відновлення больової, температурної чутливості і м'язово-суглобового відчуття у більшій частині пацієнтів IIa і IVa груп відбувалося дещо пізніше, у середньому на $Me=8$ день терапії. Більш тривалий регрес чутливих порушень (до $Me=15$ днів), зафіксований у пацієнтів з діагнозом ЕМІР, перебіг захворювання у яких мав хронічний характер, а тривалість хвороби була більшою від 3 років.

При порівнянні термінів регресу симптомів у пацієнтів з маркерами моно- і мікст-інфекції, можна відзначити, що на тлі МІ на 1-2 дня пізніше зникали або зменшувалися окремі симптоми (лихоманка, бульбарні, вегетативні порушення, лімфаденопатія). У IVa групі з комбінованою терапією терміни позитивної динаміки збігалися з групою з МоІ ($p = 0,05$), що свідчить про те, що дана схема терапії найбільш оптимальна і універсальна для будь-якого типу інфекції (МоІ і МІ) у пацієнтів з ЗЗНС. Для достовірної порівняльної оцінки клінічної ефективності різних схем терапії ми провели додатково аналіз частоти залишкових явищ у пацієнтів з маркерами МоІ і МІ.

У додатку ІІ представлена частота реєстрації залишкових явищ у пацієнтів з маркерами МоІ інфекції. Як показано в таблиці, між групами є достовірна різниця в частоті реєстрації таких резидуальних синдромів як: цефалгія ($\chi^2 = 23,2$, $df = 6$, $p = 0,01$), психопатологічний ($\chi^2 = 45,3$, $df = 6$, $p = 0,002$), вегетативна дисфункція ($\chi^2 = 29,4$, $df = 6$, $p = 0,001$), рухові ($\chi^2 = 25,8$, $df = 6$, $p = 0,001$), сенсорні ($\chi^2 = 32,1$, $df = 6$, $p = 0,001$), мозочкові порушення ($\chi^2 = 31,7$, $df = 6$, $p = 0,002$), лімфаденопатія ($\chi^2 = 27,3$, $df = 6$, $p = 0,002$), лихоманка ($\chi^2 = 24,1$, $df = 6$, $p = 0,003$), епілептиформний синдром ($\chi^2 = 26,9$, $df = 6$, $p = 0,002$). Резидуальні синдроми

частіше реєструвалися у I групі: цефалгічний (37,50%), вегетативної дисфункції (36,46%), рухові (36,46%), чутливі порушення (36,46%). Достовірно рідше порівняно з I групою залишкові явища визначалися при виписці у пацієнтів IV групи, де застосовувалася комбінована терапія. У II групі достовірно рідше порівняно з I реєструвалися цефалгія ($p = 0,0016$), вегетативна дисфункція ($p = 0,0002$), рухові ($p = 0,002$) і чутливі порушення ($p = 0,004$). У III групі відповідно рідше, крім зазначених синдромів реєструвалися мозочкові порушення ($p = 0,0057$), лімфаденопатія ($p = 0,031$) і лихоманка ($p = 0,0085$).

У додатку К представлена частота реєстрації залишкових явищ у пацієнтів з вірусною мікст-інфекцією. Як показано, між групами є достовірна різниця в частоті реєстрації таких резидуальних синдромів як: цефалгія ($\chi^2 = 25,4$, $df = 6$, $p = 0,001$), психопатологічний ($\chi^2 = 26,7$, $df = 6$, $p = 0,002$), вегетативної дисфункції ($\chi^2 = 24,5$, $df = 6$, $p = 0,001$), рухових ($\chi^2 = 21,2$, $df = 6$, $p = 0,001$), чутливих ($\chi^2 = 19,2$, $df = 6$, $p = 0,03$), мозочкових порушень ($\chi^2 = 19,6$, $df = 6$, $p = 0,01$), лімфаденопатії ($\chi^2 = 31,1$, $df = 6$, $p = 0,002$), лихоманки ($\chi^2 = 34,3$, $df = 6$, $p = 0,001$). Резидуальні синдроми частіше реєструвалися у Ia групі: цефалгічний (60,00%), вегетативної дисфункції (61,82%), рухові (45,45%), чутливі (40,00%), мозочкові (47,27%) порушення. Достовірно рідше порівняно з Ia групою залишкові явища по більшості аналізованих синдромах, зокрема й лихоманки ($p = 0,003$), визначалися при виписці у пацієнтів IVa, де застосовували комбіновану терапію. У IIa групі достовірно рідше порівняно з Ia реєструвалися цефалгія ($p = 0,029$), психопатологічний синдром ($p = 0,013$), вегетативна дисфункція ($p = 0,0027$), рухові ($p = 0,029$) і чутливі порушення ($p = 0,0287$). У IIIa групі відповідно рідше, крім зазначених синдромів, і мозочкові порушення ($p = 0,0287$).

При порівнянні частоти залишкових явищ в групах з моно- і мікст-інфекцією за методом кутового перетворення Фішера відзначено, що в Ia групі, частіше порівняно з I реєструвалася резидуальна психопатологічна симптоматика ($p = 0,004$), вегетативна дисфункція ($p = 0,0012$).

мозочкові порушення ($p = 0,0018$), невралгії ($p = 0,006$). У ІІа порівняно з ІІ – вегетативна дисфункція ($p = 0,003$), в ІІа порівняно з ІІІ – мозочкові порушення ($p = 0,003$), болі по ходу нервових стовбурів ($p = 0,04$). У ІІІа порівняно з ІІІ – цефалгія ($p = 0,003$), психопатологічний синдром ($p = 0,008$), вегетативна дисфункція ($p = 0,004$), рухові, чутливі ($p = 0,002$), мозочкові ($p = 0,0006$) порушення, болі по ходу нервових стовбурів ($p = 0,04$). Це свідчить про те, що при мікст-інфекції достовірно вище ризик розвитку ускладнень.

При аналізі клінічного ефекту залежно від типу інфекції було відмічено, що у пацієнтів з маркерами моноінфекції незначний ефект був зареєстрований тільки у 23 (4,39%), помірний – у 229 (43,70%), хороший – у 272 (51,91 %) хворих. При мікст-інфекції незначний ефект був відзначений у 10 (4,59%), помірний і хороший ефекти з однаковою частотою у 104 (47,71%) хворих.

У табл. 8.1, 8.2 представлена клінічна ефективність залежно від схеми терапії і типу інфекції.

Як показано, в таблиці 8.1 хороший терапевтичний ефект у ІІІ і ІІІІ групах в 1,43 (45,95%) і 2,04 (65,99%) рази частіше реєструвався порівняно з І ($p = 0,04$ і $p = 0,001$, відповідно).

У пацієнтів з маркерами МІ спостерігалася подібна тенденція клінічної динаміки як і у хворих з МоІ (табл. 8.2). Хороший терапевтичний ефект в 1,81 (56,25%) і 2,00 (61,97%) рази частіше відповідно реєструвався в ІІІ і ІІІІ групах порівняно з І ($p = 0,004$ і $p = 0,002$).

При вивченні взаємозв'язку типу терапевтичного ефекту з нозологічною формою було відзначено, що хороша відповідь в 49,47% випадків була зареєстрована у пацієнтів з АЕ, у 24,47% – у пацієнтів з РЕМ, у 12,23% – з ЕМПР. Помірний терапевтичний ефект в 51,05% випадків був також зареєстрований серед пацієнтів з АЕ. Незначний ефект у 30,00% випадків був зафіксований у хворих з РЕМ, в 21,21% випадків – ЕМПР.

При розгляді взаємозв'язку етіологічного фактора з результатом лікування, зазначено, що хороший терапевтичний ефект в 29,79% випадків

Таблиця 8.1

Клінічна ефективність різних схем терапії вірусної моноінфекції

Тип клінічного ефекту	I група, ЕТП, n=96		II група, ЕТП+ІТД, n=70		III група, ЕТП+ДПФ, n=111		IV група, ЕТП+ІТД+ДПФ, n=247		P _{I-II}	P _{I-III}	P _{I-IV}	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
Достатній	31	32,29	27	38,57	51	45,95	163	65,99	0,201	0,021	0,003	0,004
Помірний	58	60,42	32	45,71	59	53,15	80	32,39	0,030	0,146	0,002	0,001
Незначний	7	7,29	9	12,86	1	0,90	4	1,62	0,117	0,005	0,007	0,002
Летальний	0	0,00	2	2,86	0	0,00	0	0,00	0,013	0,5	0,5	0,01

Примітка: статистична значимість P між групами визначалася за методом Краскелла-Уолліса; між групою порівняння і II, III, IV групами за методом кутового перетворення Фішера.

Таблиця 8.2

Клінічна ефективність різних схем терапії мікст-інфекції

Тип клінічного ефекту	Ia група, ЕТП, n=55		IIa група, ЕТП+ІТД, n=44		IIIa група, ЕТП+ДПФ, n=48		IVa група, ЕТП+ІТД+ДПФ, n=71		P _{I-II}	P _{I-III}	P _{I-IV}	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
Достатній	17	30,91	16	36,36	27	56,25	44	61,97	0,283	0,0044	0,0002	0,001
Помірний	36	65,45	25	56,82	19	39,58	24	33,80	0,190	0,004	0,002	0,002
Незначний	2	3,64	2	4,55	2	4,17	3	4,23	0,016	0,44	0,433	0,12
Летальний	0	0,00	1	2,27	0	0,00	0	0,00	0,067	0,5	0,5	1,0

Примітка: статистична значимість P між групами визначалася за методом Краскелла-Уолліса; між групою порівняння і II, III, IV групами за методом кутового перетворення Фішера.

zareєстровано у хворих з HSV інфекцією, в 19,95% – при EBV, 10,64% – при HHV6. У пацієнтів з мікст-інфекцією – при HSV + CMV (4,79%), HSV + EBV (4,52%).

У пацієнтів, в СМР яких був виявлений вірус кору, хороший терапевтичний ефект був zareєстрований у 16 (53,33%), помірний – у 11 (36,87%), незначний – у 3 (10,00%) хворих.

При краснушній інфекції, відповідно, хороший ефект мав місце у 9 (64,29%), помірний – у 5 (35,71%) пацієнтів. При вивченні кореляцій за методом Спірмена було встановлено, що характер терапевтичного ефекту достовірно пов'язан з: схемою терапії ($|r| = 0,27$, $p = 0,001$), супутньою патологією ендокринної системи ($|r| = 0,23$, $p = 0,001$), типом етіопатогена ($|r| = -0,23$, $p = 0,001$), порушенням свідомості у пацієнта під час вступу ($|r| = 0,27$, $p = 0,001$), явищами ННГМ ($|r| = 0,28$, $p = 0,001$), бульбарними порушеннями ($|r| = 0,33$, $p = 0,001$), наявністю рухових порушень за типом тетрапарезу ($|r| = -0,33$, $p = 0,001$), тазовими ($|r| = -0,32$, $p = 0,001$), психічними порушеннями ($|r| = -0,27$, $p = 0,001$), цитозом в СМР ($|r| = 0,29$, $p = 0,001$), протеїнорахією ($|r| = 0,33$, $p = 0,001$), накопиченням патологічними вогнищами контрасту, за даними МРТ головного мозку ($|r| = 0,28$, $p = 0,001$), наявністю процесу злипання між оболонками головного мозку ($|r| = 0,26$, $p = 0,001$), атрофією речовини головного мозку ($|r| = 0,31$, $p = 0,001$), застосуванням в лікуванні інтратекальної терапії дексаметазоном ($|r| = 0,36$, $p = 0,01$), дискретного плазмаферезу ($|r| = 0,33$, $p = 0,001$), антифунгальних препаратів ($|r| = 0,25$, $p = 0,001$).

У пацієнтів з коровою інфекцією встановлені помірні і сильні кореляції ефекту терапії з нозологічною формою хвороби ($|r| = 0,45$, $p = 0,02$), схемою терапії ($|r| = 0,54$, $p = 0,006$), віком пацієнтів ($|r| = 0,50$, $p = 0,012$), застосуванням до госпіталізації у ВІТ ІЕІХ ГКС ($|r| = -0,52$, $p = 0,03$), тривалості до надходження у ВІТ лихоманки ($|r| = 0,59$, $p = 0,002$), локалізації лімфаденопатії ($|r| = -0,55$, $p = 0,02$), невралгії ($|r| = -0,41$, $p = 0,004$), клінічної форми рухових порушень ($|r| = -0,79$, $p = 0,001$), наявності фокальних епінападів ($|r| = -0,42$, $p = 0,037$), характеру психічних порушень ($|r| = -0,74$, $p = 0,005$), проведення інтратекальної терапії дексаметазоном ($|r| = -0,66$, $p = 0,003$), тривалості противірусної терапії ($|r| = 0,92$, $p = 0,004$),

проведення дискретного плазмаферезу ($|r| = -0,75$, $p = 0,005$), призначенням антибактеріальної терапії ($|r| = 0,66$, $p = 0,003$), ГКС ($|r| = 0,92$, $p = 0,001$), призначенням внутрішньовенних імуноглобулінів ($|r| = 0,75$, $p = 0,005$), тривалості стаціонарного лікування ($|r| = 0,74$, $p = 0,006$),

У пацієнтів з ЗЗНС краснушною етіологією виявлено кореляції терапевтичної ефективності зі схемою терапії ($|r| = 0,67$, $p = 0,02$), статтю ($|r| = 0,67$, $p = 0,02$), застосуванням до госпіталізації у ВІТ ІЕІХ ГКС ($|r| = 0,77$, $p = 0,014$), локалізацією лімфаденопатії ($|r| = -0,69$, $p = 0,03$), характер патології зору ($|r| = -0,69$, $p = 0,03$), клінічною формою рухових порушень ($|r| = 0,80$, $p = 0,009$), розвитком атаксії мозочка ($|r| = -0,71$, $p = 0,014$), психічних порушень ($|r| = -0,68$, $p = 0,02$), застосуванням в терапії дискретного плазмаферезу ($|r| = 0,81$, $p = 0,002$), інтратекальної терапії дексаметазоном ($|r| = 0,75$, $p = 0,02$), противірусних препаратів ($|r| = 0,74$, $p = 0,02$), дозою ГКС ($|r| = 0,76$, $p = 0,01$).

При аналізі результатів загальноклінічних, біохімічних, гемостазіологічних досліджень крові в двох групах, відхилень лабораторних показників від віково-статевої норми не спостерігалось. Однак, виявлені статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності коливань показників між групами у процесі терапії. Так, в IV і IVa групах спостерігалось зниження вмісту фібриногену в сироватці, продуктів деградації фібрину і нормалізація фібринолітичної активності крові, що свідчило про відновлення антикоагулянтних і антиагрегаційних властивостей крові.

По закінченню курсу терапії статистично значущі відмінності між групами були виявлені не тільки в гемостазіологічних, але й загальноклінічних показниках крові. Так, у групах порівняння (I і Ia) в загальноклінічних показниках крові визначена тенденція ($p > 0,05$) зниження рівня гемоглобіну ($Me = 120,0$; $LQ = 110,0$; $UQ = 134,0$ г/л), що, ймовірно, є наслідком токсичного впливу нуклеозидних противірусних препаратів на систему кровотворення. Крім того, в основних групах виявлено збереження в процесі терапії стабільного рівня тромбоцитів, лімфоцитів, моноцитів і ШОЕ ($p < 0,05$), тоді як у групі порівняння спостерігалась тенденція до зниження зазначених показників. По закінченню курсу терапії в гемостазіологічних показниках крові пацієнтів III, IIIa, IV, IVa

груп, на відміну від групи порівняння, зберігалася тенденція ($p < 0,05$) до нормалізації фібринолітичної активності плазми, зменшення вмісту фібриногену, продуктів паракоагуляції (розчинного фібрину), що можна розцінювати як прояви корекції третьої фази плазмового гемостазу, фібринолітичної системи крові та відновлення кровотоку в мікроциркуляторному руслі. У групі порівняння, навпаки, зберігається стабільно підвищений рівень фібриногену, продуктів паракоагуляції на тлі тенденції до зниження часу рекальцифікації плазми (на 15%), скорочення часу згортання крові, що свідчить про збереження схильності крові до гіперкоагуляції і до фібриноутворення, з можливим порушенням кровотоку в мікроциркуляторному руслі.

Дані особливі риси в гемостазіологічних і загальноклінічних показниках крові III, IIIa, IV, IVa можна розцінювати як доказ дезінтоксикаційної, реокоригуючої і захисної дії ПФ на систему кровотворення та гемостазу, що терапевтично є необхідним для пацієнтів з вірусною інфекцією.

У загальноклінічних дослідженнях сечі, проведених у групах в динаміці, статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) показників від норми не виявлено.

У додатках Л і М представлена динаміка змін імунологічних показників у пацієнтів з маркерами моно- і мікст-інфекції при різних схемах терапії.

Як показано у додатках Л та М, у пацієнтів I і Ia груп достовірних змін в імунологічних показниках на тлі терапії не спостерігалось. Зберігалася недостатність функціональної активності нейтрофілів, мононуклеарів, підвищення сенсibiliзації нейтрофілів до нейроспецифічних білків. У II і IIa групах до закінчення терапії відзначено достовірне підвищення рівня CD3-CD19+ (на 52,38%, $p=0,02$ і 46,80%, $p=0,03$ відповідно), адгезивної активності нейтрофілів (на 48,79%, $p=0,04$ на 47,02%, $p=0,02$, відповідно). У III і IIIa на тлі поєднаної противірусної та еферентної терапії спостерігалися значніші позитивні зміни: підвищення кількості CD3-CD19+ (на 80,95% і 20,83%, відповідно від вихідного рівня, $p=0,04$), спонтанної (на 57,20%) і антитілозалежної

цитотоксичності мононуклеарів (на 51,30% і 25,62%, відповідно), спонтанної (на 48,48% і 23,25%) та індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів (на 34,55% і 25,29%, відповідно), адгезивної активності нейтрофілів (на 44,30% і 48,85%, відповідно), зниження рівня ЦК (на 23,00% і на 36,00%, відповідно), рівня сенсibiliзації фагоцитів до ОБМ (на 66,07%), NSE (на 60,92% відповідно), зниження рівня аутоантитіл до ЗАМ (на 33,80%), ОсБМ (на 39,81%), NSE (на 47,67 %).

Найбільш виражені і значимі зміни в імунологічних показниках пацієнтів в IV і IVa груп. Так, зафіксовано достовірне підвищення загального рівня лімфоцитів (на 36,57% і 50,58%) від вихідного рівня, абсолютного числа CD3-CD19+ (на 85,71% і 47,82%), CD3-CD16+ CD56+ (на 72,97 % і 82,85%), спонтанної (50,78% і 56,64%) і антітелозалежної цитотоксичності мононуклеарів (52,51% і 39,83%), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (на 52,51%), індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів (48,84% і 29,52%) і адгезивної активності нейтрофілів (58,62% і 62,52%), зниження рівня ЦК (на 31,81% і 38,46%), підвищення фагоцитарного індексу (на 53,37% і 50,23%), зниження сенсibiliзації нейтрофілів до NSE (на 30,24% і 57,24%), рівня антитіл до нейроспецифічних білків на 30-40% від вихідного рівня, що свідчило про відновлення функціональної активності клітинної ланки імунітету і послабленні нейроаутоімунних реакцій.

Таким чином, на підставі проведеного аналізу можна зробити висновок, що для пацієнтів з маркерами вірусної МоІ і МІ найбільш терапевтично ефективною є схема комплексного застосування ЕТП, ІГД і ДПФ. Стабільна позитивна клінічна динаміка на тлі даної терапії розвивається з $M_e=6,42$ і $M_e=6,73$ дня, у той час як в групах порівняння на $M_e=9,94$ і $M_e=10,89$ дні лікування ($p=0,001$). У цих групах визначена і достовірно менша частота залишкових явищ, особливо щодо психопатологічного синдрому, лихоманки, лімфаденопатії, епілептиформного синдрому. Хороший терапевтичний ефект в групах з комплексною терапією реєструвався в 65,99% і 61,97% випадків, що у 2 рази частіше, ніж у групі порівняння ($p=0,002$). По закінченню курсу лікування у

пацієнтів зазначених груп спостерігається корекція імунологічних порушень: підвищення абсолютного числа CD3-CD19+, CD3+CD16+CD56+, цитотоксичності мононуклеарів, фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження рівня ЦІК (більш ніж на 30%), підвищення фагоцитарного індексу (більш ніж на 50%), зниження сенсibiliзації нейтрофілів до NSE. Зазначена позитивна клінічна і лабораторна динаміка спостерігалася у пацієнтів як з маркерами МоІ, так і МІ, це дозволяє вважати дану схему терапії найбільш універсальною.

8.2 Динаміка зміни рівня цитокінів в спинномозковій рідині на тлі інтратекального введення дексаметазону.

Інтратекально введення дексаметазону (розчин для ін'єкцій КРКА 4 мг/мл) з терапевтичною метою було виконано 317 (60,50%) пацієнтам з маркерами моноінфекції і 115 (52,75%) – з маркерами мікст-інфекції. Доза дексаметазону – Me = 8 мг (від 4 мг до 12 мг), курс складався зазвичай з Me = 5 введень (від 1 до 7 введень), з інтервалом 2-3 дні. Дані пацієнти увійшли до груп II, III, IV і IVa. Слід зазначити, що у жодного пацієнта не було небажаних реакцій на препарат (як у момент введення, так і протягом наступних 2-3 днів). Частота розвитку постпункційного синдрому в досліджуваних групах достовірно не відрізнялася від групи хворих, яким дексаметазон інтратекально не вводився.

Вивчення впливу дексаметазону при інтратекальному введенні на рівень цитокінів у СМР було проведено у 17 пацієнтів з АЕ і 13 з РЕМ, у яких досліджували рівень даних сполук при надходженні (див. табл. 7.2., 7.3., 7.4., 7.5.) і через 2-3 дні після маніпуляції. Групу порівняння склали пацієнти (13 з АЕ і 7 з РЕМ), яким також було проведено дослідження рівня цитокінів у СМР в динаміці, але ІТД не вводився. Повторна люмбальна пункція і забір СМР для контрольного дослідження у цій групі був проведений також через 2-3 дні після першого забору матеріалу. Представлені групи статистично

значимо не відрізнялися за наявністю пацієнтів з маркерами моно- і мікст-інфекції.

У додатку *H* представлений порівняльний аналіз динаміки цитокінів у СМР при ІТД у пацієнтів з АЕ. У таблиці показано, що у пацієнтів групи порівняння при повторному дослідженні не спостерігалися статистично значущі зміни у вмісті цитокінів у СМР. Зберігалися підвищеними рівні прозапальних цитокінів, переважно ФНО- α (у 26 разів вище від норми, $p < 0,01$), ІЛ-6 (у 12,8 разів вище від норми, $p < 0,01$) (рис. 8.2).

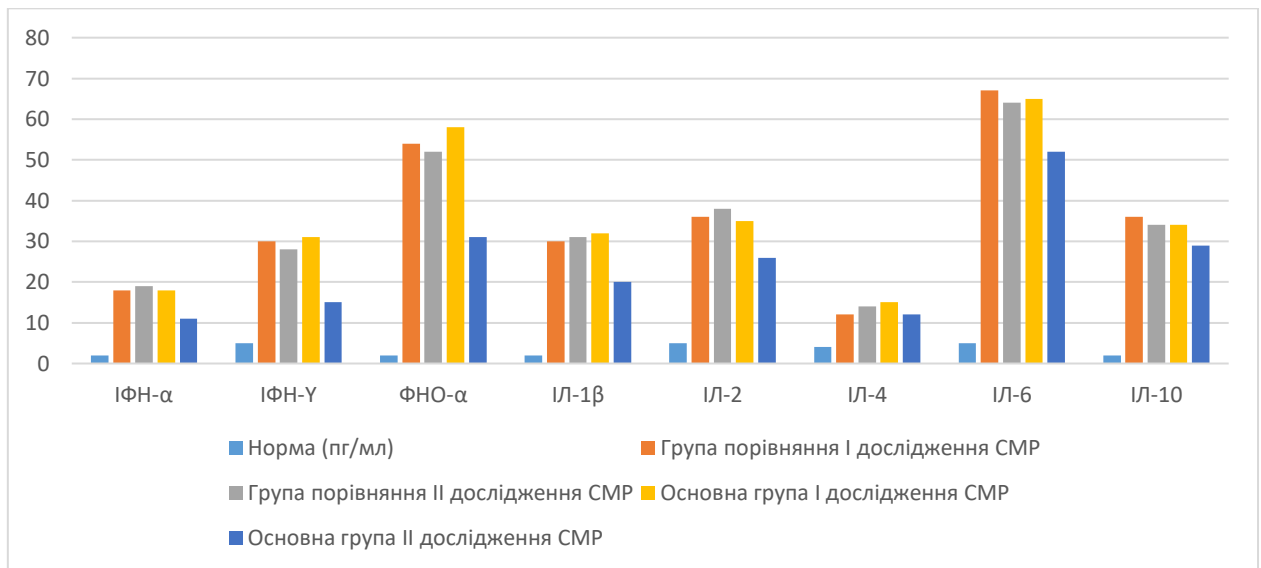


Рис. 8.2 Динаміка рівнів цитокінів у СМР після однократного інтратекального введення дексаметазону у пацієнтів з АЕ (Ме, пг/мл).

В основній групі пацієнтів з АЕ після першого ІТД спостерігається достовірне зниження рівня ІФН- α (на 38,88% від вихідного рівня), ІФН- γ (на 51,61% від вихідного рівня), ФНО- α (на 46,55% від вихідного рівня), ІЛ-1 β (на 37,50% від вихідного рівня), ІЛ-2 (на 25,71% від вихідного рівня), ІЛ-6 (на 20,00% від вихідного рівня). Рівні ІЛ-4 і ІЛ-10 істотно не змінювалися. Як показано, після першого введення дексаметазону помітне більш значне зниження і реакція з боку прозапальних цитокінів ІФН- γ , ФНО- α , ІФН- α , ІЛ-1 β .

Меншою мірою знижені ІЛ-2 та ІЛ-6. Подібна локальна вибіркова реакція пригнічення, ймовірно, пов'язана з точкою дії дексаметазону: переважного на Th1 клітини імунної системи.

У додатку О представлений порівняльний аналіз динаміки цитокінів у СМР після однократного ІТД у пацієнтів з РЕМ. Як показано в таблиці, у пацієнтів групи порівняння, яким не проводилася ІТД, достовірної різниці у змісті інтерферонів та цитокінів між двома лумбальними пункціями не спостерігалось ($p > 0,05$). Навпаки, зберігалися підвищеними рівні прозапальних цитокінів, переважно ІФН- γ (в 11,5 разів вище від норми, $p < 0,01$), ФНП- α (в 40,5 разів вище від норми, $p < 0,01$), ІЛ-1 β (в 22,5 разів вище від норми, $p < 0,01$), ІЛ-6 (в 21,6 разів вище від норми). У пацієнтів основної групи після ІТД відзначено достовірне зниження окремих прозапальних цитокінів ІФН- α (на 33,3% від вихідного рівня), ІФН- γ (на 31,35% від вихідного рівня), ФНП- α (на 48,14 % від вихідного рівня), ІЛ-1 β (на 40,00% від вихідного рівня), ІЛ-2 (на 31,03% від вихідного рівня), ІЛ-6 (на 26,35% від вихідного рівня) (рис. 8.3).

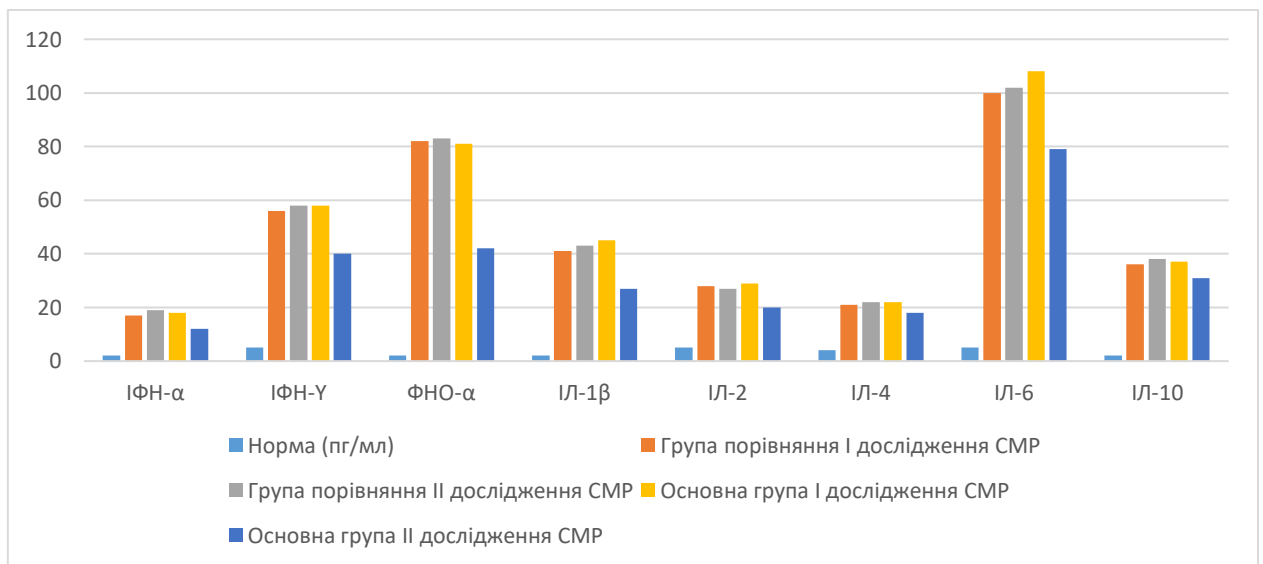


Рис. 8.3 Динаміка рівнів цитокінів у СМР після однократного інтратекального введення дексаметазону у пацієнтів з РЕМ (Ме, пг/мл).

При порівнянні спектра цитокінів, з боку яких виявлена реакція-відповідь після введення дексаметазону, у пацієнтів з АЕ і РЕМ визначені подібні тенденції ($p > 0,05$). Зафіксовано значне зниження у СМР прозапальних цитокінів ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β (більш ніж на 30% порівняно з вихідним рівнем, $p < 0,05$).

Але при детальному аналізі з'ясовано, що, незважаючи на позитивну реакцію після першого введення, рівень прозапальних цитокінів у СМР

зберігався підвищеним, більшою мірою у пацієнтів з РЕМ. Так, у пацієнтів з АЕ при повторному дослідженні СМР ІФН- γ перевищував норму в 3 рази ($p < 0,05$), ФНП- α – в 15 разів ($p < 0,01$), ІЛ-1 β – в 10 разів ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 10,4 рази ($p < 0,01$), ІЛ-2 – в 5,2 раз ($p < 0,05$), в той час як у хворих з РЕМ: ІФН - γ перевищував норму у 8 разів ($p < 0,01$), ФНП- α – в 21 разів ($p < 0,01$), ІЛ-1 β – в 13,5 раз ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 15,8 раз ($p < 0,01$), ІЛ-2 – в 4 рази ($p < 0,05$).

Паралельно було проведено аналіз вмісту білка у СМР пацієнтів досліджуваних група. Так, в групі пацієнтів з АЕ рівень білка при первинному дослідженні становив $Me = 0,33$ г/л ($LQ = 0,16$ г /л, $UQ = 0,66$ г/л). Після першого ІТД у 70,59% пацієнтів рівень білка знижувався до $Me = 0,24$ г/л, ($LQ = 0,16$ г/л, $UQ = 0,33$ г/л). У пацієнтів з РЕМ відповідно, первинний рівень білка становив $Me = 0,66$ г/л ($LQ = 0,33$ г л, $UQ = 0,99$ г/л). Після першого введення препарату у 69,23% хворих відбулося зниження даного показника до $Me = 0,33$ г /л ($LQ = 0,24$ г /л, $UQ = 0,66$ г /л), що може опосередковано свідчити про корекцію локальних запальних, деструктивних реакцій і стабілізацію ГЕБ.

Представлені дані свідчать, з одного боку, про ефективність ІТД для корекції локальних запальних реакцій, стабілізації ГЕБ за рахунок пригнічення надлишкового синтезу прозапальних цитокінів, з іншого боку, свідчать про необхідність повторних введень препарату з метою досягнення нормальних показників даних сполук у СМР. Найбільш виражену позитивну динаміку в цитокіновому профілі доречно очікувати у пацієнтів з АЕ, де основною складовою патогенезу є запалення і більшою мірою задіяна Th1 ланка імунної системи. Пацієнтам цієї групи може знадобитися від 1 до 3 ІТД для досягнення нормального вмісту цитокінів.

Пацієнти з РЕМ, у яких в патогенезі захворювання домінують аутоімунні процеси, порушена проникність ГЕБ і виявлені найбільш істотні та стійкі зміни у вмісті цитокінів у СМР, для корекції цитокінового профілю можуть потребувати від 3 до 5 введень дексаметазону. За необхідності ІТД (у тяжких випадках, гострому РЕМ, явищах ННГМ) може бути доповненням системної

гормональної терапії та підсилювати її дію. Але в основному цей спосіб введення слід розглядати як самостійний метод локальної терапії, він ефективний, безпечний, дозволяє уникнути небажаних наслідків, особливо у пацієнтів, де системне введення глюкокортикостероїдів протипоказано або має обмеження.

Таким чином, ІТД у пацієнтів з АЕ, РЕМ, з маркерами МоІ і МІ патогенетично обґрунтовано і дозволяє знизити рівні прозапальних цитокінів ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β (більш ніж на 30% порівняно з вихідним рівнем, $p < 0,05$). Представлені дані свідчать, з одного боку, про ефективність ІТД для корекції локальних запальних реакцій, стабілізації ГЕБ за рахунок придушення надлишкового синтезу прозапальних цитокінів, з іншого боку, визначають необхідність повторних введень препарату з метою досягнення нормальних показників даних сполук в СМР.

8.3 Порівняльний аналіз клінічної ефективності комплексної терапії бактеріальної та вірусно-бактеріальної інфекції

Серед обстежених було 97 (8,08%) пацієнтів з бактеріальною інфекцією (25 (25,77%) – з різними клінічними формами ТБ; 37 (38,14%) – з бактеріальними МЕ неспецифічної етіології, 35 (36,08%) – з бореліозом). Серед зазначених хворих у 59 (60,82%) зареєстрована була бактеріальна моноінфекція, у 38 (39,18%) – в асоціації з ГВ. За типом інфекції пацієнти були розподілені на групи.

У цих хворих досліджувались ефективність та особливості комплексної терапії (ЕТП з ІТД та ДПФ) в залежності від етіології та типу інфекції (МоІ та МІ). Для цього хворі з Бк МоІ (59 осіб) були розподілені на наступні групи: (І група – 16 (27,12%) пацієнтів з ТБ; ІІ група – 20 (33,90%) з Бк МЕ неспецифічної етіології; ІІІ група – 23 (38,98%) з Бр. Пацієнти з маркерами вірусно-бактеріальними МІ (38 осіб) були розподілені на наступні групи: Іа група – 9 (23,68%) пацієнтів з маркерами ГВТБ; Іа група – 17 (44,74%) з ГВБк МЕ неспецифічної етіології; ІІа група – 12 (31,58%) з маркерами ГВБр.

З огляду на те, що більшість (89,69%) пацієнтів надходили до ВІТ ІЕІХ в зв'язку з неефективністю раніше проведеної (на 1-2 етапі) їм стандартної етіотропної терапії, важким несприятливим перебігом захворювання, розвитком загрозливих для життя ускладнень, усім хворим призначили комплексну терапію з метою попередження подальшого прогресування хвороби та інвалідизації, та можливим летальним кінцем.

Лікування полягало у поєднанні системної антибактеріальної терапії з урахуванням етіології процесу, інтратекального введення антибактеріальних препаратів, дексаметазону в спеціально розроблених дозах, лікворокорекції і проведенні ДПФ (від 5 до 10 сеансів).

Антибактеріальні препарати призначали з урахуванням етіології процесу, чутливості патогенів. Найчастіше призначали комбінації препаратів різних фармакологічних груп у стандартних терапевтичних дозах (цефалоспорини+фторхінолони; цефалоспорини+метронідазол; цефалоспорини +фторхінолони +метронідазол; меронем +фторхінолони).

Пацієнтам зі встановленим туберкульозом призначали комбіновану терапію 4-5 специфічними препаратами, згідно з чинними протоколами (Наказ МОЗ №384 і №385 от09.06.2006 і №600 від 22.10.2008, №684 від 18.08.2010).

Тривалість одного курсу антибактеріальної терапії в групах залежала від етіології процесу: у пацієнтів з неспецифічною бактеріальною інфекцією вона становила $Me=21,5$ день, при туберкульозі – $Me=240$ днів і більше; бореліозі – $Me=28,5$ днів. Кількість курсів становила $Me=1$ ($LQ=1$; $UQ=2$), максимальне число – 4.

Усім пацієнтам паралельно були призначені флуконазол у дозі $Me=200$ мг, дексаметазон в дозі $Me=8$ ($LQ=4$; $UQ=24$ мг), тривалістю $Me=4,5$ дня ($LQ=3$ дні; $UQ=8$ днів).

У випадках МІ (герпесвірусно-бактеріальної) поряд з антибактеріальними призначали нуклеозидні противірусні препарати залежно від типу вірусу, фінансових можливостей пацієнта: ацикловір

(«Зовіракс», «Медовір», «Герпевір») вводили внутрішньовенно крапельно із розрахунку 15-20 мг/кг маси тіла пацієнта протягом 10-14 днів, ганцикловір («Цимевен») – 10 мг/кг маси 10-14 днів. Застосовувався також валцикловір («Валтрекс») із розрахунку 10-15 мг/кг маси пацієнта протягом 10-14 днів.

Лікворокоригуючі процедури проводили з метою адекватної корекції ГГС за наступною схемою:

– при ініціальному рівні тиску СМР до 350 мм.вод.ст. проводили люмбальну пункцію через день до моменту нормалізації показників (<200 мм.вод.ст.);

– при ініціальному рівні тиску СМР вище від 350 мм.вод.ст. – проводили щоденні люмбальні пункції, при неефективності проведеної терапії після 3 процедури встановлювався зовнішній люмбальний дренаж (на 7-10 днів);

– при ініціальному рівні тиску СМР вище від 600 мм.вод.ст. проводили щоденні люмбальні пункції. При неефективності проведеної терапії після 2 маніпуляції встановлювався зовнішній люмбальний дренаж (на 7-10 днів).

У пацієнтів з ГГС під час люмбальної пункції здійснювали повільне дробове видалення певного обсягу ліквору (залежно від ініціального тиску), із розрахунку 10 мл на кожні 100 мм.вод. ст. перевищення тиску від верхньої межі норми (200 мм.вод.ст.).

Поряд з лікворокоригуючими маніпуляціями пацієнтам з маркерами Бк і ГВБк МЕ проводили додаткову санацію СМР фізіологічним розчином (від 1 до 5 сеансів), за спеціально розробленою методикою [20]. У період проведення ЛП (на рівні L_{III-IV}) після забору матеріалу для дослідження (2-5 мл), і корекції тиску до безпечного рівня, інтратекально повільно вводився теплий (37,5-38,0С) фізіологічний розчин в обсязі 10-20 мл, в подальшому з виведенням даного обсягу суміші ліквору і фізіологічного розчину шляхом самопливу. За одну процедуру проводили до 10-15 таких маніпуляцій (загальний обсяг використовуваного фізіологічного розчину при цьому становив 100-150 мл). Дана процедура проводилася під

контролем рівня ЧСС, сатурації крові, шляхом безпосереднього моніторингу за допомогою пульсоксиметра.

Етіотропна терапія в усіх випадках проводилась при адекватній дезінтоксикацій інфузійної терапії (з розрахунку 15-20 мл/кг/добу).

У табл. 8.3 представлені препарати для інтратекального введення (доза, кратність) у досліджуваних групах пацієнтів.

Таблиця 8.3

Дози, кратність інтратекального введення препаратів пацієнтам із бактеріальними інфекціями

Препарат, разова доза, кратність введення	Етіологія процесу		
	ТБ, ГВТБ	Бк, ГВБк	Бр, ГВБр
Меронем (Meropenem), 100-200 мг, 5-7 введень	+	+	+
Кліндамицин (Clindamycin) 150 мг, 5-7 введень	-	+	-
Левофлоксацин (Levofloxacin) 15 мг, 5-7 введень	+	+	-
Цефтриаксон (Ceftriaxone) 100 мг, 5-7 введень	-	+	-
Амикацин (Amikacin) 50 мг, 5-7 введень	+	+	-
Дексаметазон (Dexamethasone) розчин для ін'єкцій КРКА, 8 мг, 5-7 введень	+	+	+

Детальний опис фармакокінетики та безпеки антибактеріальної інтратекальної терапії представлено в дисертаційній роботі на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук Борщова С. П. «Диференціальна діагностика і комплексна інтенсивна терапія хворих з менінгоенцефалітом з використанням інтратекальних методів (клініко-експериментальне дослідження)», 2017. 14.01.13- інфекційні хвороби, 14-01-30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

У процесі проведення комплексної терапії були виявлені особливості регресу патологічних симптомів, її ефективності у різних категорій пацієнтів залежно від етіології ($\chi^2=56,4$, $df=6$, $p=0,001$) і типу інфекції (MoI, MI) ($\chi^2=48,7$, $df=6$, $p=0,001$).

У додатку II представлені терміни початку стійкої позитивної клінічної динаміки за окремими синдромами і симптомами у пацієнтів з бактеріальною моноінфекцією (59 осіб) (I група – 16 (27,12%) пацієнтів з ТБ; II група – 20 (33,90%) пацієнтів з бактеріальними МЕ неспецифічної етіології; III група – 23 (38,98%) пацієнта з Бр).

На тлі проведеної терапії динаміка з боку основних синдромів була у більшості (89,69%) пацієнтів, але швидкість досягнення ($\chi^2=31,2$, $df=6$, $p=0,001$) і характер терапевтичного ефекту ($\chi^2=25,1$, $df=6$, $p=0,001$) у групах достовірно відрізнялися.

Раніше, порівняно з I, III групами, регрес патологічних синдромів зареєстрований був у пацієнтів II (Бк МЕ) групи – на Ме=5 день лікування ($p=0,001$). У пацієнтів з ТБ і Бр пізніше: на Ме=9 і Ме=8 день лікування, відповідно.

У пацієнтів з БкМЕ на тлі комплексної терапії спочатку зменшувалися або повністю регресували прояви інтоксикаційного синдрому: астеничний синдром (на Ме=6 день), лихоманка (на Ме=4 день), міалгії (на Ме=4 день), диспепсичний синдром (на Ме=5 день), гемодинамічні порушення (на Ме=5 день), лімфаденопатія (на Ме=6 день) ($p=0,001$). Уже після перших процедур інтратекальної терапії, санації ліквору фізіологічним розчином зникали явища ННГМ, підвищувався рівень свідомості на 1-2 бали за ШКГ, зменшувалася лихоманка, гіпоталамічний синдром.

Трохи пізніше регресували й інші патологічні синдроми: ліквородинамічні (на Ме=4 день), тазові (на Ме=4 день), бульбарні (на Ме=5 день), рухові (Ме=6 день), чутливі (на Ме=6 день) порушення. Найповільніше зникали явища вегетативної дисфункції (Ме=7 день) психопатологічні (Ме=7 день) і когнітивні порушення (Ме=8 день) ($p=0,001$).

На тлі терапії початок санації СМР (зниження рівня цитозу, білка) у пацієнтів II (Бк) групи спостерігалось на Me=3 день (після першої процедури інтратекальної терапії), а повна санація у 65,00% на Me=14 день лікування (у 20,00% в більш пізні терміни, у 15,00% прижиттєво ліквор не санували).

За результатами дослідження СМР, у пацієнтів з БкМЕ: при надходженні ліквор 100%, каламутний, цитоз становив Me=1335 кл/мкл, нейтрофільного характеру, тиск Me=196 мм.вод.ст., білок Me=1,6 г/л, глюкоза Me=3,2 ммоль/л, осадові проби Н. Апфельта ++, реакція Панді +++;

– на 3-4 день терапії в 75,00% проб ліквор був каламутний, цитоз Me=675 кл/мкл, нейтрофільного характеру, тиск Me=172 мм.вод.ст, білок Me=0,99 г/л, глюкоза Me=3,4 ммоль/л, реакція Н. Апфельта ++, реакція Панді +++;

– на 9-10 день терапії у 35,00% проб ліквор був слабо мутний, цитоз Me=203 кл/мкл, лімфоцитарного характеру, тиск 157 мм.вод.ст., глюкоза 2,9 ммоль/л, реакція Н. Апфельта +, реакція Панді ++;

– 14-18 день терапії цитоз Me=36 кл/мкл., лімфоцитарного характеру, білок Me=0,66 г/л, тиск 153 мм.вод.ст., глюкоза 3,0 ммоль/л, реакція Н. Апфельта +, реакція Панді +.

У пацієнтів з ТБ зниження рівня лихоманки, появи періодів апірексії спостерігалось на Me=5 день лікування. Найбільш значимий і швидкий терапевтичний ефект (підвищення рівня свідомості на 1-2 бали за ШКГ) спостерігався при проведенні лікворокоригуючих маніпуляцій, інтратекальної терапії антибактеріальними препаратами з десаметазоном. Одразу після проведення перших процедури на 30-40% регресували явища загальмовозкового, цефалгічного синдромів, психопатологічна симптоматика, стабілізувалася гемодинаміка. Вогнищеві патологічні синдроми були стійкішими порівняно з II і III групами і регресували більшою мірою на 8-10 день терапії ($p=0,001$). Довше за все у пацієнтів з ТБ МЕ тривають явища загальмовозкового (на Me=13 день) і лікворогіпертензійного (Me=13 день) синдромів, вегетативної дисфункції (на Me=13 день) ($p=0,001$),

лімфаденопатії (Me=12 днів), що було обумовлено особливостями патогенезу туберкульозу нервової системи і вимагало проведення лікворокоригуючих процедур за описаною раніше схемою.

У I (ТБ) групі зниження рівня цитозу, білка, підвищення рівня глюкози у СМР спостерігалось на Me=5 день (1-2 процедура інтратекальної терапії), а повна санація у 62,50% Me=29 день комплексної терапії (у 31,25% в більш пізні терміни, у 6,25% – прижиттєво ліквор несанований).

За результатами дослідження СМР, у пацієнтів з ТБМЕ: при надходженні ліквор 100%, каламутний Me=118 клітин/мкл, лімфоцитарного характеру Me=70%, білок Me=0,90 г/л., глюкоза 1,7 ммоль/л, тиск Me=380 мм.вод.ст. (LQ=290 мм.вод.ст., UQ=490 мм.вод.ст), реакція Панді +++, Н. Аппельта +++;

– на 3-4 день терапії у 85,00% проб ліквор був слабо мутний, цитоз Me=89 кл/мкл, нейтрофільного характеру, тиск Me=280 мм.вод.ст, білок Me=0,76 г/л, глюкоза me=1,9 ммоль/л, реакція Н. Аппельта ++, реакція Панді +++;

– на 15-19 день терапії цитоз Me=74 кл/мкл, лімфоцитарного характеру, тиск Me=230 мм.вод.ст., білок Me=0,69 г\л, глюкоза Me=2,1 ммоль/л, реакція Н. Аппельта +, реакція Панді ++;

– 28-30 день терапії цитоз Me=32 кл \ мкл., лімфоцитарного характеру, білок Me=0,49 г \ л, тиск Me=200 мм.вод.ст., глюкоза Me=2,4 ммоль/л, реакція Н. Аппельта +, реакція Панді +.

У пацієнтів III групи клінічна динаміка за своїй етапністю була схожою з II. Першими також регресували лихоманка (на Me=5 день), астеничний, загально мозковий синдром (Me=7 день), але рухові, чутливі, бульбарні порушення, вегетативна дисфункція зберігалися достовірно більш тривалий час (7-8 днів) (p=0,001). Найдовше утримувалися невралгії (Me=25 днів, p=0,0002) у пацієнтів з ЕМПР.

Тривалість перебування у стаціонарі пацієнтів II, III груп достовірно не відрізнялася ($Me=22$ і $Me=24$ дня, відповідно), тоді як у I групі – була удвічі більшою ($Me=52$ дня), $p=0,001$.

У додатку P представлені терміни початку стійкої позитивної динаміки за окремими синдромами і симптомами у 38 пацієнтів з маркерами вірусно-бактеріальної МІ (Ia група – 9 (23,68%) пацієнтів з маркерами ГВТБ; IIa група – 17 (44,74%) пацієнтів з ГВБк МЕ неспецифічної етіології; IIIa група – 12 (31,58%) пацієнтів з ГВБр).

В додатку P показано, що у хворих з маркери МІ зберігалися ті ж тенденції щодо етапності регресу патологічних синдромів, що і при МоІ, але терміни за деякими показниками були достовірно тривалішими.

Так, у досліджуваних групах раніше за інші визначена позитивна динаміка з боку лихоманки: зниження її рівня, поява періодів апірексії ($Me=5-6$ день, $p=0,12$). У IIa групі також достовірно швидше, порівняно з Ia, IIIa групами, спостерігалось купірування основних патологічних вогнищевих синдромів: бульбарні, рухові, чутливі порушення ($Me=7$ день). Найбільш тривало при цьому утримувався психопатологічний синдром, когнітивні порушення і вегетативна дисфункція ($Me=10-11$ день). У той час, як у пацієнтів з маркерами МоІ дані синдроми регресували з 7-8 дня терапії ($p=0,01$).

У пацієнтів із маркерами вірусно-бактеріальної МІ IIa (ГВБк) групи початок санації СМР було зареєстровано на $Me=4$ день, а повна санація у 58,82% на $Me=15$ день лікування ($p > 0,05$) (у 23,53 % в більш пізні терміни, у 17,65% – прижиттєво ліквор несанований).

У пацієнтів Ia групи при ГВТБ МІ зміна характеру лихоманки або нормалізація температури тіла спостерігалися з $Me=6$ дня терапії, у той час як регрес основних вогнищевих синдромів спостерігався пізніше (на $Me=10-13$ день), порівняно з IIa і IIIa групами ($p=0,001$). Загально мозковий і лікворогіпертензійний синдроми стабільно зменшувалися з $Me=13$ дня терапії, тоді як у пацієнтів з МоІ (ТБ) – починаючи з 10 дня лікування

($p=0,01$). Достовірна різниця у збереженні патологічної симптоматики між групами з моно- і ТБ мікст-інфекцією визначено щодо психопатологічного синдрому і когнітивних порушень ($Me=16$ днів, $Me=14$ днів, відповідно). При МІ психо-емоційні, афективно-вольові порушення у пацієнтів зберігалися достовірно довше ($Me=16,0$, $p=0,001$) (додатк Р).

У хворих Іа (ГВТБ) групи, початок санації ліквору відбувся на $Me=14$ ($p > 0,05$) терапії та у 44,44% на $Me=46$ день лікування спостерігалася санація СМР ($p < 0,01$) (у 22,22% – в більш пізні терміни, у 33,33% ліквор прижиттєво несанований).

У пацієнтів Іа і Іаа груп, так само, як і в І і ІІ була відзначена чітка залежність швидкості досягнення терапевтичного ефекту з проведеною лікворокоригуючою та інтратекальною антибактеріальною терапією (підвищення рівня свідомості, блокування ННГМ, загальмовкового, цефалгічного синдромів, нормалізація лікворного тиску).

У пацієнтів ІІаа групи (ГВБр) зменшення інтоксикаційного синдрому, нормалізація температури тіла спостерігалися з $Me=6$ дня терапії. Трохи пізніше регресували рухові, чуттєві, бульбарні порушення ($Me=8-10$ день), вегетативна дисфункція ($Me=12$ день). Довше за все утримувалися невралгії (до $Me=29$ днів). Збереження психо-патологічної симптоматики і невралгій у групі з мікст-інфекцією (ІІаа) було достовірно довше порівняно з групою із моноінфекцією Бр (ІІ) ($p=0,001$).

Динаміка об'єктивної неврологічної симптоматики в аналізованих групах з бактеріальною інфекцією, як і в групах з вірусною, була стадійною і виявлялася шляхом нормалізації рухових, сенсорних, мозочкових порушень, симптомів вегетативної лабільності.

Для об'єктивної всебічної оцінки клінічної ефективності комплексної терапії у досліджуваних групах ми провели додатково аналіз частоти залишкових явищ у пацієнтів з маркерами МоІ і МІ.

У додатку С представлена частота реєстрації залишкових явищ у пацієнтів з бактеріальною МоІ на момент виписки зі стаціонару. Як показано

в таблиці, між групами є достовірна різниця лише у частоті реєстрації таких залишкових явищ як: цефалгія ($\chi^2=29,2$, $df=7$, $p=0,01$), психопатологічний синдром ($\chi^2=26,9$, $df=7$, $p=0,02$), вегетативна дисфункція ($\chi^2=35,8$, $df=7$, $p=0,02$), невралгій ($\chi^2=31,2$, $df=7$, $p=0,03$). Більш значні відмінності реєструвалися між I і II групами.

Стійкий цефалгічний синдром і вегетативна дисфункція частіше при виписці реєструвалася у пацієнтів I (ТБ) групи (у 68,75% і 75,00% випадків, відповідно), тоді як у II групі (Бк) головний біль періодично відзначався тільки у 20,00%, а вегетативні пароксизми – у 40,00% хворих ($p=0,011$).

Різноманітна психопатологічна симптоматика, найчастіше (39,13%) у вигляді тривожно-депресивного, іпохондричного синдромів при виписці була присутня у пацієнтів III групи (Бр). У пацієнтів II групи, навпаки, даний синдром при виписці реєструвався удвічі рідше (лише у 15,00%, $p=0,03$). Стійкі невралгії також частіше спостерігалися у пацієнтів III (в 39,13% випадків, проти 10,00% у II групі, $p=0,01$)

Різноманітні порушення у руховій, сенсорній сферах на момент виписки були зареєстровані у 30-40,00% хворих ($p > 0,05$). Періодичний субфебрилітет на рівні $Me=37,3C$, лімфаденопатія спостерігалися у 15,00-30,00%, переважно у пацієнтів I групи ($p > 0,05$).

У додатку Т представлена частота реєстрації залишкових явищ у пацієнтів з віруснобактеріальною мікст-інфекцією на момент виписки зі стаціонару.

У групах пацієнтів з вірусно-бактеріальною МІ частіше порівняно з моноінфекцією реєструвалися окремі синдроми. Так, у IIа в 3,5 рази частіше, ніж у II групі спостерігалася різноманітна психо-патологічна симптоматика (у 52,94% проти 15,00%, відповідно, $p=0,005$).

Подібна ситуація за даним синдромом була в IIа групі, де залишкові порушення психо-емоційної сфери спостерігалися у 3,1 рази частіше, порівняно з I групою (в 77,78% проти 25,00%, $p=0,01$). У IIа в 1,9 рази частіше порівняно з III групою реєструвалися стійка цефалгія (в 75,00%

проти 39,13%, $p=0,01$), рухові, чутливі порушення (в 83,33% проти 43,48%, $p=0,007$), в 2,7 рази частіше лихоманка (в 58,33% проти 21,74%, $p=0,01$).

При порівнянні груп з вірусно-бактеріальною МІ між собою, була зазначена невелика різниця в частоті залишкових явищ тільки за окремими синдромами. Так, цефалгія частіше зберігалася у пацієнтів з ГВТБ (77,78%) і ГВБр (75,00%) інфекцією, ніж з ГВБк (41,18%), $p=0,01$. Головний біль, як правило, був періодичним, мінімальної або помірної інтенсивності і був викликаний частіше психо-емоційними реакціями або підвищеною метеочутливістю пацієнтів. Рухові, чутливі порушення в 1,57 рази частіше зберігалася в Ша групі порівняно з Па (в 83,33% проти 52,94%, $p=0,037$). У цій же групі в 3,1 разів частіше реєструвалися стійкі невралгії (в 75,00% проти 23,53%, $p=0,002$).

Таким чином, при адекватній своєчасної терапії найменше число ускладнень і резидуальних синдромів слід очікувати у пацієнтів з неспецифічним БкМЕ і ГВБк МІ. У пацієнтів з ТБ і ГВТБ в резидуальній симптоматиці домінує стійкий церебрастенічний синдром, ліквородинамічні порушення і вегетативна недостатність, що вимагає подальшого спостереження фахівців суміжних спеціальностей (неврологів, нейрохірургів), продовження не тільки специфічної терапії, але і лікворокоригуючої, протизапальної, системної ферментативної та еферентної. У частини пацієнтів – проведення лікворошунтуючих операцій.

У пацієнтів з Бр, ГВБр інфекцією найбільш часто реєструють залишковий неврологічний дефіцит (рухові, чутливі порушення), невралгії на тлі психопатологічної симптоматики, що вимагає подальшого спостереження, продовження або курсового проведення нейропротекторної, судинної, еферентної терапії.

У табл. 8.4 наведена клінічна ефективність проведеної терапії у пацієнтів з бактеріальною МоІ.

Таблиця 8.4

Клінічна ефективність проведеної терапії при бактеріальній моноінфекції

Тип клінічного ефекту	І група, ТБ, n=16		ІІ група, Бк, n=20		ІІІ група, Бр, n=23		P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
Достатній	7	43,75	15	75,00	7	30,43	0,02	0,19	0,001	0,02
Помірний	9	56,25	2	10,00	14	60,87	0,0008	0,38	0,001	0,001
Незначний	0	00,00	0	00,00	2	8,70	0,5	0,033	0,023	0,001
Летальний	1	6,25	3	15,00	0	0,00	0,19	0,061	0,004	0,02

Примітка: статистична значимість P між групами визначалася за методом Краскелла-Уолліса; між I групою II, III групами за методом кутового перетворення Фішера.

Таблиця 8.5

Клінічна ефективність проведеної терапії при вірусно-бактеріальній мікст-інфекції

Тип клінічного ефекту	Ia група, ГВТБ, n=9		IIa група, ГВБк, n=17		IIIa група, ГВБр, n=12		P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
Достатній	2	22,22	9	52,94	4	33,33	0,05	0,28	0,146	0,23
Помірний	4	44,44	4	23,53	8	66,67	0,13	0,15	0,008	0,02
Незначний	0	00,00	1	5,88	0	00,00	0,117	0,5	0,096	0,45
Летальний	3	33,33	3	17,65	0	00,00	0,18	0,002	0,01	0,03

Примітка: статистична значимість P між групами визначалася за методом Краскелла-Уолліса; між I групою порівняння II, III групами за методом кутового перетворення Фішера

Як показано в таблиці, найбільш часто хороший терапевтичний ефект реєструвався у пацієнтів у II групі (Бк) – 75,00%, що було в 1,7раза частіше порівняно з I ($p=0,02$) і в 2,46 разів частіше порівняно з III групою ($p=0,001$). Однак, у цій групі у 2,4 рази частіше порівняно з I групою мали місце летальні випадки (15,00% проти 6,25%, $p=0,001$). Помірний терапевтичний ефект спостерігався частіше у пацієнтів I (56,22%) і III (60,87%) груп ($p=0,001$).

У табл. 8.5 наведена клінічна ефективність проведеної терапії у пацієнтів з вірусно-бактеріальною МІ.

У пацієнтів з маркерами мікст-інфекції зберігалися подібні тенденції, що й у пацієнтів з моноінфекцією. У 2,38 рази частіше хороший терапевтичний ефект був відзначений у пацієнтів Па (ГВБк) групи, порівняно з Ia групою (52,92% проти 22,22%, $p=0,05$). Помірний терапевтичний ефект у 2,83 рази частіше спостерігався у пацієнтів Ша (ГВБр) групи (66,67%) порівняно з Па групою (23,53%, $p=0,008$). У 36,36% випадків це були пацієнти з асоціацією БрЕВВ. Найбільш відсоток летальних випадків було зареєстровано у пацієнтів Ia (33,33%) проти Па групи (17,65%, $p=0,01$).

Між пацієнтами з маркерами з МоІ і МІ істотної різниці в ефективності комплексної терапії не виявлено, але було визначено, що у пацієнтів з ГВТБ інфекцією у 5,33 рази частіше порівняно з ТБ реєструвалися летальні випадки (33,33% проти 17,65%, $p=0,04$). Отже, асоціація МБТ з іншими патогенами несприятливо впливає на перебіг хвороби, підвищується ризик летального результату.

При вивченні кореляцій за методом Спірмена було встановлено, що на характер терапевтичного ефекту в групах достовірно впливають окремі чинники. Так на терапевтичний ефект у пацієнтів з ТБ впливають: попередній діагноз ($|r|=0,44$, $p=0,02$), стать ($|r|=0,72$, $p=0,004$), вік пацієнтів ($|r|=-0,57$, $p=0,002$), рівень білка в СМР при попередніх дослідженнях ($|r|=-0,60$, $p=0,001$), раніше зареєстровані рецидиви захворювання ($|r|=0,64$, $p=0,04$), герпетичні висипання на губах ($|r|=0,45$, $p=0,02$), порушення

свідомості при надходженні ($|r|=-0,44$, $p=0,02$), явища ННГМ ($|r|=-0,44$, $p=0,02$), ураження легень ($|r|=-0,59$, $p=0,04$), бульбарні порушення ($|r|=-0,44$, $p=0,02$), менінгеальні симптоми ($|r|=-0,52$, $p=0,006$), тазові порушення ($|r|=-0,43$, $p=0,014$), наявність психічних порушень ($|r|=-0,61$, $p=0,001$), наявність гідроцефального синдрому, за даними МРТ головного мозку ($|r|=-0,44$, $p=0,02$), терміни санації ліквору ($|r|=-0,51$, $p=0,0009$).

Терапевтичний ефект у пацієнтів з Бк-інфекцією корелював із: попереднім діагнозом ($|r|=0,47$, $p=0,002$), статтю ($|r|=-0,41$, $p=0,008$), рівнем білка у СМР при попередніх обстеженнях ($|r|=0,32$, $p=0,04$), призначення антибактеріальних препаратів під час попередньої терапії ($|r|=0,41$, $p=0,009$), гормональних препаратів ($|r|=0,41$, $p=0,009$), наявність епілептиформного синдрому ($|r|=-0,33$, $p=0,037$), лікворогіпертензійного синдрому ($|r|=-0,37$, $p=0,019$), крововиливи, за даними МРТ головного мозку ($|r|=0,53$, $p=0,005$).

На ефективність терапії пацієнтів з Бр, ГВБр достовірно впливають такі чинники: вік пацієнта ($|r|=0,33$, $p=0,04$), початок захворювання ($|r|=0,56$, $p=0,003$), тривалість хвороби ($|r|=0,57$, $p=0,002$), попередні курси антибактеріальної терапії ($|r|=0,34$, $p=0,04$), наявність лихоманки ($|r|=0,43$, $p=0,008$), порушення свідомості при надходженні ($|r|=-0,34$, $p=0,04$), наявність прозопарезу ($|r|=0,50$, $p=0,001$), клінічна форма рухових порушень ($|r|=0,42$, $p=0,01$), наявність ознак атрофії м'язів ($|r|=0,37$, $p=0,02$), наявність психопатологічної симптоматики ($|r|=-0,65$, $p=0,002$), частота діенцефальних кризів ($|r|=-0,51$, $p=0,001$), наявність крововиливів, за даними МРТ головного мозку ($|r|=-0,34$, $p=0,004$).

На тлі проведеної терапії спостерігалася й зміни імунологічних показників. Для пацієнтів з ТБ і Бр динаміка імунологічних показників в багато в чому визначала й прогноз хвороби.

У додатках У, Ф представлена динаміка змін імунологічних показників у пацієнтів з бактеріальною моно- і мікст-інфекцією.

Як показано в додатках, у більшості пацієнтів первинно спостерігалася недостатність функціональної активності нейтрофілів, мононуклеарів,

підвищення сенсibilізації нейтрофілів до нейроспецифічних білків, у процесі терапії в групах спостерігалися тенденції до нормалізації даних показників. Так в I групі по закінченню лікування спостерігалось підвищення абсолютного числа CD3+CD19- (на 234% порівняно з вихідним рівнем, $p=0,03$). У двох групах (I і Ia) одночасно було помічено підвищення спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (на 170%, $p=0,03$ і 162% від початкового рівня, $p=0,04$), індукованої фагоцитарної активності (на 183%, $p=0,04$ і 154%, $p=0,04$), фагоцитарного індексу (на 233%, $p=0,03$ і 227% від початкового рівня, $p=0,02$) і фагоцитарного числа (на 200%, $p=0,03$ і 150% від початкового рівня, $p=0,03$). У цих групах також відбулося невелике підвищення титрів аутоантитіл до нейроспецифічних антигенів.

У II і IIa (Бк і ГВБк) групах до закінчення терапії визначено достовірне підвищення рівня CD3+ CD19- (на 300%, $p=0,03$ і 376%, $p=0,01$ відповідно), спонтанної цитотоксичності мнуклеаров (на 170,79%, $p=0,03$ на 234%, $p=0,01$, відповідно), антитілозалежної цитотоксичності монуклеарів (на 227,79%, $p=0,03$ на 234%, $p=0,01$, відповідно), індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів (на 137,79%, $p=0,03$ на 255%, $p=0,01$, відповідно), адгезивної активності нейтрофілів (на 163,79%, $p=0,04$ на 201%, $p=0,04$, відповідно), підвищення рівня імуноглобуліна G (на 188%, $p=0,03$ і 203% від початкового рівня, $p=0,03$). У IIa групі також відмічено підвищення рівня імуноглобуліна A (на 369% від початкового рівня, $p=0,01$), що свідчило про відновлення гуморального місцевого імунітету.

Також в цих групах спостерігалось підвищення фагоцитарного індексу (на 185%, $p=0,03$ і 332% від початкового рівня, $p=0,02$), числа (на 163%, $p=0,04$ і 309%, $p=0,04$). У процесі терапії, з використанням дискретного плазмаферезу, в даних групах помітна тенденція до зниження ЦК, сенсibilізації нейтрофілів до NSE (на 52,83%, $p=0,01$), але титри антитіл до нейроспецифічних білків утримувалися на верхній межі норми.

У III і IIIa групах до закінчення основного курсу терапії відмічено підвищення рівня CD3+CD16+CD56+ (на 188%, $p=0,01$ і 330%, $p=0,01$),

спонтанної цитотоксичності мнуклеарів (на 160,79%, $p=0,01$ на 272%, $p=0,01$, відповідно), антитілозалежної цитотоксичності моноклеарів (на 127,79%, $p=0,04$ на 283%, $p=0,03$, відповідно), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (на 135,00%, $p=0,03$ на 213%, $p=0,03$, відповідно), індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів (на 137,79%, $p=0,01$ на 204%, $p=0,01$, відповідно), адгезивної активності нейтрофілів (на 154,79%, $p=0,03$ на 271%, $p=0,03$, відповідно), фагоцитарного індексу (на 166,00%, $p=0,03$ на 247%, $p=0,03$, відповідно) числа (на 193,00%, $p=0,03$ на 188,00%, $p=0,04$, відповідно), зниження рівня антитіл до NSE (на 55,00%, $p=0,03$, відповідно). У III і IIIa групах відбулося й невелике підвищення рівня антитіл до нейроспецифічних білків, переважно до ЗАМ, ОсБМ.

Таким чином, на тлі проведеної комплексної терапії у пацієнтів з бактеріальними інфекціями спостерігається відновлення функціональної активності клітинної ланки імунітету (моноклеарів, нейтрофілів), зниження ЦІК, але рівень антитіл до нейроспецифічних білків зберігається підвищеним (на 10-20%), що створює умови для подальших нейроімунopatологічних реакцій.

Більш значна корекція імунітету до закінчення комплексної терапії спостерігається у пацієнтів з бактеріальними МЕ неспецифічної етіології, що підтверджує великий негативний вплив токсинів бактерій на розвиток транзиторних імунодефіцитних станів у цих хворих. При проведенні адекватної дезінтоксикаційної, протизапальної, етіотропної терапії спостерігалось відновлення кількісних і функціональних показників клітинної ланки імунітету, навіть без додаткового призначення імуностимулюючих препаратів.

У пацієнтів з ТБ, ГВТБ також спостерігалось відновлення функціональної активності клітинної ланки імунітету, але дані показники утримувались в основному на нижній межі норми, що вимагає подальшого динамічного спостереження і, можливо, додаткового призначення імуноотропних препаратів.

У пацієнтів з Бр, ГВБр інфекцією поряд з підвищенням функціональної активності клітинної ланки імунітету, спостерігалось збереження підвищеної сенсibiliзації нейтрофілів до ОсБМ, рівня антитіл до нейроспецифічних білків (ЗАМ, ОсБМ). Це створює умови для подальшого прогресування захворювання за рахунок розвитку нейроаутоімунних реакцій, вимагає контролю даних показників в динаміці і свідчить про недоцільність додаткового призначення різноманітних полівалентних імуностимулюючих препаратів.

8.4 Резюме

На підставі даного аналізу можна зробити висновки, що незалежно від етіології процесу і типу інфекції комплексна терапія, заснована на застосуванні антибактеріальних препаратів з урахуванням етіології процесу, дискретного плазмаферезу, інтратекального введення дексаметазону, лікворокоригуючих маніпуляцій ефективна (у 89,69% випадках), і універсальна, так як дозволяє впливати на основні ланки патогенезу різних вірусно-бактеріальних інфекцій.

Позитивна клінічна динаміка розвивається з уже Ме=5-6 дня лікування. У пацієнтів з ГВБк достовірно швидше, порівняно з ГВТБ, ГВБр, спостерігається блокування вогнищевих синдромів: бульбарних, рухових, сенсорних порушень (з Ме=7 дня, $p=0,001$). З урахуванням домінуючих синдромів залежно від етіології процесу додатково рекомендовано: при бактеріальному менінгоенцефаліті поряд з антибактеріальною проводити адекватну дезінтоксикаційну терапію за рахунок інфузійної (з розрахунку 15-20 мл/кг/добу) у поєднанні з дискретним плазмаферезом (5-7 сеансів). Це дозволяє зменшити явища інтоксикації вже на 4-6 день лікування. Інтратекально антибактеріальна терапія у поєднанні з введенням дексаметазону (8-12 мг за раз) сприяє прискоренню санації ліквору, припиненню ННГМ, регресу вогнищевої неврологічної симптоматики з 5-7 дня лікування. Початок санації СМР реєструється з Ме=4 дня, а повна санація у 58,82% на Ме=15 день лікування ($p > 0,05$). Рекомендована терапія в 64,86%

випадків дозволяє досягти хорошого терапевтичного ефекту. У даній категорії хворих (Бк, ГВБк) відзначено і найменше число резидуальних синдромів ($p=0,001$).

Включення до стандартних схеми лікування пацієнтів з ТБ, ГВТБ нейроінфекцією поряд з протитуберкульозними препаратами додатково інтратекальної антибактеріальної терапії, лікворокоригуючих процедур (часті люмбальні пункції, дренаж), дискретного плазмаферезу (5-7 сеансів) дозволяє зменшити явища ГГС вже після перших процедур Ме=3 день, лихоманки Ме=6 день, бульбарних порушень – з Ме=10 дня, лікворогіпертензійного синдрому – Ме=13 дня терапії ($p=0,01$), знизити токсичний вплив медикаментів, підвищити функціональну активність клітинної ланки імунітету. Стабільна динаміка санації ліквору спостерігалася на Ме=14 ($p=0,05$), а повна санація на Ме=46 день лікування (у 44,44%) ($p=0,01$). Хороший терапевтичний ефект зафіксовано у 36,00%, помірний – у 52,00% хворих. У 77,78% пацієнтів з ГВТБ МЕ зберігався стійкий церебралістичний синдром, ліквородинамічні порушення і вегетативна недостатність, що вимагало подальшого спостереження неврологів, нейрохірургів, продовження протитуберкульозної і лікворокоригуючої терапії ($p=0,001$).

У пацієнтів з Бр, ГВБр інфекцією проведення комплексної терапії дає змогу досягти хорошого терапевтичного ефекту у 31,43%, помірного – у 62,86% хворих. У пацієнтів з ГВБр інфекцією регрес інтоксикаційного синдрому, гіпертермії спостерігалися з Ме=6 дня терапії; рухових, сенсорних, бульбарних порушень – на Ме=8-10 день, вегетативної дисфункції – на Ме=12 день. Найбільш тривало у даній категорії пацієнтів можуть зберігатися болі по ходу великих нервових стовбурів (Ме=29 днів), особливо при мікст-інфекції Бр и EBV. З урахуванням виявленої нейроспецифічної спрямованості імунних реакцій (підвищення рівня ЦІК, антитіл до ЗАМ, ОсБМ, NSE, S-100) у пацієнтів з РЕМ, ЕМПН бореліозної етіології, велике значення у них має еферентна терапія (курс дискретного плазмаферезу від 5 до 7 сеансів), що проводиться зокрема і з

протирецидивною метою. У пацієнтів з Бр, ГВБр інфекцією найчастіше реєструвався залишковий неврологічний дефіцит (рухові (83,33%), сенсорні порушення (83,33%), невралгії (75,00%) на тлі психопатологічної симптоматики (75,00%), що вимагало подальшого продовження або курсового проведення нейропротекторної, судинної та еферентної терапії ($p=0,002$).

На тлі комплексної терапії у пацієнтів різних етіологічних груп спостерігалася корекція імунологічних показників: підвищення цитотоксичності мононуклеарів, фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного індексу, зниження сенсibiliзації нейтрофілів до NSE, при помірному підвищенні антитіл до нейроспецифічних антигенів (ЗАМ, ОсБМ на 10-20%) у пацієнтів з ГВБр, що визначало подальший ризик розвитку нейроаутоімунних реакцій і необхідність проведення протирецидивної терапії.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Матяш В.И., Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Борщев С.П. Применение фильтрационного плазмафереза при герпесвирусных нейроинфекциях // Сучасні інфекції. 2007. № 1. С. 97–103.
2. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщев С.П. Интенсивная терапия рассеянных энцефаломиелитов // Біль та знеболення. 2007. № 3. С. 101–103.
3. Панасюк Е.Л., Панасюк В.А., Матяш В.И., Панасюк А.В. Опыт эндолюмбального введения амикацина при туберкулезном менингоэнцефалите // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2008. Випуск 17. Книга 2. С. 664–671.
4. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Рассеянный склероз и рассеянный энцефаломиелит: особенности этиологии, клиники и гормональной эндолюмбальной терапии // «Сучасні аспекти військової медицини»: Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. 2009. Випуск № 14. С. 601–605.
5. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщев С.П., Токунова Т.Л., Саєнко Т.Е., Хмельнов Д.В. Перспективы применения экстракорпоральной

гемокоррекции в комплексной терапии инфекционных болезней // Профілактична медицина. 2010. № 2 (10). С. 80–87.

6. Панасюк О.В., Антоняк С.Н., Гетьман Л.И., Голуб О.Б., Панасюк Е.Л., Панасюк В.О. Сравнительная оценка влияния лечения с включением зивокса и (или) дорипакса и без такового туберкулеза с подозрением на мульти- и расширенную лекарственную устойчивость, в том числе сочетающегося с ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции», 12–13 мая 2011 г. Гомель, 2011.

7. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Березина Л.В., Борщов С.П., Хмельнов Д.В., Мостовая О.П., Говорова Д.В. Опыт применения тивортина в патогенетической терапии осложненных форм менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии // Гематологія та трансфізіологія. 2012. № 4 (д). С. 291–293.

8. Матяш В.И., Борщев С.П., Панасюк Е.Л., Березина Л.В., Токунова Т.Л. Применение левофлоксацина в лечении больных менингоэнцефалитом туберкулезной этиологии // Український хіміотерапевтичний журнал. 2012. № 3 (26). С. 127–128.

9. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Ярош О.А., Карловский А.А. Сравнительная оценка уровней цитокинов в ликворе и крови пациентов с арахноэнцефалитом герпесвирусной этиологии // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2013. Випуск № 42 (том 2). С. 282–287.

10. Матяш В.И., Ралець Н.В., Борщов С.П., Панасюк О.Л. Терапевтичний вплив субарахноїдальної пункції на стан вегетативної нервової системи при менингоенцефалітах // Профілактична медицина. 2013. № 1–2. С. 67–71

11. Матяш В.И., Ралець Н.В., Панасюк О.Л. Характеристика компенсаторно-адаптаційних механізмів залежно від тяжкості перебігу

менінгоенцефаліту // Український нейрохірургічний журнал. 2013. № 3. С. 38–42.

12. Панасюк Е.Л., Борщев С.П., Матяш В.И., Говорова Д.В. Особенности клиники и терапии вторичного менингоэнцефалита при черепно-мозговой травме // Український нейрохірургічний журнал. 2015. № 3. С. 38–42.

13. Борщев С.П., Панасюк О.Л., Говорова Д.В., Матяш В.И., Сапон М.А. Интратекальные методы коррекции ликворной гипертензии при нейроинфекциях // Профілактична медицина. 2015. № 3–4. С. 52–59.

14. Пат. на корисну модель Україна u201101545 від.10.02.2011. «Метод проведення дискретного плазмаферезу з використанням полівінілхлоридних контейнерів» / Д.В. Хмельнов, В.І. Матяш, С.П. Борщов, О.Л. Панасюк, Т.Л. Токунова; Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (UA). Заявл. 10.02.2011; опублік. 25.01.2012, Бюл. № 2.

15. Пат. 105754 Україна, А61В 17/34 Пристрій для багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини та виведення ліквору / М.А. Сапон, С.П. Борщов, О.Л. Панасюк; власники: Державна установа «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (UA); Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (UA). № u201507076; заявл. 16.07.2015; опублік. 11.04.2016, Бюл. № 5.

16. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Клинико-диагностические особенности сочетанного туберкулезного и герпесвирусного поражения вещества и оболочек головного мозга // Матеріали Російської науково-практичної конференції «Інфекційні захворювання: Сучасні проблеми діагностики і лікування», 3–4 грудня 2008 г. Санкт-Петербург, 2008. С. 181.

17. Панасюк О.Л., Марієвський В.Ф., Матяш В.І., Токунова Т.Л. Особливості клініки, діагностики й терапії інфекційних захворювань з демієлінізацією // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму

Асоціації інфекціоністів України, 21–22 травня 2008 р. Тернопіль, 2008. С. 306–307.

18. Борщов С.П., Матяш В.И., Панасюк Е.Л., Саенко Т.Е., Токунова Т.Л., Буракова И.А. Санація ликвора фізраствором при острих бактеріальних менингоенцефалітах // Журнал інфектології. 2010. Т. 8, № 4. С. 130–131.

19. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщов С.П., Токунова Т.Л., Хмельнов Д.В. Лейкоенцефалит, енцефаломієліт краснушної і коревої етіології: особливості клініки, терапії // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», 31 березня – 1 квітня 2011 р. Харків: Видавництво Віровець А.П. «Апостроф», 2011. С. 194–196.

20. Панасюк О.Л., Матяш В.И., Борщов С.П., Березіна Л.В., Токунова Т.Л., Говорова Д.В., Мостова О.П. Варіанти стартової етіотропної терапії туберкульозно бактерійних менингоенцефалітів // Матеріали II Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я», 16–19 квітня 2013 р. Київ, 2013. С. 87.

21. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщов С.П., Токунова Т.Л., Березіна Л.В., Мостова О.П., Хмельнов В.Д. Досвід застосування екстракорпоральної фармакотерапії в комплексній терапії Лайм-Бореліозу // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів «Природно-осередкові інфекції», 17–18 травня 2012 р. Ужгород, 2012. С. 74–75.

22. Матяш В.И., Борщов С.П., Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Мостова О.П. Санація субарахноїдального простору фізіологічним розчином з декасаном при гнійних менингоенцефалітах // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 15–16 жовтня 2015 р. Київ, 2015. С. 49–50.

РОЗДІЛ 9 РЕЗУЛЬТАТИ ДІСПАНСЕРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ З МАРКЕРАМИ МОНО- І МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ

9.1 Частота, характер і причини ускладнень в період реконвалесценції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи

Після виписки зі стаціонару всім пацієнтам було рекомендовано диспансерне спостереження у спеціалізованих клініках за місцем проживання та в ІЕІХ за певною схемою:

- протягом першого року – обстеження кожні 3 міс.;
- другий рік спостереження – 1 раз на 6 міс.;
- потім 1 раз на рік протягом 5 років.

Дані терміни обстеження були рекомендовані тільки тим пацієнтам, у яких спостерігалася позитивна клінічна динаміка або було стабільний сомато-неврологічний стан.

За негативної клінічної динаміки, розвитку загострень, рецидивів або інших непередбачених ситуацій, що викликають зміну або погіршення стану пацієнтів, рекомендовано було негайне звернення до ВІТ ІЕІХ з метою проведення дообстеження та корекції терапії. Паралельно всім хворим було рекомендовано проходження планових курсів патогенетичної нейропротекторної, еферентної терапії 2-3 рази на рік протягом 5 років.

З 1200 пацієнтів, які пройшли обстеження в умовах ВІТ ІЕІХ надалі під регулярним наглядом перебувало 1092 пацієнтів (91,00%). Дані про наслідки хвороби, віддалені результати у решти хворих (9,00%) були зібрані за відомостями їх лікарів та родичів.

Не всі пацієнти перебували під наглядом повний рекомендований термін. Тривалість катамнеза в основному становила $Me = 3,5$ року ($LQ = 1$ рік, $UQ = 15$ років).

За результатами спостереження і характером періоду реконвалесценції усіх хворих ми умовно розділили на три групи:

1) клінічно видужали – пацієнти, у яких протягом усього періоду диспансерного спостереження (до 5 років і більше) не виявлено ні рецидивів, ні загострень залишкової неврологічної або соматичної патології. Наявні патологічні симптоми повністю регресували. За даними МРТ головного мозку, мала місце стабільна або позитивна динаміка – 454 (37,83%) осіб;

2) хронічний рецидивуючий перебіг на тлі активної інфекції (рецидив) – виявлення ознак відновлення реплікативної активності вірусів, бактерій, грибів в крові та/або СМР методами ПЛР, ІФА на тлі появи нового симптому або групи симптомів з боку нервової системи, внутрішніх органів або виразного погіршення вже наявних симптомів, після того як стан хворого був стабільним протягом деякого часу – у 115 (9,58%).

До поняття рецидиву входило виявлення відновлення реплікації патогенів (вірусів, бактерій, грибів), які раніше були етіологічними факторами захворювання у вигляді МоІ або МІ або поява нових патогенів, які спровокували погіршення стану, негативну динаміку за даними МРТ.

3) хронічний рецидивуючий перебіг без ознак активної інфекції (клінічне загострення), або трансформація захворювання в інший стан – появи нового симптому або групи симптомів з боку нервової системи, внутрішніх органів або виразного погіршення вже наявних симптомів, не пов'язаних з активацією вірусів, бактерій. Поява негативної динаміки за даними МРТ головного мозку – у 523 (43,58%) пацієнтів.

При детальному розгляді термінів рецидивів і клінічних загострень було відзначено, що рецидиви і загострення розвивалися $\min = 1$ міс. і $\max = 72$ міс., але частіше рецидиви інфекції – $Me = 2,12$ міс. ($LQ = 1$ міс., $UQ = 24$ міс.). Клінічні загострення – $Me = 12,3$ міс. ($LQ = 8$ міс., $UQ = 16$ міс.).

Середнє число клінічних загострень становило $Me = 2$ ($LQ = 1$, $UQ = 3$), максимальне число досягало 6. Епізодів активності інфекції в середньому було також $Me = 2$ ($LQ = 1$, $UQ = 4$), максимально – до 5. Вік пацієнтів, у яких спостерігалися рецидиви і загострення, становив $Me = 34,7$ років ($LQ = 26$ років, $UQ = 43$ роки).

Достовірної різниці в причинах розвитку рецидивів і загострень у пацієнтів виявлено не було ($\chi^2 = 6,4$, $df = 1$, $p = 1,0$). Провідними причинами або провокуючими факторами, які вказували пацієнти, були: хронічний стрес 76 (11,91%), ГРВІ 164 (25,51%), стрес і ГРВІ 360 (56,43%), пологи 15 (2,35%), операції 20 (3,13%), променева терапія 3 (0,47%).

При подальшому аналізі було встановлено, що існує достовірна різниця в частоті рецидивів у пацієнтів з різними нозологічними формами ($\chi^2 = 50,43$ $df = 1$, $p = 0,001$). У таблиці 9.1 представлена частота рецидивів інфекції і клінічних загострень у пацієнтів з різними нозологічними формами.

Таблиця 9.1

**Частота рецидивів інфекції і клінічних загострень
у пацієнтів з різними нозологічними формами**

Нозологічна форма	Хронічний рецидивуючий перебіг з активною інфекцією, n=115		Хронічний рецидивуючий перебіг без активної інфекції, n=523		P
	Абс.	%	Абс.	%	
АЕ	51	44,35	198	37,86	0,1
РЕМ	29	25,22	171	32,70	0,05
ЕМПР	20	17,39	91	17,40	0,49
ЕМ	6	5,22	17	3,25	0,16
ЛЕ	3	2,61	24	4,59	0,14
МЕ	0	0	14	2,68	0,007
Е	6	5,22	8	1,53	0,01

Примітка: різниця достовірності P розраховувалася методом кутового перетворення Фішера.

Як показано в таблиці, достовірна різниця позначена тільки щодо МЕ, Е. У пацієнтів, які перенесли раніше МЕ, реплікативну активність патогенів при повторних обстеженнях не виявляли ($p = 0,007$). Зміни в стані даної категорії хворих були пов'язані із загостренням залишкової неврологічної симптоматики. У пацієнтів, котрі перенесли Е, навпаки, в 3,4 рази частіше реєструвалися рецидиви хвороби, пов'язані з активністю патогенів, ніж клінічні загострення ($p = 0,01$).

Встановлено, що тривалість хвороби підвищує ризик розвитку подальших рецидивів ($\chi^2 = 40,00$ $df = 1$, $p = 0,001$). Так, у пацієнтів, у яких зареєстровані рецидиви, тривалість хвороби становила $Me = 3,16$ року ($LQ = 1$ року, $UQ = 5$ років), у той час як серед пацієнтів, у яких не було рецидивів і загострень – $Me = 2,16$ року ($LQ = 0,6$ року, $UQ = 3$ років).

Відзначено, що немає достовірної різниці між пацієнтами з моно- і мікст-інфекцією ($p = 0,27$ і $p = 0,09$) в частоті та ймовірності розвитку клінічного загострення, але підвищується ймовірність розвитку хронічного рецидивного перебігу на тлі активації інфекції ($p = 0,002$).

Активність інфекції або наростання неврологічної симптоматики при повторному обстеженні реєструвалися у пацієнтів (6 (5,22%) і 57 (10,97%) випадків, відповідно), у яких при первинному дослідженні в умовах ВІТ ІЕІХ маркери інфекційного процесу не визначалися.

При вивченні впливу виду виявленого етіопатогена (бактерії, віруси) на частоту та ймовірність подальших рецидивів у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи встановлено, що повторно після основного курсу терапії у хворих достовірно частіше виявляється реплікативна активність вірусів, ніж бактерій ($\chi^2 = 15,43$ $df = 2$, $p = 0,004$). Так, серед пацієнтів з виявленою активністю інфекції в період катамнеза було тільки 3 (2,61%) випадки бактеріальної інфекції (бореліоз). У всіх інших хворих (97,39%), реєструвалася активність вірусів ($p = 0,028$).

У 115 (9,58%) пацієнтів в період погіршення стану або виявлення негативної динаміки за даними МРТ була виявлена активність наступних патогенів: EBV – 59 (51,30%), HSV – 28 (24,35%), HHV6 – 17 (14,78%), HSV + CMV – 1 (0,87%), VZV – 3 (2,61%), HSV + VZV – 1 (0,87%), Кр – 3 (2,61%), Бр – 3 (2,61%). За даним спектром патогенів видно, що в розвитку епізодів погіршення стану або прогресуванні хвороби в період реконвалесценції серед патогенів провідну роль відіграють 3 віруси: EBV (51,30%), HSV (24,35%), HHV6 (14,78%) ($p = 0,002$). Саме ці віруси найчастіше виявлялися при повторних тестуваннях в період катамнеза.

У 81 (70,43%) пацієнта активність патогенів була виявлена при тестуванні крові/сироватки крові, у 32 (27,83%) хворих – у СМР, у 2 (1,74%) – одночасно в сироватці крові і лікворі.

При розгляді впливу тяжкості хвороби на характер періоду реконвалесценції, було зазначено, що серед пацієнтів з тяжким перебігом хвороби немає достовірної різниці в подальшій реєстрації активності інфекцій або клінічному загостренні ($p = 0,215$).

При аналізі впливу схеми терапії у пацієнтів з попередньою вірусною інфекцією на перебіг періоду реконвалесценції, було встановлено, що достовірно частіше ($\chi^2 = 41,3$ $df = 2$, $p = 0,0001$) повторно активність вірусів виявлялася в групах, де проводилася стандартна противірусна терапія (I і Ia) ($p = 0,001$) і стандартна противірусна терапія в комбінації з інтратекальним введенням дексаметазону (II, IIa) ($p = 0,02$).

При цьому достовірної різниці в реєстрації ускладненого перебігу періоду реконвалесценції серед пацієнтів з різним типом терапевтичного ефекту виявлено не було ($\chi^2 = 70,17$ $df = 1$, $p = 0,97$).

У період чергового погіршення стану пацієнти відзначали наростання або появу симптоматики, яка вже спостерігалася раніше. Найбільш часто це були головний біль (92,48%), різні рухові (75,24%), чутливі порушення (83,70%), лихоманка на рівні $Me=37,4C$ ($LQ = 37,1C$, $UQ = 37,6C$), збільшення лімфатичних вузлів (54,55%), різні психо-емоційні (59,56%),

координаторні (54,86%), вегетативні (89,18%), ліквородинамічні порушення (36,05%), зниження гостроти зору (31,50%), епілептиформний синдром (13,32%). При більш детальному аналізі клінічних синдромів у період катамнеза у пацієнтів, було встановлено, що такі синдроми як лихоманка (в 1,9 разів частіше, $p = 0,001$), лімфаденопатія (у 2,3 рази частіше, $p = 0,001$), епілептиформний синдром (у 1,9 разів частіше, $p = 0,004$) достовірно частіше виявлялися при активній інфекції, ніж при клінічному загостренні.

Інструментальне обстеження (МРТ головного мозку, хребта, з контрастом за необхідності) проводилося з періодичністю:

- перший рік після виписки з ІЕІХ: 3 міс., 6 міс., 12 міс. спостереження;
- другий рік спостереження: двічі з інтервалом у 6 міс.;
- в подальшому: 1 раз на рік.

У зв'язку з відсутністю зв'язку зі 108 (9,00%) пацієнтами, даних про їх контрольні інструментальні дослідження ми не мали.

За результатами проведеної 1902 (91,00%) пацієнтам МРТ головного мозку, хребта в динаміці:

- стабільна МР-картина при всіх обстеженнях була описана у 743 (61,92%) пацієнтів;
- позитивна МР-динаміка зі зменшенням зони набряку, кількості і розмірів вогнищ, відсутністю накопичення ними контрасту або регресу гідроцефального синдрому була описана у 157 (13,08%) пацієнтів;
- негативна МР-динаміка у вигляді збільшення розмірів та кількості вогнищ, наростання набряку, дислокації мозкових структур, прогресування гідроцефального синдрому, стійке накопичення вогнищами контрасту була відзначена у 192 (16,00%) пацієнтів.

При більш детальному аналізі було встановлено, що є достовірна різниця в результатах контрольних МР-досліджень з нозологічною формою ($\chi^2 = 34,07$ $df = 1$, $p = 0,007$). Негативна МР-картина найчастіше

спостерігалася у пацієнтів з первинним діагнозом РЕМ 113 (58,85%), Е 27 (14,06%), ЛЕ 17 (8,85%) і МЕ 16 (8,33%), і значно рідше у хворих з ЕМПР 10 (5,21%), ЕМ 6 (3,13%), АЕ 3 (1,56%).

У пацієнтів з РЕМ негативна динаміка найбільш часто виявлялася у нових або збільшення розмірів колишніх вогнищ демієлінізації, накопиченні вогнищами контрасту, прогресивної атрофії речовини головного мозку, розвитку вторинної гідроцефалії.

При цьому час появи нових вогнищ демієлінізації становило Ме-3,2 міс., (min = 1 міс., max = 60 міс.). У 164 (85,42%) хворих при повторному обстеженні вогнища накопичували контраст. Нові вогнища демієлінізації найчастіше локалізувалися перивентрикулярно (29,69%), в мості (8,85%), мозолистому тілі, стовбурі (7,29%) або одночасно виявлялися і перивентрикулярно, і у мості (7,29%), у мості та стовбурі (6,77%), і навіть перивентрикулярно, у мості та стовбурі (5,21%) (рис.9.1).

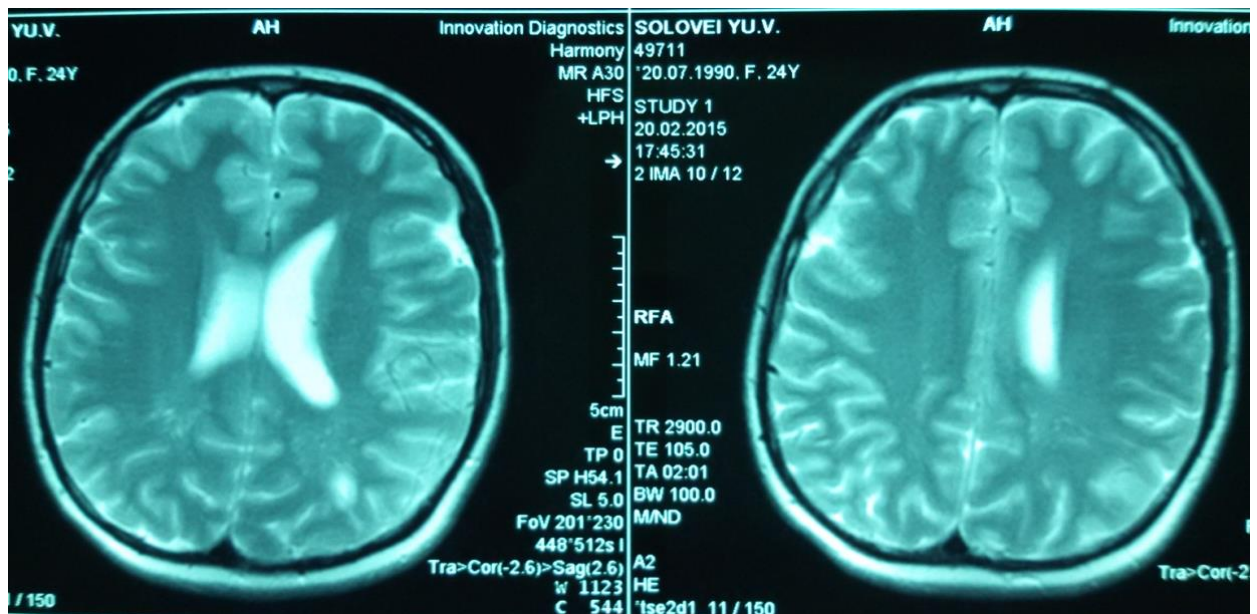


Рис. 9.1 Пацієнтка С. Розсіяний енцефаломієліт (2010 р.) (у лікворі ННВ6 IgG +, ННВ7 (ДНК +). Вогнища демієлінізації, що накопичують контраст.

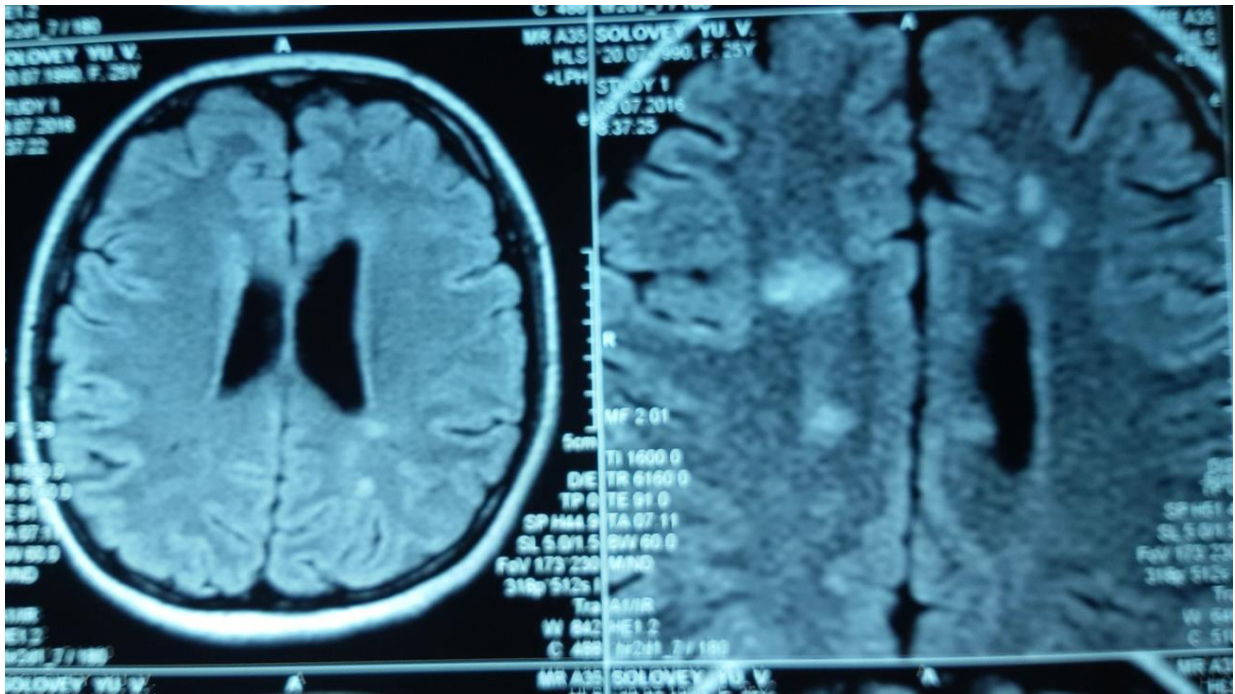


Рис. 9.2 Та сама пацієнтка (2016 р.). Розсіяний склероз, ремітуючий перебіг. Збільшення кількості вогнищ у перивентрикулярних областях, стволі. Маркери вірусів – нег.

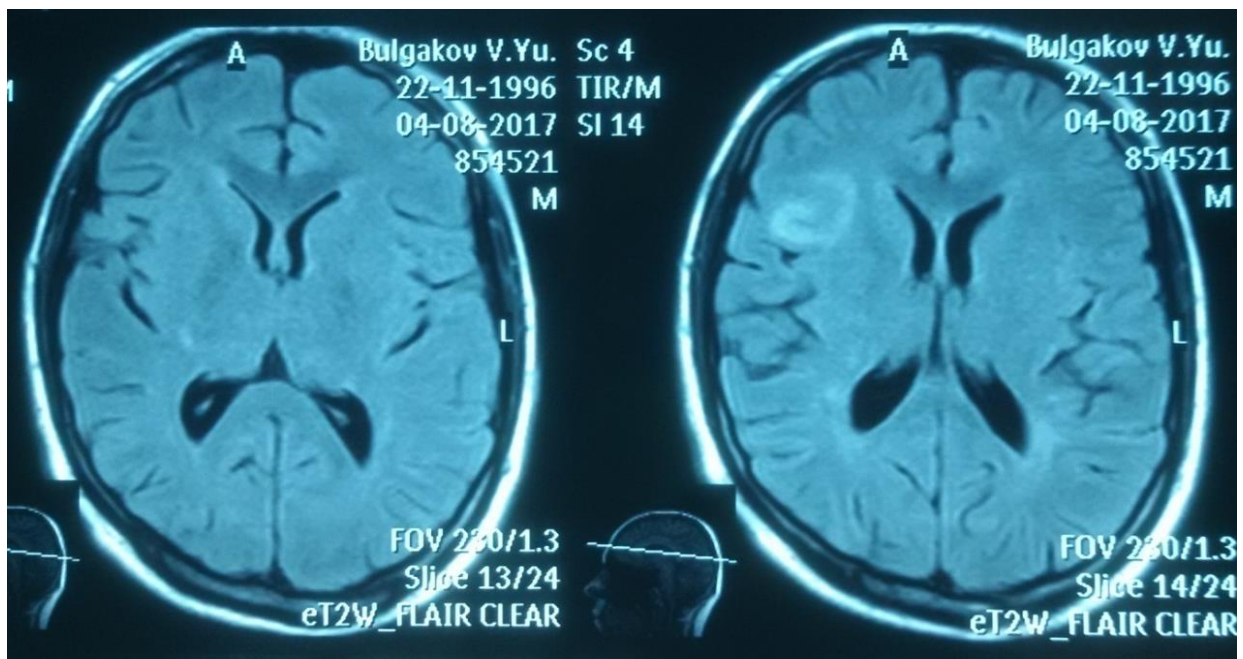


Рис. 9.3 Пацієнт Б. (липень 2017 р.) Менінгоенцефаліт. Блот-аналіз IgG *Borrelia* Великі вогнища запалення в перивентрикулярній зоні, лобно-скронево-тім'яній ділянці справа накопичують контраст

Враховуючи те, що у частини пацієнтів МЕ розвивався на тлі онкопатології як вторинний процес, негативна динаміка МР у них була пов'язана із прогресуванням основного захворювання. Подібна ситуація спостерігалася і серед пацієнтів, які первинно надходили у ВІТ ІЕІХ з діагнозом Е. У частини з них за результатами проведеного лікування і динамічного обстеження була діагностована пухлина або метастатичне ураження головного мозку.

Був проведений аналіз МР-ознак, наявність яких асоціювалася з ускладненим перебігом періоду реконвалесценції: локалізація вогнищ в мості, стовбурі головного мозку, шийному відділі спинного мозку ($\chi^2=41,3$, $df=2$, $p=0,0001$), велика кількість осередків (Ме=5 і більше) ($\chi^2=25,80$, $df=1$, $p=0,0001$), гіпертензійного-гідроцефальний синдром ($\chi^2=11,07$, $df=2$, $p=0,0009$), ділянки крововиливів у головний мозок ($\chi^2=10,72$, $df=1$, $p=0,011$), дислокація мозкових структур ($\chi^2=24,72$, $df=1$, $p=0,0001$).

Позитивна МР динаміка найбільш часто була відзначена серед пацієнтів з МЕ 55 (35,03%), Е 27 (17,20%), РЕМ 25 (15,92%), дещо рідше у хворих з ЕМ 10,83%, ЭМПР 15 (9,55%), АЕ 13 (8,28%), ЛЕ 2 (1,91%).

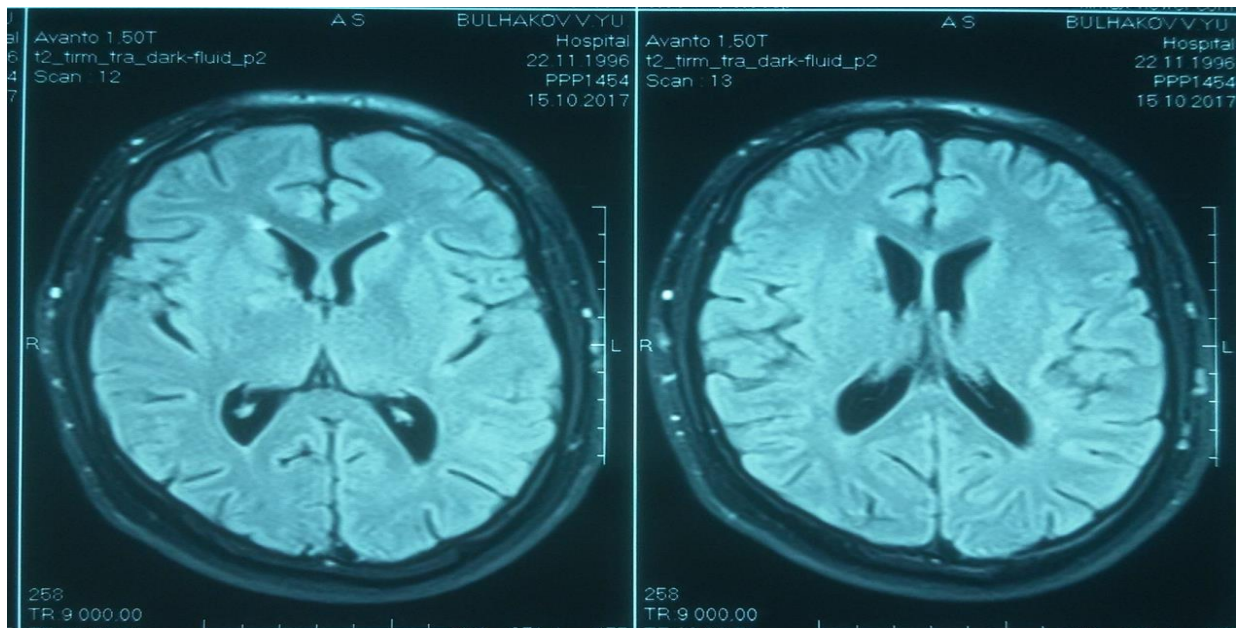


Рис. 9.4 Пацієнт Б. (листопад 2017 р). Менінгоенцефаліт. Блот аналіз IgG *Worrelia*, вогнища запалення в перивентрикулярній зоні, лобно-скронево-тім'яній області справа вже не визначаються.

Як зазначено раніше, всім пацієнтам після основного курсу лікування було рекомендовано проходження планової патогенетичної еферентної терапії (курс дискретного плазмаферезу, 5-7 сеансів) двічі-тричі на рік незалежно від наявності або відсутності патологічних симптомів або ознак прогресування захворювання. З 1200 пацієнтів дані рекомендації виконували 439 (36,58%). Ми провели порівняльний аналіз періоду реконвалесценції у пацієнтів, які проходили і не проходили планові курси патогенетичної еферентної терапії. Були виявлені достовірні відмінності ($\chi^2 = 95,84$, $df = 3$, $p = 0,0004$).

Так, у пацієнтів, які не проходили планові курси патогенетичної терапії клінічні загострення реєструвалися в 1,5 разів частіше (60,04% проти 39,96%, $p = 0,001$). Активність різних патогенів в період реконвалесценції в 1,25 разів частіше (55,65% проти 44,35% відповідно, $p = 0,04$) була виявлена також у даних хворих. Таким чином, проведення планової патогенетичної терапії знижує ризик розвитку ускладнень і реактивації інфекцій в період реконвалесценції.

У 36 (3,00%) пацієнтів в період реконвалесценції були зареєстровані як клінічні загострення, так і активність різних інфекційних патогенів.

При повторних зверненнях до ВІТ ІЕІХ у період загострення пацієнтам проводилися курси етіопатогенетичної та еферентної терапії. У середньому число таких курсів терапії в період спостереження було $Me = 2$ ($LQ = 0$, $UQ = 7$). У табл. 9.2. представлений кореляційний аналіз факторів за методом Спірмена, які впливають на перебіг періоду реконвалесценції.

Таблиця 9.2.

Кореляційний аналіз факторів, які впливають на перебіг періоду реконвалесценції

Фактор	R	T	P
Стать	0,21	7,79	0,001
Тривалість хвороби	0,21	7,58	0,001

Продовження таблиці 9.2

Призначення раніше антибактеріальних препаратів	-0,21	6,67	0,001
Вид патогена	-0,26	-7,76	0,004
Рівень свідомості при надходженні до стаціонару	-0,20	-6,25	0,001
Явища ННГМ при надходженні до стаціонару	-0,25	8,32	0,001
Лімфаденопатія	0,28	10,32	0,001
Невралгії	0,22	7,30	0,001
Атаксія	0,21	7,47	0,001
Клінічна форма рухових розладів	0,32	11,08	0,001
Психічні розлади	0,32	11,81	0,001
Вегетативні розлади, кризовий перебіг	0,29	10,74	0,04
Наявність вогнищ у спинному мозку	0,23	7,51	0,01
Локалізація вогнищ у головному мозку, за даними МРТ	0,71	12,5	0,0001
Кількість вогнищ, за даними МРТ головного мозку	0,20	8,20	0,03
Схема лікування	0,37	14,21	0,001
Проведення інтратекальної терапії	0,27	8,70	0,001
Проведення еферентної терапії	0,47	16,64	0,001
Призначення ГКС	0,40	13,56	0,002
Тривалість стаціонарного лікування	0,26	6,25	0,03

Примітка: R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена; t – величина статистики; P – рівень значення; $0,25 < |r| < 0,75$ помірна кореляція.

Аналіз показав, що перебіг реконвалесценції корелював з локалізацією вогнищ в головному мозку, проведенням еферентної терапії, кортикостероїдів.

За результатами проведеного лікування, обстеження, довготривалого спостереження і консультативних висновків суміжних фахівців були сформульовані і визначені остаточні діагнози у досліджуваній групі пацієнтів (табл. 9.3).

Таблиця 9.3

Остаточні діагнози у пацієнтів досліджуваної групи

Нозологічна форма	Кількість спостережень, n=1200	
	Абс.	%
Арахноенцефаліт	344	28,67
Розсіяний склероз	168	14,00
Енцефаломієлополірадикулоневрит	155	12,92
Менінгоенцефаліт	111	9,25
Розсіяний енцефаломієліт	104	8,67
Дисциркуляторна енцефалопатія	80	6,67
Онкопатологія різноманітної локалізації	64	5,33
Енцефаліт	43	3,58
Енцефаломієліт	39	3,25
Лейкоенцефаліт	27	2,25
ННМК	21	1,75
БАС	16	1,33
Системне захворювання сполучної тканини з ураженням нервової системи (СКВ, ізольований церебральний васкуліт, хвороба Бехчета)	15	1,25
Хвороба Девіка	4	0,33
Туберозний склероз	3	0,25
Мієліт	2	0,17
Саркоїдоз	2	0,17
Сірінгомієлія	2	0,17

Як показано в таблиці, після дообстеження з'явилися нові нозологічні форми: розсіяний склероз, ДЕП, онкопатологія, ГПМК, БАС, системне захворювання сполучної тканини, хвороба Девіка, саркоїдоз, сирингомієлія. Встановлення діагнозу РС у деяких випадках вимагало часу, щоб виявити трансформацію ГРЕМ в РС або провести диференціальну діагностику між схожими станами. У цьому дослідженні даний діагноз встановлювався в основному на Me = 6,7 міс. спостереження (LQ = 3 міс., UQ = 12 міс.). Постановка діагнозу РС проводилася згідно з сучасним критерієм Макдоналда. Середній бал за шкалою EDSS на момент виявлення РС становив Me = 3,4 (LQ = 2 бали, UQ = 5,5 бала). Серед етіологічних факторів, які спочатку були виявлені у пацієнтів з РЕМ/РС домінували EBV 27 (16,07%), HHV6 24 (14,29%), HSV 18 (10,71%). В поодиноких випадках зустрічалися інші патогени, у тому числі і асоціації (HSV + Кр – 1 (0,60%),

EBV + Кр – 1 (0,60%), EBV + HHV6 – 5 (2,98%), HSV+ EBV – 8 (4,76%), HSV + HHV6 – 2 (1,19%), HHV6 + К – 1 (0,60%), EBV + Бр – 2 (1,19%).

У зв'язку з різноманіттям і схожістю клінічних симптомів при різних патологічних станах спостерігалися труднощі в первісному встановленні деяких нозологій. Так, у пацієнтів з діагнозом ЕМППР в подальшому були діагностовані БАС, сірінгомієлія, РС, ГПМК; з діагнозом АЕ – ГПМК, туберозний склероз, пухлина головного мозку, церебральний васкуліт, ДЕП; з діагнозом ЕМ – пухлина головного мозку, РС, мієліт, хвороба Девіка; при РЕМ – РС, ЛЕ, ГПМК, пухлина головного мозку; при МЕ – РЕМ, ГПМК, пухлина головного мозку, саркоїдоз; з діагнозом Е – ДЕП, пухлина головного мозку.

За результатом довготривалого диспансерного спостереження:

- поступова позитивна клінічна динаміка пацієнтів не дивлячись на періодичні клінічні загострення), відзначена у 454 (37,83%) хворих;
- стабільний стан і збереження резидуальної неврологічної симптоматики виявлено у 582 (48,50%) пацієнтів;
- негативна клінічна динаміка, подальше прогресування захворювання спостерігалось у 79 (6,58%) хворих;
- 85 (7,08%) хворих померли в зв'язку з прогресуванням захворювання і неефективністю подальшої терапії. Найбільше число летальних випадків спостерігалось у пацієнтів з онкопатологією, БАС.

9.2 Динаміка антитіл до нейроспецифічних білків (ЗАМ, ОсБМ, NSE, S-100) у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи в період диспансерного спостереження.

Як було описано раніше, імунологічні показники у пацієнтів з різними нозологічними формами відрізнялися. Особливо характерні відмінності спостерігалися щодо рівня антитіл до нейроспецифічних білків (ЗАМ, ОсБМ, NSE, S-100). Як відомо, дані антитіла найбільш часто визначають з метою виявлення аутоімунних процесів при демієлінізуючих захворюваннях. За

даними досліджень, високий рівень таких антитіл є предиктором розвитку або загострення демієлінізуючих захворювань, особливо РС [56, 150].

Ми провели аналіз динаміки цих антитіл у пацієнтів з ускладненим і неускладненим перебігом періоду реконвалесценції (*додаток X*).

Як показано в таблиці, у пацієнтів з ускладненим перебігом періоду реконвалесценції спостерігається перевищення рівня всіх аналізованих антитіл у перші 3 роки спостереження, і достовірна різниця з групою порівняння ($p < 0,01$). Характерно те, що поступова нормалізація рівня даних антитіл у більшій частині пацієнтів відзначається на п'ятому році спостереження. У хворих з неускладненим перебігом періоду реконвалесценції аналізовані показники достовірно не відрізнялися від норми і також поступово знижувалися протягом всього періоду спостереження.

З метою підтвердження зв'язку високого рівня даних антитіл з демієлінізуючими захворюваннями, ми представили динаміку цих показників у пацієнтів з встановленим згодом РС і хворих, які перенесли МЕ (табл. 9.5).

Як показано в *додатку Ц*, у пацієнтів з РС весь період спостереження реєструвався підвищений рівень нейроспецифічних антитіл, більшою мірою ОсБМ. Достовірної позитивної динаміки даних показників в період реконвалесценції не зафіксовано ($p > 0,05$), що свідчило про активність нейроаутоімунних реакцій і ризик прогресування хвороби.

У пацієнтів, які перенесли МЕ, рівень нейроспецифічних антитіл з 1 міс. спостереження і надалі був достовірно меншим порівняно з хворими із РС ($p < 0,01$). Поступова нормалізація всіх показників спостерігалася до 6 міс.

У пацієнтів, що проходили планові курси етіопатогенетичної терапії (2-3 рази на рік) протягом 3-5 років на основі дискретного плазмаферезу, визначено достовірно менший рівень антитіл до нейроспецифічних білків, порівняно з пацієнтами, які не проходили протирецидивне лікування ($p < 0,01$). На 3 рік спостереження тільки у 35,00% пацієнтів з цієї групи реєструвалися підвищений рівень антитіл (у пацієнтів з РЕМ, ЛЕ, ЕМ), тоді як у групі пацієнтів, котрі не проходили лікування, – у 65,00% ($p = 0,001$).

Таким чином, динамічне спостереження за рівнем нейроспецифічних білків додатково дозволяє спрогнозувати характер перебігу хвороби, ймовірність трансформації в РС, розвиток ускладненого періоду реконвалесценції. Проведення планових курсів патогенетичної терапії із застосуванням дискретного плазмаферезу сприяє зниженню рівня нейроспецифічних антитіл і корекції нейроаутоімунного процесу в період реконвалесценції.

9.3 Резюме

Представлений аналіз дозволив зробити висновок, що ускладнений період реконвалесценції спостерігається у 638 (53,17%) пацієнтів і найчастіше (43,58%) обумовлений загостренням резидуальної неврологічної симптоматики, рідше – активною інфекцією (9,58%). Найчастіше погіршення стану у пацієнтів провокували хронічний стрес і ГРВІ (56,43%). Серед патогенів, активність яких визначають в період реконвалесценції, значно домінують віруси (97,39%) здатні до персистенції, особливо EBV (51,30%), HSV (24,35%), HHV6 (14,78%) ($p = 0,002$). На ймовірність розвитку ускладненого періоду реконвалесценції достовірно впливають: тривалість хвороби більше $Me = 3$ років, $p = 0,001$, нозологічна форма ($p = 0,001$), схема проведеної терапії ($p = 0,001$).

У 79 (6,58%) хворих, незважаючи на проведену терапію, спостерігалася негативна динаміка, у 85 (7,08%) – летальний результат у зв'язку з прогресуванням основного захворювання (онкопроцес 5,33%, БАС 1,33%), або трансформацією однієї нозологічної форми в іншу (РС 14,00%). Спрогнозувати протягом періоду реконвалесценції, можливі ризики і терапевтичну тактику дозволяє динамічне спостереження за пацієнтами тривалістю до 5 років, регулярні інструментальні обстеження (МРТ головного мозку), контроль імунологічних показників, особливо рівня антитіл до нейроспецифічних білків. Проведені планово курси патогенетичної нейропротекторної, еферентної терапії в 1,5 рази знижують ризик розвитку ускладнень ($p = 0,0004$), рівень антитіл до нейроспецифічних білків у період реконвалесценції.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Рассеянный склероз и рассеянный энцефаломиелит: особенности этиологии, клиники и гормональной эндолюмбальной терапии // «Сучасні аспекти військової медицини»: Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. 2009. Випуск № 14. С. 601–605.
2. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщев С.П., Токунова Т.Л., Саенко Т.Е., Хмельнов Д.В. Перспективы применения экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии инфекционных болезней // Профілактична медицина. 2010. № 2 (10). С. 80–87.
3. Панасюк Е.Л. Клинические и диагностические особенности Лайм-боррелиоза у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2015. Випуск № 44. Т. 2. С. 276–282.
4. Панасюк О.Л., Марієвський В.Ф., Матяш В.И., Токунова Т.Л. Особенности клиники, диагностики и терапии инфекционных заболеваний с демиелинизацией // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 21–22 травня 2008 р. Тернопіль, 2008. С. 306–307.
5. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщев С.П., Токунова Т.Л., Хмельнов Д.В. Лейкоэнцефалит, энцефаломиелит краснушной и коревой этиологии: особенности клиники, терапии // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», 31 березня – 1 квітня 2011 р. Харків: Видавництво Віровець А.П. «Апостроф», 2011. С. 194–196.
6. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщев С.П., Токунова Т.Л., Березіна Л.В., Мостова О.П., Хмельнов В.Д. Досвід застосування экстракорпоральной фармакотерапии в комплексной терапии Лайм-Боррелиозу // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції

інфекціоністів «Природно-осередкові інфекції», 17–18 травня 2012 р. Ужгород, 2012. С. 74–75.

7. Панасюк О.Л. Оцінка маркерів ушкодження головного мозку при нейроінфекціях вірусної етіології // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб», жовтень 2014 р. Харків, 2014. С. 154–156.

8. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П., Филипенко А.В. Клинико-лабораторные особенности криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-негативным статусом // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 9/3(14). С. 102–111.

9. Матяш В.И., Борщев С.П., Панасюк О.Л., Березина Л.В., Мостова О.П. Применение озонотерапии при затяжном течении вирусных энцефалитов // Матеріали конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 15–16 жовтня 2015 р. Київ. 2015. С. 51–52.

10. Панасюк О.Л. Хронічний прогресивний перебіг нейроінфекції // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 7–9 жовтня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 365–367.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Запальні захворювання нервової системи (ЗЗНС) (менінгіти, енцефаліти, мієліти) – велика група хвороб (30-40% всієї неврологічної патології), патогенез яких на різних етапах може бути пов'язаний з інфекційними чинниками, вони характеризуються тяжким перебігом та займають 3-4 місце серед причин тривалої непрацездатності і інвалідизації у осіб молодого віку. Точних даних про поширеність ЗЗНС в Україні, спектр та значення етіопатогенів, що їх викликають та супроводжують немає. Як показав досвід роботи нашого Центру, діагностика ЗЗНС інфекційної етіології на 1-2 етапах надання медичної допомоги несвоєчасна, що сприяє розвитку МІ, прогресуванню хвороби та інвалідизації пацієнтів.

За сучасними уявленнями, асоційована інфекція (МІ) – це патологічний процес, обумовлений двома або більше різними мікроорганізмами з єдиним патогенезом, до розвитку якого робить свій внесок кожен з інфекційних агентів [80, 109, 175, 177, 219, 261, 266, 278]. Етіологічними агентами МІ можуть бути мікроорганізми одного і того ж сімейства або більш великих таксонів і царств, що призводить не тільки до спотворення клінічної картини, а й обтяженню стану пацієнтів, ускладнення прогнозу для життя. Точних даних про частоту, МоІ, а тим більше МІ у пацієнтів із ЗЗНС немає, а опису особливостей клініки при різних асоціаціях патогенів присвячені поодинокі роботи.

МІ, порівняно з МоІ, не тільки складніше діагностувати, а й лікувати [36, 93, 100, 219, 238, 292, 335]. Якщо для МоІ існують приблизні схеми терапії, то для МІ такі схеми ще не розроблені і не апробовані [219, 229, 248, 256, 319, 323, 331], що було підставою для подальших досліджень в цьому напрямі. Мало вивченим залишається і питання оцінки локальних запальних реакцій у НС пацієнтів з нормальними загальноклінічними показниками СМР і відповідно патогенетичне обґрунтування ІТД.

Достовірне виявлення МІ вимагає призначення комплексної етіотропної терапії, що складається найчастіше з препаратів різних фармакологічних груп. Це, у свою чергу, підвищує ймовірність розвитку тяжких токсичних, алергічних реакцій з подальшим вимушеним скасуванням призначених препаратів [202, 278, 331]. Щорічно з'являються повідомлення про нові методики лікування нервових і інфекційних хвороб, однак вони відносяться в основному до певних ізольованих станів, МІ. У Центрі інфекційних уражень нервової системи ми розробили і провели аналіз ефективності різних схем терапії МоІ і МІ у пацієнтів із ЗЗНС з метою пошуку найбільш патогенетично обґрунтованої та універсальної [15, 16, 20, 163, 164, 181]. Дані схеми ґрунтувалися на комплексному застосуванні етіотропних препаратів, ІТД і проведенні ДПФ, при необхідності лікворокоригуючих маніпуляцій. Тобто було запропоновано поєднання інтра- та екстракорпоральної терапії. Подібних комплексних підходів у лікуванні пацієнтів із ЗЗНС з МоІ і МІ у доступній нам літературі не зустрічається. Крім того, за пацієнтами встановлювалося тривале катамнестичне спостереження з метою аналізу характеру особливостей періоду реконвалесценції, розробки ефективної протирецидивної терапії. В основу даної роботи покладено 17-річний досвід ведення пацієнтів із ЗЗНС інфекційної етіології і поєднаних станів.

Метою цього дослідження було: надати обґрунтування та розробити комплекс ефективних заходів діагностики, лікування та диспансерного нагляду при мікст-інфекції в пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

Сформульовані були завдання: установити частоту й етіологічну структуру МІ в пацієнтів із ЗЗНС; виявити фактори, що сприяють розвитку МІ в пацієнтів із ЗЗНС; визначити провідні клінічні й діагностичні ознаки МІ в пацієнтів із ЗЗНС; виявити клінічні, діагностичні особливості вірусно-вірусних МІ порівняно з моноінфекцією; вивчити клінічні, діагностичні особливості вірусно-бактеріальних МІ в порівнянні з бактеріальною моноінфекцією; дослідити особливості імунологічних показників, рівнів цитокінів у пацієнтів із вірусною та вірусно-бактеріальною МІ; розробити

комплексну терапію та обґрунтувати її ефективність при вірусних МІ у пацієнтів із ЗЗНС; розробити комплекс лікувальних заходів та обґрунтувати їх ефективність у пацієнтів з вірусно-бактеріальною етіологією уражень ЦНС; визначити фактори, які спричиняють ускладнений перебіг реконвалесценції та впливають на наслідки хвороби; вдосконалити схеми діагностики та протирецидивного лікування в період диспансерного спостереження за пацієнтами із ЗЗНС.

Для досягнення мети і реалізації завдань дисертаційної роботи були застосовані методи клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики, а також сучасні методи статистичної обробки медичних даних.

Дослідження проводилося з 2002 до 2017 рр. За цей період згідно з розробленими критеріями було обстежено та проліковано 1200 пацієнтів (840 жінок, 360 чоловіків), у віці від 18 до 81 року (середній вік $35,95 \pm 7,6$ років).

Діагноз встановлювався на підставі даних анамнезу, об'єктивного обстеження соматичного і неврологічного статусів пацієнтів, результатів вірусологічних (ПЛР, ІФА), бактеріологічних та інструментальних методів дослідження (МРТ головного, спинного мозку).

У 261 (21,75%) пацієнта раніше до надходження в ІЕІХ були виявлені патогени: у 220 (18,33%) випадках – один, в 41 (3,42%) – декілька; Велика частина пацієнтів (80,33%) раніше проходили лікування в стаціонарах за місцем проживання, найчастіше у відділеннях неврологічного профілю. За результатами первинного обстеження 284 (23,67%) пацієнтам була призначена протівірусна, 375 (31,25%) – антибактеріальна терапія, ГКС – у 522 (43,50%), імуноглобуліни – 62 (5,17%) пацієнтам.

Проведену в умовах стаціонару терапію 140 (14,52%) пацієнтів оцінили як неефективну, 741 (76,87%) – отримали незначний або короткочасний ефект, 81 (8,40%) – помірний, 2 (9,21%) – хороший.

Клінічне формулювання діагнозу проводилося з урахуванням характеру ураження центральної і периферичної нервової системи, згідно МКБ 10: G 04, G 05, G 09 [226]. В ВІТ ІЕІХ пацієнти поступили з діагнозами АЕ – 500

(41,67%), РЕМ – 278 (23,17%), ЕМПР – 174 (14,50%), МЕ – 129 (10,75%), Е – 63 (5,25%), ЕМ – 30 (2,50%), ЛЕ – 27 (2,25%).

У 522 (43,50%) хворих було діагностовано тяжкий перебіг, у 678 (56,50%) – середнього ступеню. До гострого перебігу віднесено випадки з тривалістю хвороби до 3 місяців, до підгострого – від 3 до 6 місяців, до хронічного – понад 6 міс. У 373 (31,08%) пацієнтів визначили гострий перебіг, у 149 (12,42%) – підгострий, у 678 (56,50%) – хронічний.

За результатами комплексного обстеження 1200 пацієнтів с ЗЗНС у 598 (49,83%) хворих були виявлені маркери реплікативної активності одного патогена (МоІ), у 294 (24,50%) – декількох (МІ), у 308 (25,67%) – активного інфекційного процесу виявлено не було. В етіологічній структурі МоІ виявлено значне превалювання ГВІ (до 86,29%). Рідше реєструвалися Бр (4,01%), ТБ (2,68%), Т (0,5%), Х (0,33%), інші бактеріози (3,34%). При визначенні взаємозв'язку типу патогена і тяжкості хвороби, було зазначено, що у пацієнтів з туберкульозним, бактеріальним, грибковим ураженням нервової системи в усіх випадках спостерігався тяжкий перебіг хвороби. Для бактеріальної, грибової нейроінфекції, туберкульозу – гострий перебіг хвороби. Рецидиви хвороби навіть після проведеної раніше терапії спостерігалися частіше у пацієнтів з EBV, CMV і HHV6 інфекцією, бореліозом. У пацієнтів з МоІ з хронічним перебігом тривалість хвороби становила $Me = 2,53$ року ($LQ = 1,0$, $UQ = 3,0$ року).

У 294 (24,50%) пацієнтів були зареєстровані різні асоціації патогенів: вірусно-вірусні (ВВ) – у 225 (76,53%), вірусно-бактерійні (ВБ) – 37 (12,59%), вірусно-протозойні (ВП) – 12 (4,08%), вірусно-хламідійні (ВХ) – 6 (2,04%), вірусно-спірохітозні (ВС) – 7 (2,38%), вірусно-грибкові (ВГр) – 3 (1,02%), бактеріально-грибкові (БГр) – 4 (1,36%) пацієнтів.

Серед ВВ-асоціацій домінували герпесвірусні – 176 (78,22%). Значно рідше зареєстровано поєднання ГВ і вірусу кору (ГВК) – 25 (11,11%), ГВ і вірусу краснухи (ГВКр) – 12 (5,33%), ГВ і ентеровірусів (ГВЕ) – 10 (4,44%), герпесвірусів і Т-лімфотропного вірусу (ГВН) – 2 (0,89%). Поєднання маркерів реплікативної активності ГВ і вірусу кору (ГВК) було виявлено у 25 пацієнтів

(11,11% з числа ВВ інфекції, 2,08% від загального числа пацієнтів): EBV+К – 8 (32,00%), HSV+К – 7 (28,00), HHV6+К – 5 (20,00%), HSV+HHV7+К – 1 (4,00%), HSV+EBV+К – 2 (8,00%), HHV7+К – 1 (4,00%), CMV+К – 1 (4,00%). У всіх випадках специфічні антитіла IgG до вірусу кору методом ІФА були виявлені в лікворі.

Маркери реплікації ГВ і вірусу краснухи (ГВКр) була виявлена у 12 пацієнтів (5 чоловіків, 7 жінок) (5,33% з числа ВВ інфекції, 1% від загального числа пацієнтів): EBV+Кр – 6 (50,00%), HSV+Кр – 3 (25,00), HHV6+Кр – (8,33%), CMV+Кр – 2 (16,67%). У всіх випадках специфічні антитіла IgG до вірусу краснухи методом ІФА були виявлені в лікворі. Маркери вірусно-бактерійної інфекції зареєстровані у 37 (12,59% з числа мікст-інфекції, 3,08% із загального числа) пацієнтів. Найбільш часто це були поєднання ГВ і борелій (ГВБр) – 12 (32,43%), дещо рідше ГВ і мікробактерії туберкульозу (ГВТБ) – 9 (24,32%), ГВ і *Streptococcus pneumoniae* (ГВПн) – 8 (21, 62%), ГВ і *Staphylococcus spp.* (ГВСф) – 3 (8,11%), ГВ та інших бактерій (неідентифікованих) (ГВБк) – 5 (13,51%).

При ГВБр інфекції (12 випадків) в якості вірусних асоціантів з Бр були зареєстровані тільки 2 типи ГВ (HSV, EBV), зі значним превалюванням EBV (83,33%). Герпесвірусно-туберкульозна (ГВТБ) інфекція була зареєстрована у 9 пацієнтів. За даними анамнезу, записів у документації в пацієнтів з ВВ, ВП, ВС найбільш часто спостерігали хронічний рецидивуючий перебіг хвороби (у 55,11%, 75,00% і 71,43% випадків відповідно). Тривалість хвороби при цьому становила $Me = 2,33$ року ($LQ = 1,1$, $UQ = 4,1$ року). При ВБ, ВГр, БГр – гостре (57,50%, 100,00%, 50,00% відповідно).

Проведений аналіз факторів, які можуть спричиняти або супроводжувати розвиток МІ у пацієнтів з ЗЗНС, показав, що тип інфекції (МоІ або МІ) достовірно пов'язаний з діагностованим раніше типом етіопатогенів (за методом ANOVA Краскелла-Уолліса $\chi^2 = 30, 12, df = 3, p = 0,0001$), схемами попередньої терапії ($\chi^2 = 85,45, df = 3, p = 0,0007$), призначенням раніше протівірусних ($\chi^2 =$

14,06, $df = 2$, $p = 0,0002$), антибактеріальних ($\chi^2 = 13,14$, $df = 2$, $p = 0,004$) препаратів.

Проведено було детальний аналіз відповідностей і збігів виявлених етіологічних факторів при первинних обстеженнях з результатами обстеження пацієнтів в умовах ВІТ ІЕІХ ($\chi^2 = 79,75$, $df = 27$, $p = 0,0001$). Встановлено, що у 77 (6,48%) випадках патоген збігався з первинно виявленими, у 124 (10,33%) – був збіг тільки з одним, в 7 (0,58%) – з двома. У 52 (4,33%) хворих після проведеної етіотропної терапії патогени не визначались, у 682 (56,83%) пацієнтів були виділені різні інфекційні агенти, обстеження щодо яких раніше взагалі не проводилося. У 258 (21,50%) випадках при комплексному обстеженні даних щодо активного інфекційного процесу отримано не було, але порівняти з попередніми даними не було можливості, так як повноцінного обстеження цих хворим раніше також не проводилося.

Найбільше число збігів патогенів за динамікою обстежень стосувалося активності EBV 20 (16,13%), HSV 15 (12,10%), борелій – 13 (10,48), бактерій – 14 (11,29%), HSV + CMV (85,75%). Достовірне збільшення числа патогенів, порівняно з результатами попередніх досліджень відзначено у 65 хворих (5,42%). З цієї групи пацієнтів ($\chi^2 = 30,62$, $df = 2$, $p = 0,0001$) 26 (10,48%) раніше проводилася терапія АЦ. Отримані нами результати порівняти ні з чим, так як в доступній нам літературі подібних аналізів в Україні раніше не проводилося, але очевидні причини, які можуть сприяти рецидивам хвороби, формування МІ: неадекватно проведена первинна діагностика, недостатньо комплексне обстеження СМР, призначення різноманітних етіотропних препаратів без етіологічного підтвердження діагнозу і подальшого контролю її ефективності.

Клінічні прояви ЗЗНС, як і станів, що вимагають з ними диференціальної діагностики, різноманітні [9, 287, 290]. З метою виявлення клінічних критеріїв, що визначають тип інфекції (МоІ, МІ) у пацієнтів із ЗЗНС, був проведений порівняльний аналіз 150 основних клінічних і

нейровізуалізаційних симптомів і синдромів у 3 групах пацієнтів: I група – 598 осіб з маркерами МоІ, II група – 294 людини з маркерами МІ; III група – 308 осіб, у яких активного інфекційного процесу виявлено не було. У результаті аналізу було виділено 15 симптомів/синдромів, патологічних характеристик, за якими досліджувані групи достовірно відрізнялися: це підвищення індексу qSOFA ≥ 2 балів, на тлі тривалої лихоманки (Me = 33,8 дня), стійкий інтенсивний головний біль, порушення свідомості за ШКГ (Me = 11 балів), з явищами набряку-набухання головного мозку, лімфаденопатією, поліорганною недостатністю, токсикозом, ексикозом, стійкими невралгіями, порушенням функції тазових органів за типом затримки, багатовогнищевим ураженням головного мозку, за даними МРТ (Me = 4 вогнища і більше), з накопиченням цими осередками контрасту. На нашу думку, найбільш значущими з них слід вважати: тривалу лихоманку Me = 33,8 дня, порушення свідомості, лімфаденопатію, поліорганну недостатність, багатовогнищеве ураження головного мозку, за даними МРТ.

З метою виявлення особливостей клініки залежно від типу асоціації, ми провели порівняльний аналіз МоІ і МІ. За результатами обстеження в умовах ВІТ ІЕІХ, у 516 (43,00%) пацієнтів виявлена МоГВІ, у 176 (14,67%) – МіГВІ. При МіГВІ виявлено 15 варіантів поєднань ГВ, серед яких найбільш часто реєструвалися: HSV+CMV – 34,09%, HSV+EBV -19,32%, HSV+CMV + EBV – 11,36%, EBV+HHV6 – 9,09 %. Основною нозологічною формою МіГВІ є АЕ (58,52%), рідше РЕМ (17,05%), $p = 0,02$. У пацієнтів з МіГВІ визначалася велика частота реєстрації лікворогіпертензійного (до 77,67%) синдрому ($p = 0,016$), нейроендокринних порушень (до 86,49%), лімфаденопатії (до 96,12%), бульбарних (до 57,28%), екстрапірамідних (до 49,51%), когнітивних (86,41%) і психічних (91,26%) порушень, вегетативної дисфункції (до 89,32%) ($p = 0,001$). За даними МРТ головного мозку, у пацієнтів з МіГВІ частіше порівняно з МоГВІ реєструється ГГС (24,27%), $p = 0,007$, ознаки атрофії головного мозку (88,89%), $p = 0,01$ і вогнища демієлінізації в спинному мозку (41,67%), $p = 0,04$.

Повідомлення про ураження НС вірусами кору і краснухи нечисленні [9, 25, 60, 215]. У нашій роботі ми зареєстрували випадки виявлення у СМР антитіл до даних вірусів у поєднанні з маркерами активності вірусів герпесу. Маркери кору і краснухи, у пацієнтів із ЗЗНС асоціювалися найбільш часто з EBV (32,00% і 50,00%), рідше з HSV (28,00% і 25,00%), HHV6 (20,00% і 8,33%). Основними нозологічними формами при цьому є: PEM (36,6% і 57,14%), EM (13,33%), LE (30,00% і 42,86%). У клінічній картині при цьому поряд з руховими (66,67% і 50,00%), бульбарними (54,55% і 83,33%) порушеннями провідну роль відіграють неухильно прогресуючі когнітивні (100,00%), психічні порушення (100,00%), епілептиформний синдром з рефрактерними до призначених антиконвульсантів нападами (50,00% і 66,67%), переважно за типом фокальних. За даними МРТ головного мозку, у всіх пацієнтів поряд з вогнищевими змінами визначаються ознаки атрофії головного мозку, що підтверджує глибокі нейродегенеративні зміни і несприятливий прогноз. Таким чином, за своїм перебігом дані стану збігаються з клінікою паненцефаліта і підгострого склерозуючого енцефаліту [8, 60, 215], що дає підстави припустити велику негативну патоморфологічну роль в даних МІ вірусів кору та краснухи.

ГВТБ мікст-інфекція (HSV – 77,78%, CMV – 22,22%) виявлена у 36,00% хворих з ТБ легень та/або позалегенових структур і перебігала у вигляді МЕ (100,00%). МЕ при ГВТБ інфекції відрізняється гострим початком, з формуванням поряд з класичними симптомами ТБ психопатологічного синдрому (100%), епісиндрому з частими рефрактерними вторинно генералізованими нападами (55,57%), $p = 0,01$. За даними МРТ, поряд з гідроцефальним синдромом визначено формування зон запалення і деструкції в субкортикальних відділах лобових, скроневих, тім'яних частках, характерних більшою мірою для ГВІ. У професійній літературі ми знайшли детальну презентацію клініки ГВТБ, туберкулезно-грибкового ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [97]. У осіб ж з ВІЛ-негативним статусом особливості клініки ГВТБ МІ не розглядалися, були

тільки окремі повідомлення про дослідження активності у хворих з туберкульозом легень [138, 155, 169, 249, 326], у зв'язку з чим отримані нами дані мають практичну цінність як для лікарів-інфекціоністів, так і для фтизіатрів.

Цікавим є і той факт, що у 45,95% хворих з бактеріальними МЕ неспецифічної етіології, реєструють асоціації бактерій з іншими патогенами, найбільш часто ГВ (76,47%). Клінічно дана група відрізняється стійкою лихоманкою ($M_e = 25$ днів), появою нової вогнищевої неврологічної, продуктивної психопатологічної симптоматики, (100,00%), генералізованих епіпадів (35,29%) на 7 день антибактеріальної терапії. За даними МРТ, характерна наявність вогнищ запалення в субкортикальних відділах лобових, скроневих часток, стовбурі головного мозку, зокрема і з явищами дислокації (41,18%), ділянками крововиливів (29,41%). Як показав аналіз, складності первинної діагностики даної патології полягали у відсутності настороженості лікарів щодо можливої асоціації вірусів і бактерій, нейтрофільний характер цитоза СМР, рідкісне проведення люмбальних пункцій з метою контролю ефективності терапії [146, 295].

Як відомо, при активній EBV-інфекції у зв'язку з перехресними реакціями можуть спостерігатися хибнопозитивні результати ІФА на IgG IgM *Borrelia burgdorferi* [197]. Тому всім пацієнтам з первинно виявленими антитілами до борелії ми проводили додаткове тестування методами ПЛР, ІФА на активну EBV-інфекцію, сифіліс, блот-аналіз на бореліоз. Додатково досліджувалися ревмопроби, ANA. При розширеному обстеженні пацієнтів у 34,29% хворих з бореліозом була виявлена асоціація борелій з EBV, при цьому враховувалися тільки ті випадки, при яких вірус або антитіла до нього визначали у СМР. У 83,33% випадків в СМР знаходили ДНК EBV. Основними нозологічними формами при МІ були РЕМ (25,00%) і ЕМПР (58,33%). Для хворих характерний тяжкий перебіг (81,82%), тривала ($M_e = 61,3$ днів) лихоманка, стійкі невралгії (75,00%), аміотрофії (66,67%), бульбарні (83,33%), психічні (100,00%) порушення. За даними МРТ, формування множинних вогнищ запалення і

дем'єлінізації, у 75,00% накопичується контраст в головному (100%) і в спинному мозку (83,33%) на тлі атрофічних змін в ЦНС. Виявлені клінічні особливості МІ і раніше не були описані. У літературі були повідомлення лише про поєднання кліщового бореліозу з кліщовим енцефалітом, ерліхозом [126, 197].

З метою виявлення характерних для МоІ і МІ змін в імунній системі провели відповідне обстеження. Було встановлено, що найбільш значні порушення в кількісних і функціональних показниках клітинної і гуморальної ланок імунітету зареєстровані у пацієнтів з ГВБк, ГВТБ, ГВК, ГВКр інфекціями. Максимально виражені нейроаутоімунні процеси (підвищення рівня ЦК, антитіл до ОсБМ, NSE, S-100) спостерігаються у пацієнтів з маркерами активності ГВК, ГВКр і ГВБр ($p = 0,001$), що визначає і нозологічні форми при цих інфекціях.

Загальновідомо, що основним критерієм запалення в оболонках є цитоз, підвищення рівня білка, осадових проб [11, 212, 220, 280, 318, 337]. Однак, як показав наш досвід роботи і результати досліджень інших фахівців [112, 166, 227, 310], не у всіх випадках інфекційна патологія ЦНС супроводжується зміною загальноклінічних показників СМР, особливо якщо процес локалізується у речовині головного мозку, при хронічному рецидивуючому перебігу. Триває пошук достовірних лабораторних критеріїв запалення в нервовій системі.

Ми проаналізували низку робіт вітчизняних і зарубіжних дослідників, присвячених дослідженню рівнів цитокінів в СМР, але більша частина публікацій відносяться до гострих станів (бактеріальні гнійні і серозні МЕ), дем'єлінізуючих захворювань [2, 3, 6, 21, 40, 53, 58, 135, 192]. Порівняльний аналіз рівнів цитокінів в крові і СМР у пацієнтів з МоІ і МІ раніше не проводився.

В межах дисертаційного дослідження 50 пацієнтам було проведено дослідження сироватки крові та СМР на цитокіни (30 пацієнтам з АЕ і 20 з РЕМ), які відповідно до МоІ і МІ були розділені на підгрупи. Було встановлено, що для пацієнтів з МІ маркерами інтратекального запалення є прозапальні цитокіни в СМР, рівень даних сполук достовірно був вище в

лікворі порівняно з кров'ю і перевищував аналогічні значення у хворих з моноінфекцією. У 92,31% хворих з АЕ рівень даних цитокінів був підвищеним на тлі нормальних загальноклінічних показників СМР: ФНО- α (у 33,5 разів, $p = 0,01$), ІЛ-1 β (у 18,5 разів, $p = 0,001$), ІЛ-6 (у 16,8 разів, $p = 0,001$), ІЛ-2 (у 9,8 разів, $p = 0,001$). У пацієнтів з РЕМ з МІ в СМР визначена домінація ФНО- α (перевищення рівня щодо норми у 44 рази, $p = 0,001$), ІЛ-1 β (у 25 разів, $p = 0,001$), ІЛ-6 (у 21,6 рази, $p = 0,001$), ІЛ-10 (у 18,5 разів, $p = 0,003$). Переважання прозапальних у пацієнтів з АЕ і РЕМ з МІ слід розглядати як несприятливий фактор розвитку вторинних іммуноопосередкованих ушкоджень головного мозку.

Таким чином, було встановлено, що маркерами інтратекального запалення слід вважати і підвищений рівень прозапальних цитокінів, особливо таких сполук як ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-6. Виявлення підвищеного рівня даних сполук було підставою для розробки інтратекальної протизапальної терапії.

У сучасній медицині описано досить багато схем етіотропної терапії запальних захворювань НС [7, 23, 253, 256]. Але більшість запропонованих методів відносяться до терапії МоІ [32]. Питання терапії МІ у пацієнтів із ЗЗНС залишаються відкритими, особливо суперечливими є аспекти адекватної патогенетичної терапії, зокрема інтратекальної. Це слугувало підставою для пошуку і апробації схеми терапії, яка була б універсальною, базовою для пацієнтів з різними типами інфекцій (вірусними та вірусно-бактеріальними МІ).

З метою визначення найбільш ефективної схеми терапії пацієнтів з вірусною МІ усі хворі (742) з вірусною інфекцією були розділені на дві групи: 524 (70,62%) МоІ і 218 (29,30%) МІ. За характером терапії ці пацієнти були розділені на 4 групи. Так, 524 хворих з маркерами МоІ були розподілені на наступні групи: I – 96 (18,32%) пацієнтів, терапія яких проводилася з використанням тільки ЕТП (група порівняння); II – 70 (13,36%) хворих,

терапія яких проводилася поєднанням ЕТП та ІТД; III – 111 (21,18%) ЕТП і ДПФ; IV – 247 (47,14%) пацієнтів, поєднанням ЕТП з ІТД і ДПФ.

Пацієнти з МІ також були розподілені на 4 групи: I а – 55 (25,23%) пацієнтів, терапія яких проводилася з використанням тільки ЕТП (група порівняння); Па – 44 (20,18%) хворих, терапія яких проводилася поєднанням ЕТП та ІТД; Ша – 48 (22,02%) ЕТП і ДПФ; IVа – 71 (32,57%) ЕТП з ІТД і ДПФ. Було встановлено, що найбільш універсальною (для МіГВІ, ГВК, ГВКр) і клінічно ефективною схемою лікування вірусної МІ є комплексна терапія, заснована на застосуванні противірусних препаратів з урахуванням етіології процесу, ДПФ і ІТД.

У пацієнтів на тлі даної терапії стабільна позитивна клінічна динаміка розвивається з $M_e = 6,42$ дня лікування (в групі порівняння з $M_e = 9$ дня, ($p = 0,001$), відзначається менша частота залишкових явищ, особливо щодо психопатологічного синдрому (21,13 %, $p = 0,003$), лихоманки (12,68%, $p = 0,003$), лімфаденопатії (18,31%, $p = 0,077$). Хороший терапевтичний ефект реєструється в 65,99% випадків, що в 2 рази частіше, ніж в групі порівняння ($p = 0,002$). По закінченню курсу лікування у пацієнтів спостерігається корекція імунологічних порушень: підвищення абсолютного числа $CD3+CD19+$ (на 47,82%), $CD3+CD16+CD56+$ (на 82,85%), цитотоксичності мононуклеарів (на 39,83%), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (52,51%), зниження рівня ЦІК (на 38,46%), підвищення фагоцитарного індексу (на 50,23%), зниження сенсibiliзації нейтрофілів до NSE (на 57,24%), рівня антитіл до нейроспецифічних білків на 30-40% від вихідного рівня. Комплексна терапія, заснована на застосуванні антибактеріальних препаратів з урахуванням етіології процесу, ДПФ, ІТД, лікворокоригуючих маніпуляцій ефективна (в 89,69% випадках), і універсальна, так як дозволяє впливати на основні ланки патогенезу різних вірусно-бактеріальних інфекцій.

Позитивна клінічна динаміка розвивається уже з $M_e = 5-6$ дня лікування. У пацієнтів з ГВБк достовірно швидше порівняно з ГВТБ, ГВБр, спостерігається блокування вогнищевих синдромів: бульбарних, рухових,

сенсорних порушення (з $Me=7$ дня, $p = 0,001$). Початок санації СМР реєструвався з $Me = 4$ дня, а повна санація у 58,82% на $Me = 15$ день лікування ($p > 0,05$). Таким чином, порівняльний аналіз оцінки ефективності запропонованих схем для пацієнтів з МоІ і МІ, дозволив встановити найбільш універсальну базову етіопатогенетичну терапію. Було доведено також, що ІТД (до 5-7 введень) пацієнтам із ЗЗНС є патогенетично обґрунтованим, сприяє пригніченню синтезу прозапальних цитокінів та стабілізації ГСБ. Після першого ІТД пацієнтам спостерігається достовірне зниження від вихідного рівня: – при АЕ ІФН- α (на 38,88%), ІФН- γ (на 51,61%), ФНП- α (на 46,55%), ІЛ-1 β (на 37,50%), ІЛ-2 (на 25,71%), ІЛ-6 (на 20,00%); – при РЕМ ІФН- α (на 33,3%), ІФН- γ (на 31,35%), ФНП- α (на 48,14%), ІЛ-1 β (на 40,00%), ІЛ-2 (на 31,03%), ІЛ-6 (на 26,35%).

Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-10 у СМР зберігається підвищеним більшою мірою у пацієнтів з РЕМ, що визначає необхідність подальшого інтратекального введення препарату.

Ефективність комплексної терапії досліджувалася і у пацієнтів з маркерами вірусно-бактеріальної МІ. Було встановлено, що на тлі даного лікування при ГВТБ МІ зміна характеру лихоманки спостерігається з $Me = 6$ дня, регрес бульбарних порушень – з $Me = 10$ дня, лікворогіпертензійного синдрому – $Me = 13$ дня терапії ($p = 0,01$). Стабільна динаміка санації ліквору спостерігалася на $Me = 14$ ($p = 0,05$), а повна санація на $Me = 46$ день лікування (у 44,44%) ($p = 0,01$).

У пацієнтів з маркерами ГВБр МІ регрес інтоксикаційного синдрому, гіпертермії спостерігалися з $Me = 6$ дня терапії; рухових, сенсорних, бульбарних порушень – на $Me = 8-10$ день, вегетативної дисфункції – на $Me = 12$ день, невралгій – до $Me = 29$ дня терапії. По закінченню комплексної терапії найменше число резидуальних синдромів спостерігалось у пацієнтів з неспецифічним БкМЕ і асоційованим ГВБк МЕ ($p = 0,001$). У 77,78% пацієнтів з ГВТБ МЕ зберігався стійкий церебрастенічний синдром, ліквородинамічні порушення і вегетативна недостатність, що вимагало подальшого спостереження неврологів,

нейрохірургів, продовження протитуберкульозної і лікворокоригуючої терапії ($p = 0,001$).

У пацієнтів з маркерами Бр, ГВБр інфекції найбільш часто реєструвався залишковий неврологічний дефіцит (рухові (83,33%), сенсорні порушення (83,33%), невралгії (75,00%), на тлі психопатологічної симптоматики (75,00%), що вимагало подальшого продовження або курсового проведення нейропротекторної, судинної та еферентної терапії ($p = 0,002$).

На тлі комплексної терапії у пацієнтів різних етіологічних груп спостерігалася корекція імунологічних показників: підвищення цитотоксичності мононуклеарів, фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного індексу, зниження сенсibiliзації нейтрофілів до NSE, при помірному підвищенні антитіл до нейроспецифічних антигенів (ЗАМ, ОсБМ на 10-20%), у пацієнтів з ГВБр, що передбачало подальший ризик розвитку нейроаутоімунних реакцій і необхідність проведення протирецидивної терапії.

На нашу думку, дуже важливим для пацієнтів із ЗЗНС є вивчення періоду реконвалесценції, чинників, які можуть провокувати розвиток рецидивів, вдосконалення протирецидивної терапії. Робіт, присвячених тривалому спостереженню (до 3-5 років і більше) за даною категорією пацієнтів, ми не зустрічали, що слугувало підставою для подальших досліджень в цьому напрямі. З 1200 пацієнтів, які пройшли обстеження в умовах ВІТ ІЕІХ, надалі під регулярним наглядом перебувало 1092 (91,00%) пацієнта.

За результатами даного спостереження встановили, що ускладнений період реконвалесценції спостерігається у 53,17% пацієнтів і в 9,58% випадків обумовлений активацією інфекції. Серед інфекційних збудників, активність яких визначали в період реконвалесценції, значно домінували віруси (97,39%) здатні до персистенції, особливо EBV (51,30%), HSV (24,35%), HHV6 (14,78%) ($p = 0,004$). Провідними причинами розвитку рецидивів є психоемоційний стрес і ГРВІ (81,94%), а факторами розвитку:

тривалість хвороби $Me = 3,16$ року і більше ($p = 0,001$), МІ ($p = 0,002$), нозологічна форма (РЕМ, ЛЕ, МЕ) ($p = 0,001$) і відсутність протирецидивної терапії ($p = 0,001$). У пацієнтів з МІ активність патогенів при повторних тестуваннях була виявлена у 25,17% хворих, при цьому в 41,00% випадку визначався один з раніше виявлених агентів, найбільш часто EBV ($p = 0,001$).

За результатами довготривалого спостереження ($Me = 3$ роки і більше), повне клінічне одужання спостерігалось у 37,83%; стабільний стан з резидуальною неврологічною симптоматикою – у 48,50%; негативна клінічна динаміка і подальше прогресування захворювання – 6,58%); летальний результат – у 7,08% хворих. Диспансерне спостереження з МР-контролем дозволяє своєчасно виявити ознаки прогресування, трансформації захворювання, сформулювати остаточний діагноз, зокрема РС у 14,00%, БАС – 1,33%. За результатами проведеної 1092 (91,00%) пацієнтам МРТ головного мозку, хребта в динаміці: стабільна МР-картина при всіх обстеженнях була описана у 743 (61,92%) пацієнтів; позитивна МР-динаміка зі зменшенням зони набряку, кількості і розмірів вогнищ, відсутність накопичення ними контрасту або регресу гідроцефального синдрому була описана у 157 (13,08%) пацієнтів; негативна МР-динаміка у вигляді збільшення розмірів та кількості вогнищ, наростання набряку, дислокації мозкових структур, прогресування гідроцефального синдрому, стійке накопичення вогнищами контрасту була відзначена у 192 (16,00%) пацієнтів. При більш детальному аналізі було встановлено, що є достовірна різниця в результатах контрольних МР досліджень з нозологічною формою ($\chi^2 = 34,07$ $df = 1$, $p = 0,007$). Негативна МР-картина найчастіше спостерігалася у пацієнтів з первинним діагнозом РЕМ 113 (58,85%), Е 27 (14,06%), ЛЕ 17 (8,85%) і МЕ 16 (8,33%), і значно рідше у хворих з ЕМПР 10 (5,21%), ЕМ 6 (3,13%), АЕ 3 (1,56%). У пацієнтів з ускладненим перебігом реконвалесценції відзначається стійке ($Me = 3$ роки) підвищення рівня антитіл до нейроспецифічних білків (ЗАМ, ОсБМ, NSE, S-100) ($p < 0,01$), спричиняючи прогресування хвороби.

З метою аналізу ефективності протирецидивної терапії у період диспансерного спостереження всі пацієнти були розділені на 2 групи: 433 (36,08%) хворих, які проходили регулярні (2-3 рази на рік) впродовж 3-5 років курси патогенетичної еферентної терапії з курсовим застосуванням дискретного ДПФ (5-7 сеансів); 762 (63,50%), які не проходили патогенетичну терапію. За пацієнтами вели довгострокове спостереження зі спеціальною схемою обстеження. Було встановлено, що проводячи курси планової патогенетичної нейропротекторної та еферентної терапії (ДПФ) кожні 4-6 місяців впродовж 3 років у 1,5 разів ($p = 0,001$) можна знизити вірогідність розвитку клінічних ускладнень в період реконвалесценції, і в 1,25 раз – ймовірність активації інфекції ($p = 0,04$), зменшити рівень антитіл до нейроспецифічних білків ($p = 0,001$), що патогенетично обґрунтовує застосування ДПФ з протирецидивною метою у пацієнтів із ЗЗНС, особливо з РЕМ, ЕМІР, ЛЕ. Таким чином, в ході досліджень були отримані нові дані про характер перебігу періоду реконвалесценції у пацієнтів з МоІ і МІ, можливі причини рецидивів у даній категорії хворих, ефективні схеми протирецидивної терапії.

За результатами проведеного дослідження було сформульовано 13 висновків і 9 практичних рекомендацій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлені нові підходи вирішення актуальної науково-медичної проблеми клінічної діагностики та патогенетичної терапії мікст-інфекцій у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

1. У пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи маркери мікст-інфекції зареєстровано в $24,50 \pm 1,24$ % випадків, з них вірусно-вірусні складають 76,53 %, вірусно-бактеріальні – 12,59 %, вірусно-протозойні – 4,08 %, вірусно-хламідійні – 2,04 %, вірусно-спірохітозні – 2,38 %, вірусно-грибкові – 1,02 %, бактеріально-грибкові – 1,36 %.

2. Встановлено, що у більшості ($78,25 \pm 1,19$)% випадків на рівні медичних закладів міст, обласних центрів не виконувались загальновідомі етапи діагностики запальних захворювань нервової системи. Противірусні та антибактеріальні препарати (в 23,67% та 31,25% випадках) призначались без урахування етіологічного чинника та подальшого контролю ефективності терапії, особливо при HSV, EBV інфекціях, бореліозі, що сприяло розвитку хронічного перебігу хвороби, реактивації різних збудників інфекції.

3. Виявлено взаємозв'язок між нозологічною формою, тяжкістю та тривалістю хвороби з етіологією мікст-інфекції ($p=0,001$). Так, у пацієнтів із вірусно-вірусними, вірусно-протозойними, вірусно-хламідійними інфекціями частіше був діагностований арахноенцефаліт (49,33 %, 58,33 % і 100,00 %), при вірусно-спірохітозних – енцефаломієлополірадикулоневрит (42,86 %) і хронічний рецидивуючий (у 55,11 %, 75,00 % і 71,43 % випадків відповідно) перебіг хвороби з тривалістю до $M_o=2,33$ років і більше. При вірусно-бактеріальних, вірусно-грибкових, бактеріально-грибкових інфекціях – менінгоенцефаліт (57,50 %, 100,00 %, 100,00 %) і гострий важкий перебіг хвороби ($p=0,001$). Найбільш прогностично несприятливими є асоціації HSV+ТБ, HSV+Пн, EBV+Бр, HSV+EBV, при яких (за даними МРТ) у всіх випадках у головному мозку були зареєстровані запально-деструктивні зміни.

4. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції частіше порівняно з моноінфекцією реєструється перевищення індексу qSOFA ≥ 2 балів (у 2,3 рази, $p=0,0001$), тривала лихоманка (до $Mo=33,84$ днів) ($p=0,04$), інтенсивна цефалгія (в 1,12 рази, $p=0,04$), глибоке пригнічення свідомості за ШКГ ($Me=11,2$ балів) ($p=0,008$), симптоми набряку-набухання головного мозку (у 2 рази, $p=0,002$); лімфаденопатія (в 1,1 рази, $p=0,0002$), пневмонія (у 2,17 рази, $p=0,004$), поліорганна недостатність (у 2,6 разів, $p=0,0001$), токсикоз і ексікоз ($p=0,003$), стійкі болі невропатичного типу (в 1,4 рази, $p=0,02$), бульбарні симптоми (в 1,7 рази, $p=0,02$), порушення функції тазових органів (у 2,3 разів, $p=0,0002$) за даними МРТ головного мозку – вогнища запалення $Me=4$ накопичують контраст (в 1,3 рази, $p=0,0002$).

5. У структурі вірусних уражень ЦНС домінували герпесвірусні ($78,22 \pm 2,76$ %), рідше визначено маркери герпесвірусів і вірусу кору ($11,11 \pm 2,10$ %), герпесвірусів і вірусу краснухи ($5,33 \pm 1,50$ %). Основною нозологічною формою при герпесвірусних мікст-інфекціях є арахноенцефаліт ($58,52$ %) $p=0,02$ з клінічним домінуванням стійкої цефалгії, зумовленої ліквородинамічними порушеннями (до $77,67$ %), бульбарних (до $57,28$ %), когнітивних ($86,41$ %), нейроендокринних (до $86,41$ %) і психічних ($91,26$ %) порушень, вегетативної дисфункції (до $89,32$ %), що свідчило про переважну локалізацію патологічного процесу в корі і стовбурі головного мозку ($p=0,001$). У випадках поєднання маркерів кору, краснухи й герпесвірусів (EBV, HSV1/2 і HHV6), провідними нозологічними формами були: РЕМ ($36,6$ % і $57,14$ %), ЛЕ ($30,00$ % і $42,86$ %), які клінічно відрізнялися прогресуючими когнітивними, психічними порушеннями ($100,00$ %), фокальними нападами рефрактерними до призначених антиконвульсантів ($50,00$ % і $66,67$ %).

6. У структурі вірусно-бактеріальних інфекцій домінували поєднання герпесвірусів із бореліями – $32,43 \pm 7,0$ %, рідше з мікобактеріями туберкульозу – $24,32 \pm 7,15$ %, *Streptococcus pneumoniae* – $21,62 \pm 6,86$ %, з *Staphylococcus spp.* – $8,11 \pm 4,55$ %, герпесвірусів та інших неідентифікованих бактерій – $13,51 \pm 5,70$ %.

Герпесвірусно-туберкульозний менінгоенцефаліт (HSV – 77,78 %, CMV – 22,22 %) зареєстровано в 36,00 % хворих із туберкульозом легень та/або позалегенових структур та відрізняється гострим початком із порушенням психіки (100 %), вторинно-генералізованими епіпадами (55,57 %, $p=0,01$), з формуванням (за даними МРТ) гідроцефального синдрому, зон запалення та деструкції в субкортикальних відділах лобових, скроневих і тім'яних часток, характерних більшою мірою для герпесвірусної інфекції.

У хворих із бактеріальними менінгоенцефалітами неспецифічної етіології в 45,95 % випадків зареєстровано асоціації бактерій з іншими патогенами, найчастіше з герпесвірусами (76,47 %). Клінічно ця група відрізнялася стійкою лихоманкою ($Me=25$ днів), прогресуванням неврологічної симптоматики, психопатологічних порушень (100,00 %), вторинно-генералізованих епіпадів (35,29 %) на тлі антибактеріальної терапії ($Me=7$ день).

У 34,29 % хворих із хронічним бореліозом додатково визначено маркери активності герпесвірусів (EBV), переважно при енцефаломієлополірадикулонеуриті (58,33 %), для якого характерним є тяжкий перебіг (81,82 %), тривала ($Me=61,3$ днів) лихоманка, бульбарні (83,33 %), психічні (100,00 %) порушення, стійкі невропатичні болі.

7. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції виявлено значне пригнічення всіх ланок клітинного та гуморального імунітету ($p=0,001$), особливо при герпесвірусно-бактеріальній, герпесвірусно-туберкульозній інфекції. Максимально виражені імунопатологічні процеси (підвищення рівня ЦІК, антитіл до ОсБМ, NSE, S-100) зареєстровано при герпесвірусно-краснушній, герпесвірусно-коровій і герпесвірусно-бореліозній мікст-інфекціях ($p=0,001$), що необхідно враховувати при проведенні патогенетичної терапії.

8. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції рівень прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-6) у спинномозковій рідині вищий ($p=0,001$), ніж у крові, та порівняно з моноінфекцією, що відображає активність інтрацельного

запалення, навіть при нормальних цитологічних показниках ліквору (у 92,31 %). Спектр і рівень прозапальних цитокінів у СМР корелював із нозологією, тяжкістю й характером перебігу хвороби. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції з АЕ відзначено домінування в спинномозковій рідині ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-10 ($p=0,001$), при РЕМ – ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-2 ($p=0,001$).

9. Клінічно найбільш ефективною схемою лікування вірусної мікст-інфекції є комплексна терапія, яка заснована на застосуванні противірусних препаратів з урахуванням етіології процесу в поєднанні з дискретним плазмаферезом та інтратекальним введенням дексаметазону. Гарний терапевтичний ефект при цьому зареєстровався в 65,99 % випадків ($p=0,002$), переважно з $Me=6,42$ дня лікування ($p=0,001$), відзначалася менша частота залишкових явищ ($p=0,003$), спостерігалася корекція імунологічних порушень: підвищення абсолютного числа CD3-CD19+ лімфоцитів (на 85,71 %), CD3-CD16+CD56+ лімфоцитів (на 82,85 %), цитотоксичності моноцитів (на 39,83 %), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (52,51 %), зниження рівня ЦІК (на 38,46 %), підвищення фагоцитарного індексу (на 50,23 %), зниження рівня антитіл до нейроспецифічних білків на 30–40%.

10. У хворих із маркерами вірусно-бактеріальної інфекції комплексна інтра- та екстракорпоральна терапія ефективна в 89,69 % випадках. Позитивна клінічна динаміка при цьому розвивалася з $Me=5-6$ дня лікування. При герпесвірусно-бактеріальній інфекції достовірно швидше порівняно з герпесвірусно-туберкульозною, герпесвірусно-бореліозною спостерігався регрес вогнищевих неврологічних синдромів (з $Me=7$ дня, $p=0,001$) і санація спинномозкової рідини (на $Me=15$ день, проти $Me=46$ дня, $p=0,01$) і найменша кількість резидуальних явищ ($p=0,01$). На тлі такої комплексної терапії спостережено корекцію імунологічних показників: підвищення цитотоксичності мононуклеарів, фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного індексу, зниження сенсебілізації нейтрофілів до NSE.

11. Інтратекальне введення дексаметазону пацієнтам із запальними захворюваннями нервової системи є патогенетично обґрунтованим і

сприяє пригніченню синтезу прозапальних цитокінів та стабілізації ГЕБ. Після першого інтратекального введення дексаметазону помічено достовірне зниження від вихідного рівня: при арахноенцефаліте ІФН- α (на 38,88 %), ІФН- γ (на 51,61 %), ФНП- α (на 46,55 %), ІЛ-1 β (на 37,50 %), ІЛ-2 (на 25,71 %, ІЛ-6 (на 20,00 %); при розсіяном енцефаломієліте ІФН- α (на 33,3 %), ІФН- γ (на 31,35 %), ФНП- α (на 48,14 %), ІЛ-1 β (на 40,00 %), ІЛ-2 (на 31,03 %), ІЛ-6 (на 26,35 %) ($p=0,01$).

12. Ускладнений період реконвалесценції було спостережено в 53,17 % пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи, і тільки в 9,58 % випадків він був зумовлений активацією інфекції. Серед збудників, які провокували розвиток рецидивів у період реконвалесценції домінували віруси (97,39 %), здатні до персистенції: EBV (51,30 %), HSV (24,35 %), HHV6 (14,78 %) ($p=0,004$). Провідними причинами рецидивів були психоемоційний стрес і ГРВІ (81,94 %), а сприятливими факторами: тривалість хвороби $Me=3,16$ року і більше ($p=0,001$), мікст-інфекція ($p=0,002$), нозологічна форма (РЕМ, ЛЕ, Е) ($p=0,001$), стабільно ($Me=3$ роки) підвищений рівень антитіл до нейроспецифічних білків (ОсБМ, NSE, S-100) ($p<0,01$) і відсутність патогенетичної терапії ($p=0,001$). Серед осіб із маркерами мікст-інфекції активність патогенів при повторних тестуваннях виявлена в 25,17 % хворих, при цьому в 41,00 % випадків визначено один із раніше виявлених агентів, найчастіше EBV ($p=0,001$).

13. За результатами тривалого спостереження ($Me=3$ роки і більше) повне клінічне одужання виявлене в $37,83\pm 1,40$ %; стабільний стан із резидуальною неврологічною симптоматикою – у $48,50\pm 1,44$ %; негативна клінічна динаміка й наступне прогресування захворювання – у $6,58\pm 0,72$ %; летальний наслідок – у $7,08\pm 0,74$ % хворих. Проведення планових курсів еферентної терапії в період реконвалесценції кожні 4-6 місяців упродовж 3 років у 1,5 раза ($p=0,001$) знижувало ймовірність розвитку клінічних ускладнень, і в 1,25 раза – активацію інфекції ($p=0,04$), зменшувало рівень антитіл у крові до нейроспецифічних білків ($p=0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виконанні комплексу діагностичних дій для уточнення генезу запальних захворювань нервової системи, обов'язковим є проведення люмбальної пункції з загальноклінічним та біохімічним дослідженням спіномозкової рідини. На цьому етапі також доцільно встановити рівень альбуміну та загальних IgG і IgM в СМР та сироватці крові з подальшим визначенням показників проникненості ГЕБ та інтратекального синтезу специфічних антитіл. Етіологічну верифікацію проводять за допомогою дослідження СМР методом ПЛР, ІФА та інш.

2. Клінічними критеріями, які можуть вказувати на розвиток мікст-інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи є: тривалість лихоманки $M_e=33,84$ днів і більше, важкий прогредієнтний перебіг хвороби, з пригнічення свідомості за ШКГ ($M_e=11,2$ балів), розвитком поліорганної недостатності, лімфаденопатії, багатогогнищевим ураженням головного мозку та неефективністю стандартної етіопатогенетичної терапії протягом перших 7-10 днів. У цих випадках має проводитися додаткове комплексне дослідження СМР та інших біологічних середовищ для виявлення маркерів мікст-інфекції.

3. За відсутністю патологічних змін в загальноклінічних показниках СМР з метою виявлення запальних реакцій в інтратекальному просторі рекомендовано визначати концентрації та співвідношення цитокінів, особливо ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6.

4. З метою нівелювання локальних запальних реакцій у центральній нервовій системі, стабілізації ГЕБ рекомендовано інтратекальне введення дексаметазону (розчин для ін'єкцій 4 мг/мл, КРКА) дозою 8 мг від 1 до 3–5–7 введень на курс з інтервалом 2–4 дні (кратність введень визначається клінічною динамікою).

5. Клінічно найбільшефективною для хворих із різними маркерами мікст-інфекції, особливо з важким хронічним перебігом хвороби, слід вважати комплексну терапію, яка ґрунтується на поєднанні етіотропних

препаратів із патогенетичними технологіями: дискретним плазмаферезом (5–7 сеансів за курс) та інтратекальним введенням дексаметазону.

6. Залежно від етіології мікст-інфекції доцільно: при герпесвірусних ураженнях з EBV, CMV, HHV6 первинно призначати ганцикловір дозою 10 мг/кг/доба до 14–21 днів, потім ацикловір 15–20 мг/кг/доба до 14–21 днів із поступовим зниженням дози препаратів; при герпесвірусно-коровій та герпесвірусно-краснушній інфекції проводити двоетапну противірусну терапію, первинно нуклеозидними препаратами до 14–21 доби, потім рибавірином 800–1200 мг на добу до 21–60 днів; при герпесвірусно-туберкульозній і герпесвірусно-бактеріальній інфекції – одночасне проведення противірусної та антибактеріальної терапії.

7. Патогенетичне лікування хворих із маркерами мікст-інфекції має базуватися на інфузії розчинів (не менше 20 мл/кг/добу), інтратекальній антибактеріальній терапії (меронем, левофлоксацин, далацин, цефтриаксон, амікацин), санації ліквору фізіологічним розчином. При туберкульозному, герпесвірусно-туберкульозному, герпесвірусно-грибковому, бактеріально-грибковому менінгоенцефалітах за наявності гіпертензійно-гідроцефального синдрому – з лікворокоригуючими маніпуляціями (часті люмбальні пункції, люмбальний дренаж).

8. Після виписки зі стаціонару всім пацієнтам із запальними захворюваннями нервової системи, особливо з маркерами мікст-інфекції, рекомендовано спостереження у спеціалізованих клініках, у фахівців Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «ІЕІХ НАМНУ» за такою схемою:

1) соматоневрологічне обстеження, контроль активності інфекцій методами ПЛР, ІФА – протягом першого року кожні 3 міс.; другий рік – 1 раз на 6 міс.; потім 1 раз на рік упродовж 5 років.

2) рівень антитіл до нейроспецифічних білків (ЗАМ, ОсБМ, NSE, S-100) у сироватці крові рекомендовано контролювати протягом трьох років із періодичністю раз на 3–6 міс., особливо в пацієнтів із РЕМ, ЛЕ, ЕМПР, ЕМ.

3) інструментальне обстеження (МРТ головного мозку, хребта, з

контрастом за необхідності) проводити з періодичністю: перший рік після лікування через 3 міс.; 6 міс., 12 міс.; другий рік – двічі з інтервалом у 6 міс; у майбутньому – 1 раз на рік.

9. Усім пацієнтам із запальними захворюваннями нервової системи з маркерами мікст-інфекції рекомендовано проведення планової кожні 4-6 місяців патогенетичної терапії з дискретним плазмаферезом (до 5–7 сеансів за курс) впродовж 3–5 років. Цю терапію можна доповнювати етіотропними препаратами, особливо в пацієнтів із герпесвірусно-коровою, герпесвірусно-краснушною, герпесвірусно-туберкульозною, герпесвірусно-бореліозною інфекціями.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Александрович Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев // Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 248 с.
2. Алексеева Л. А. Цитокины в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л. А. Алексеева, Е.М. Мазаева, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2014. – №1. – С. 54-59.
3. Алексеева Л. А. Субпопуляции лимфоцитов и цитокины в крови и цереброспинальной жидкости при вирусных и бактериальных менингитах у детей / Л. А. Алексеева, Г.Ф. Железникова, А.А. Жирков, Е.М. Мазаева, Н. В Скрипченко // Инфекция и иммунитет. – 2016. – №1. – С. 33-44.
4. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. В 2 томах. Под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко, С.С. Никитина, Н.Н. Спирина, А.В. Переседовой. М.: Здоровье человека. 2014. – 400 с.
5. Баркалова Э. Л. Оценка показателей спинномозговой жидкости у больных с нейросифилисом / Э. Л. Баркалова // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. – 2009. – №1. – С. 85-89.
6. Бейн Б. Н. Цитокины сыворотки крови и цереброспинальной жидкости у больных глиомой головного мозга / Б. Н. Бейн, М. В. Мухачева // Нейроиммунология. – 2010. –Т. 33. – №4. – С. 11-15.
7. Белоглазова Н. Н. Вирусно-микробные ассоциации при хроническом гнойном среднем отите / Н.Н. Белоглазова, Л.И. Васильева, Л.Е. Брагина и др.// Медицинский вестник Юга России. – 2013. – №4. – 37-40.
8. Белозелов Е.С. Медленные инфекции (монография)/ Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков, Е. А. Иоанниди – Елиста: ЗАОр НПП «Джангар», 2009. – 320 с.
9. Бердиева Х. У. Клинико-неврологические особенности коревого менингоэнцефалита у детей / Х. У. Бердиева // Молодой ученый. – 2017. – №16. – С. 29-31.

10. Береснева Р. Е. Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии при осложненном течении туберкулеза мозговых оболочек и центральной нервной системы / Р. Е. Береснева, О. Н. Суменкова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 56.

11. Биохимические показатели цереброспинальной жидкости больных острыми менингококковыми и энтеровирусными менингитами / В. Н. Козько, А. В. Сохань, Я. В. Зоц, А. Э. Кононенко, В. В. Павлов, А. В. Гаврилов, Н. Е. Христенко, Н. В. Анциферова, В. А. Калюжный // Международный медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 70–74.

12. Богадельников И. Лабораторные методы диагностики при нарушении функции ЦНС при инфекционных болезнях у детей / И. Богадельников, Г. Кушнир // Здоровье ребенка. – 2008. – № 3. – С. 116–121.

13. Богадельников І. В. Менінгіти у дітей / І. В. Богадельников, С. О. Крамарев, Л. І. Чернишова, А. В. Кубишкін // Львів: Мс, 2008. – 182 с.

14. Богомякова О. Б. Разработка новых подходов к изучению сосудистой и ликворной систем человека с применением современных методик МРТ / О. Б. Богомякова, Ю. А. Прыгова // Медицинская визуализация. – 2011. – № 3. – С. 23–29.

15. Борщев С. П. Теоретичне обґрунтування ендолюмбальної терапії при ураженнях центральної нервової системи інфекційного генезису / С. П. Борщов // Профілактична медицина. – 2010. – №1. – С. 80-83.

16. Борщов С. П. Порівняльне дослідження концентрації кліндоміцину в лікворі при внутрішньовенному та інтратекальному введенні у хворих на токсоплазменний менінгоенцефаліт / С. П. Борщов // Науковий журнал «ScienceRise» Medical Science. – 2015. – №7. – С. 36-39.

17. Борщов С. П. Порівняльне дослідження концентрації левофлоксаціну в лікворі при внутрішньовенному та інтратекальному введенні у хворих на менінгоенцефаліт / С. П. Борщов, В. І. Матяш, І. П. Шлапак // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №1. – С. 117-120.

18. Борщов С. П. Порівняльне дослідження концентрації меронему в лікворі при внутрішньовенному та інтратекальному введенні у хворих на менингоенцефаліт / С. П. Борщов, В. І. Матяш, І. П. Шлапак // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №7. – С. 101-104.
19. Борщев С. П. Исторические спирали интратекальной терапии бактериальных менингоэнцефалитов от прошлого к настоящему / С. П. Борщев // Науковий журнал «ScienceRise» Medical Science. – 2015. – №10. – С. 131-138.
20. Борщов С. П. Диференційна діагностика та комплексна інтенсивна терапія хворих на менингоенцефаліти з використанням інтратекальних методів (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис... канд. мед. наук / С. П. Борщов. – К., 2017. – 41 с.
21. Васильевский В. В. Опыт применения и эффективность эндолумбального введения глюкокортикостероидов при прогрессирующих типах рассеянного склероза // В. В. Васильевский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, И. Л. Левченко, М. Е. Черненко Т. Н. Ткачева // Український неврологічний журнал. — 2014.— № 1.— С. 68—74.
22. Васильева Н. В. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации / Н. В. Васильева, Н. Н. Клишко, В. А. Цинзерлинг // Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава. – 2010. – С. 5–18.
23. Венгеров Ю. Я. Практические аспекты диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов / Ю. Я. Венгеров, М. В. Нагибина // Медицинский алфавит. – 2011. – № 3. – С. 25–30.
24. Верткин А. Л. Комы: диагностика и лечение на догоспитальном этапе / А.Л. Верткин, В.В. Городецкий, А.В. Тополянский // Медицинская помощь. – 2007. – №6. – С. 38-42.
25. Виленский Б. С. Острые нейроинфекции / Б. С. Виленский. – СПб.: Фолиант, 2008. – 72 с.
26. Віничук С. М. Неврологія / С. М. Віничук. – К.: Здоров'я. – 2008. – 664 с.

27. Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез / В. А. Воинов // М.: Типография «новости», 2006. – 304 с.
28. Воробьева А.А. Биохимические маркеры демиелинизирующих заболеваний / А.А. Воробьева, В.В. Фоминых, Н.В. Второва, Н.В. Гуляева, Н. А. Зигангирова, М.Н. Захарова // Медицинский академический журнал. – 2012. – № 4.-С.26-28.
29. Возианова, Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. Т. 1 / Ж. И. Возианова. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 157–198.
30. Волкова О. Е. Криптококкоз центральной нервной системы / О. Е. Волкова, Ю. Я. Венгеров // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 40.
31. Волошина Н. П., Клінічний поліморфізм уражень нервової системи, характер больового синдрому у пацієнтів з Varicella-zoster-вірусною інфекцією, особливості терапевтичної корекції / Н. П. Волошина, І. Л. Левченко, С. В. Федосєєв // Український вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 3(44). — С. 5—8.
32. Волошина Н. П. Оптимизация лечения хронических герпетических нейроинфекций с использованием противовирусной терапии / Н. П. Волошина, И. Л. Левченко // Ліки України. – 2009. – № 3– С. 39–42.
33. Волошина Н. П. Перспективы использования отечественного препарата Пропес в стратегии лечения больных с хроническими нейроинфекциями / Н. П. Волошина, Л. П. Терещенко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – № 5. – С. 90–98.
34. Горбачев В. И. Фильтрация и сорбция ликвора / В. И. Горбачев, С. М. Горбачева, С. И. Петров // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 4. – С. 72–75.
35. Голубев В.Л. Неврологические синдромы. Руководство для врачей / В.Л. Голубев, А.М. Вейн // МЕДпресс-информ, 2016. – 736 с.
36. Голубовская О. А. Резистентность к лекарственным препаратам – проблема XXI века / О. А. Голубовская // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 4. – С. 23-30

37. Горелик Е.Ю. Клинико-неврологические и нейроструктурные параллели в процессе саногенеза герпетического энцефалита у детей раннего возраста: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 20 с.
38. Грицук С.Ф. Клиническая анестезиология и неотложная терапия / С.Ф. Грицук – М.: SG-ART, 2004. – 368 с.
39. Гусев Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 504 с.
40. Данилов Д. Е. Значение провоспалительных цитокинов крови и ликвора в оценке тяжести обосновании глюкокортикостероидной терапии у больных гнойными менингитами различной этиологии: автореф. дис. канд. мед. наук / Д. Е. Данилов – М., 2004. – 24 с.
41. Дамулин И. В. Инфекционные заболевания нервной системы / И. В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2004. – № 5. – С. 54–62.
42. Деконенко Е. П. Вирусы герпеса как причина острого диссеминированного энцефаломиелита / Е. П. Деконенко, Л. В. Куприянова, И. Н. Мартыненко и др. (всего 10 авторов). // Неврологический журнал. — 2004. — №3. — С. 10–15.
43. Деконенко Е. П. Анализ клинических особенностей герпетического энцефалита / Е. П. Деконенко, Ю. П. Рудометов, Л. В. Куприянова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 3. – С. 18–24.
44. Деконенко Е. П. Герпетический энцефалит: сложности дифференциальной диагностики / Е. П. Деконенко // Клиническая неврология. – 2009. – № 1. – С. 35–40.
45. Деконенко Е. П. Вирусные менингиты, энцефалиты. Герпетические нейроинфекции / Е. П. Деконенко, В. В. Кузнецов // Макаров: София, 2012. – 242 с.
46. Демкина В. А. Острые вирусные энцефалиты у детей: клинико-иммунологические аспекты. Канд. Дис. Инф. Б-ни. 14.00.10. – М. – 2008. – 105 с.

47. Дементьев А.С. Неврология. Стандарты медицинской помощи / А.С. Дементьев, Н.И. Журавлева, С.Ю. Кочетков, Е.Ю. Чепанова // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 824 с.
48. Дубинська Г. М. Аналіз здоров'я людей, інфікованих вірусом простого герпесу / Г. М. Дубинська, О. М. Ізюмська, Н. В. Грінченко [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 2. – С. 31–33.
49. Дубинская Г. М. Подходы к диагностике хронических форм Эпштейна-Барр вирусной инфекции у взрослых на основе комплексной оценки клинико-иммунологических показателей / Г. М. Дубинская, Т. И. Коваль, В. А. Боднар [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – № 3-4.– С. 55–67.
50. Дуда О. К. Герпетична та герпесвірусна інфекція: навчальний посібник / О. К. Дуда, В. М. Козько, М. І. Краснов. – К., 2015. – 96 с.
51. Дуда О.К. Менингиты, вызванные грамотрицательными микроорганизмами [Текст] / О.К. Дуда // Семейная медицина.-2012. –№ 2. – С. 134–136.
52. Евтушенко С. К. Рассеянный склероз / С. К. Евтушенко, М. А. Москаленко // Киев, 2009. – 254 с.
53. Ершова И. Б. Состояние цитокиновой системы при гнойных менингитах у детей первого года жизни / И. Б. Ершова // Перинатология и педиатрия. – 2014. – № 1. – С. 23-25.
54. Ефремов А.В. Лимфология экстремальных состояний / А. В. Ефремов, А.Р. Антонов, Ю.В. Начаров // Триада-Х, 2005. – 248 с.
55. Досвід клінічного використання специфічних імуноглобулінів людини при лікуванні хворих на герпетичні менингоенцефаліти / О. В. Мотлохова, А. В. Сохань, М. І. Краснов, В. М. Козько // Врачебная практика. – 2006. – № 1. – С. 39–42.
56. Железникова Г. Ф. Медиаторы иммунного ответа в цереброспинальной жидкости при вирусных нейроинфекциях /

Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, Ю. В. Лобзин // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11. – № 4. – С. 78–85.

57. Железникова Г.Ф. Факторы иммунной защиты в цереброспинальной жидкости при вирусных инфекциях центральной нервной системы / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – №4. – С. 83-88.

58. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций (обзор) // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – № 1. – С. 10–17.

59. Жулаев Н. М. Плазмаферез в лечении идиопатических воспалительных миопатий / Н.М. Жулев, Е.В. Карпцова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88. – № 5. – С. 480-484.

60. Завалишин И.А. Хронические нейроинфекции / И.А. Завалишин, Н.Н. Спириин, А.Н. Бойко, С.С. Никитин // ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 592 с.

61. Зайцев І. А. Клінічні прояви, патогенез та лікування внутрішньочерепної гіпертензії при менінгітах різної етіології: автореф. дис. ... докт. мед. наук / І. А. Зайцев. – К., 2002. – 40 с.

62. Зартор К. Лучевая диагностика: Головной мозг/ К. Зартор, С. Хэннел; пер. с англ. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ. 2011. – 320 с.: ил.

63. Зеелигер А. Оценка эффективности длительности интратекальной терапии резистентных болевых синдромов / А. Зеелигер, Н. Ю. Мельник // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 2. – С. 56–60.

64. Злотникова Т.В. Алгоритмы клинико-нейросонографической диагностики и лечение бактериальных гнойных менингитов у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 20 с.

65. Зозуля І. С. Нейропротектори, ноотропи, нейрометаболіти в інтенсивній терапії уражень нервової системи: методичний посібник / І. С. Зозуля, В. Ю. Мартинюк, О. А. Майструк. – К.: Інтермед, 2005. – 131 с.

66. Иванова М.В. Применение способа ликворотерапии в комплексе восстановительного лечения детей с резидуальными энцефалопатиями: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 1996. – 19 с.

67. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению вирусных энцефалитов. Детская неврология. Выпуск 1. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Гузевой. — М.: ООО «МК», 2014. — С. 229-265.
68. Иващенко И. А. Клинико-морфологическая и ликворо-цитологическая характеристика бактериальных гнойных менингитов у детей раннего возраста: Дисс.. канд. мед. наук.. — СПб., 2016. — 145 с.
69. Игнатъева С.М. Случай успешного лечения криптококкового менингоэнцефалита у пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом / С.М. Игнатъева, Н.В. Медведева, Н.Н. Клишко // Проблемы мед. микологии. — 2013. — №4. — С. 31-36.
70. Интратекальное введение лекарственных препаратов / И. А. Лебедев, Е. В. Левитина, А. К. Акимжанова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2016. — № 10. — С. 89–92.
71. Интенсивная терапия: национальное руководство в 2-х томах. Том 2 / Под. ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова // М.: ГЭОТАР-Медицина, 2011 — 784 с.
72. Інсультоподібний перебіг запальних процесів головного мозку та його оболонки / за ред. І. С. Зозулі. — Ніжин, 2010. — 84 с.
73. Інфекційні хвороби: підручник. / О.А Голубовська [та ін.]; ред. О. А. Голубовская. — К.: ВСВ «Медицина, 2014. — 784 с.
74. Инфекционные поражения головного мозга: учеб. пособие / П. А. Гладкий, И. Г. Сергеева, А. А. Тулупов; Новосиб. гос. ун-т. — Новосибирск: РИЦ НГУ, 2015. — 24 с.
75. Исаков В. А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей / В. А. Исаков, В. В. Борисова и др. — СПб: Издательство «Лань», 1999. — 192 с.
76. Казанцев А. П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней : руководство для врачей / А. П. Казанцев, В. А. Казанцев. — М.: МИА, 2013. — 496 с.

77. Карасев В.В. Клинико-патогенетическое значение белково-пептидных компонентов цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. – СПб., 2002. – 18 с.
78. Катлинский С. А. Цитокины / С. А. Катлинский, А. С. Симбирцев// СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
79. Катэрино Д. Медицина неотложных состояний / Д.М. Катэрино, С. Кохан; пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 336 с.
80. Касихина Е. И. Проблемы микст-инфекции: пути решения и особенности патогенеза. / Е.И. Касихина, И.И. Глазко, М.Д. Рябчикова Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – №4. – С. 56-60.
81. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение / Н. Н. Климко. Рук-во для врачей. – М.: 2007. – 336 с.
82. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / Н. Н. Калинин // М.: ЗАО «Трекпор Технолоджи», 2006. – 168 с.
83. Козлова В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Руководство для врачей / В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер // М., «Триада-Х», 2003. – 440 с.
84. Козько В.Н. Проблема нейроинфекций в работе инфекционной службы Харьковской области на современном этапе / В.Н. Козько, А.В. Сохань, А.В. Гаврилов, Я.В. Зоц // Медицинские новости. – 2015. – 37. – С. 72-74.
85. Коляда О. Л. Особливості клінічного перебігу та прогнозування наслідків первинних і вторинних гнійних менингоенцефалітів : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.13 / О. Л. Коляда. – К., 2008. – 22 с.
86. Команцев В.Н. Методологические аспекты клинко-электронейромиографической диагностики инфекционных заболеваний периферической нервной системы и спинного мозга у детей: Автореф. дисс... докт. мед. наук. – СПб., 2003. – 41 с.

87. Конеев К.И. Роль ликворологических и гемодинамических нарушений в генезе серозных менингитов у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 24 с.
88. Кононенко В. В. Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Методичні рекомендації / В. В. Кононенко, А. О. Руденко, Л. П. Чепкий та ін. – МОЗ України. – К., 2003. – 40 с.
89. Кононенко, В. В. Цитомегаловірусний енцефаліт у дорослих імунікомпетентних хворих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Методичні рекомендації / В. В. Кононенко, О. О. Ярош, Ю. А. Барштейн та ін. – Київ, 2003. – 27 с.
90. Константинова Т. С. Профилактика неролейкемии интратекальными введениями цитозара, меторексата при остром лимфобластном лейкозе у взрослых / Т. С. Константинова, В. А. Шалаев, Л. Б. Филатов // Терапевтический архив. – 1999. – № 10.- С. 38-40.
91. Крамарев С.О. Клінічні варіанти інфекції, спричиненої вірусом Епштейна-Барр, у дітей / С.О. Крамарев, О.В. Виговська // Медична газета «Здоров'я України» – 2007. – № 2. – С. 44-46.
92. Кубраков К. М. Интратекальное введение антибактериальных препаратов у нейрохирургических больных с менингоэнцефалитами / К. М. Кубраков, А. Н. Косинец, А. В. Акуленок // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 86–93.
93. Кузнецов С. В. Клінічні і лабораторно-інструментальні особливості мікст-герпесвірусних менингітів у дітей / С. В. Кузнецов, І. О. Кірсанова, Т. С. Манукян // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 96–99.
94. Кулеш А. А. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных изменений в остром периоде ишемического инсульта/А. А. Кулеш, В.Е. Дробаха, И.В. Некрасова, Е.М. Куклина, В. В. Шестаков// Вестник РАМН. – 2016. – Т71. – №4. – С. 304-311.

95. Кусталоу К. Неотложные врачебные манипуляции. Цветной атлас / К. Кусталоу // М.: Практика, 2006. – 160 с.
96. Ласков В.Б. Неотложная неврология / В.Б. Ласков, С.М. Сумин // МИА, 2010. – 376 с.
97. Левашев Ю.Н., Репин Ю.М. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006.
98. Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии / О.С. Левин // МЕДпресс-информ, 2017. – 384 с.
99. Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача / О. С. Левин, Д. Р. Штульман // Медпресс-информ, 2016. – 2014с.
100. Левченко І. Л. Принципи лікування хронічних нейроінфекцій / І. Л. Левченко // Сімейна медицина. – 2009. – № 1. – С. 52–55.
101. Левченко І. Л. Психологічні особливості та якість життя хворих на хронічні нейроінфекції / І. Л. Левченко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 109–114.
102. Леонов О. В. Эндолюмбальная гормональная терапия в паллиативном лечении больных с диссеминированным раком предстательной железы / О. В. Леонов, В. И. Широкоград, В. Т. Долгих и др. // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 53–57.
103. Лещенко А. Г. Клинические формы и варианты нарушений функций лимбической неспецифической системы мозга при энцефалитах, рассеянном склерозе, рассеянных энцефало-миелитах / А. Г. Лещенко, Т. В. Негреба // Актуальные вопросы неврологии, психиатрии, наркологии в свете концепции развития охраны здоровья населения Украины: Материалы Пленума научно-практического общества невропатологов, психиатров, наркологов Украины. — Тернополь, 2001. — С. 382—386.
104. Лиопо, Т. В. Нейроинфекции в отделении интенсивной терапии / Т. В. Лиопо, А. В. Васильев, В. С. Васильев и др. // Мед. панорама. – 2007. – № 12. – С. 3–5.

105. Лобанова І. С. Нейроімунологічна та магніто-резонансно томографічна діагностика гострого розсіяного енцефаломієліту / І. С. Лобанова // Практична медицина. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 63–70.
106. Лобзин Ю. В. Менингиты и энцефалиты / Ю. В. Лобзин, В. В. Пилипенко, Ю. Н. Громько. – СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 128 с.
107. Магнітно-резонансна томографія у діагностиці хронічної герпесвірусної нейроінфекції, асоційованої з епілептичними нападами / В. Є. Казмірчук та ін. // Український неврологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 5–22.
108. Мазанкова Л. Н. Современные возможности ликвородиагностики менингитов у детей / Л.Н. Мазанкова, Г.Д. Гусева, Д.А. Моисеенкова, Г. В. Крючкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 5. – С. 24-35.
109. Мазепа В. Н. Результаты многолетнего мониторинга распространенности бактериальных и вирусных возбудителей нейроинфекций. Микробиология и эпидемиология./ В. Н. Мазепа, Н. Ф. Бруснигина, Е. И. Ефимов, О. М. Черневская, М. А. Махова и др. // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. 2012. № 2 (3). С. 75-78.
110. Макаров А. Ю. Достижения и проблемы современной клинической ликворологии / А. Ю. Макаров // Неврологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 4–10.
111. Макацария А. Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода: Монография / А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина // Москва., «Триада-Х» — 2004. – 80 с.
112. Малахов В. О. Клінічна лікворологія : навчальний посібник / В. О. Малахов, О. О. Потапов, В. С. Личко. – Суми: Сумський державний університет, 2011. – 167 с.

113. Малый В. П. Содержание лактоферрина в цереброспинальной жидкости больных острыми менингитами / В. П. Малый, П. В. Нартов, Т. И. Лядова // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 81–84.

114. Матяш В. И. Интенсивная терапия рассеянного энцефаломиелита / В. И. Матяш, Е. Л. Панасюк, С. П. Борщев // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. – № 3 (д). – С. 99–101.

115. Матяш В. И. Клинические особенности и принципы терапии бактериальных менингоэнцефалитов у лиц пожилого и старческого возраста: автореф. дис... на соиск. учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.10 / В. И. Матяш. – К., 1990. – 19 с.

116. Медицинская вирусология. Руководство/ Под. ред. Д. К. Львова. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. – 656 с.: ил.

117. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студ. выс. мед. учеб. заведений: перевод с укр. издания / [Андрианова Т. В., Бобырь В. В., Виноград Н. А. и др.]; под ред. В. П. Широбокова. – Винница: Нова Книга, 2015. – 856 с.: илл.

118. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Т. 1 / Под ред. проф. В. В. Никонова, доц. А. Э. Феськова. – Изд. 3-е, исправленное и дополненное. // Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2008. – 504 с.

119. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Т. 2 / Под ред. проф. В. В. Никонова, доц. А. Э. Феськова // Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2007. – 404 с.

120. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Т. 3 / Под ред. проф. В. В. Никонова, доц. А. Э. Феськова // Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2011. – 448 с.

121. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Т. 4 / Под ред. проф. В. В. Никонова, доц. А. Э. Феськова // Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2012. – 556 с.

122. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Т. 6 / Под ред. проф. В.В. Никонова, доц. А. Э. Феськова // Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2014. –416с.
123. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Т. 7 / Под ред. проф. В. В. Никонова, доц. А. Э. Феськова // Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2015. –416с.
124. Менінгококова інфекція та бактерійні менінгіти: клініка, діагностика та інтенсивна терапія : методичні рекомендації / В. В. Кононенко та ін. – К., 2004. – 18 с.
125. Методика оцінки адаптаційних можливостей організму при арахноенцефалітах / В. І. Матяш, О. Л. Панасюк, С. П. Борщов та ін. // IV Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 15–17 квітня, 2015 р., Київ). – К., 2015. – С. 127.
126. Миноранская Н. С. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае. / Н. С. Миноранская, Е. И. Миноринская // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 211-215.
127. Мироненко Т. В. Менінгіти : посібник для лікарів /Т. В. Мироненко, В. А. Пеннер, М. О. Мироненко. – Луганськ : Елтон-2,2007. – 156 с.
128. Мотлохова О. В. Клініко-імунологічні показники та морфологічні зміни органів імунної системи при бактерійних менінгітах та менінгоенцефалітах : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Мотлохова. – К., 2004. – 20 с.
129. Мяловицька О. А. Динаміка когнітивних функцій у хворих на гострий розсіяний енцефаломієліт під впливом комплексного патогенетичного лікування / О. А. Мяловицька, І. С. Лобанова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Вип. 4 (28). – Ч. 1. – С. 153–155.
130. Мяловицька О. А. До питання про діагностичні критерії гострого розсіяного енцефаломієліту / О. А. Мяловицька, І. С. Лобанова // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 3, додаток. – С. 55–57.

131. Мяловицька О. А. Особливості клінічних проявів та діагностики гострого розсіяного енцефаломієліту / О. А. Мяловицька, І. С. Лобанова // Український медичний часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 58–61.
132. Мяловицька О. А. Оцінка здоров'я хворих на гострий розсіяний енцефаломієліт / О. А. Мяловицька, І. С. Лобанова // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2012. – № 1 (17). – С. 215.
133. Назаров И. П. Интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы (лекция 3) / И. П. Назаров // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 50, № 2– С. 91–97.
134. Нартов П. В. Полимеразная цепная реакция в диагностике острых менингитов бактериальной и вирусной этиологии / П. В. Нартов // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С 85–87.
135. Нартов П. В. Системний аналіз цитокинового обміну у хворих на гострі менінгіти бактеріальної та вірусної етіології / П. В. Нартов // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2015. – №3. – С. 213-128.
136. Наружное вентрикулярное дренирование и ассоциированные с этим инфекции / Ю. Л. Дзенис, К. Я. Бицанс, К. Ю. Стиранс, В. К. Фолкманис // Український нейрохірургічний журнал. – 2016. – № 4. – С. 26–32.
137. Нейроинфекции в отделении интенсивной терапии / Т. В. Лиопо и др. // Медицинская панорама. – 2007. – № 12. – С. 3–5.
138. Нелюбин В. Н. Микст-инфекция *Mycobacterium tuberculosis*, *Epstein-barr virus*, *herpes human virus VI* у детей. / В. Н. Нелюбин, В. П. Мудров, О. В. Панова, М. А. Стенина, О. К. Киселевич // Международный медицинский журнал. – 2005. – №4. – С.100-101.
139. Немцова Е. С. Значение частоты сочетаний лекарственной устойчивости рифампицина с другими препаратами первого ряда для диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Е. С. Немцова, Б. Я. Казенный, Е. В. Кирьянова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5 (ч. 1). – С. 71–72.

140. Неотложная помощь: современные аспекты / под. редакцией К.Кейта Стоуна, Роджера Л.Хамфриза // М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 560с.
141. Никифоров А.С. Клиническая неврология. В 3 томах. Том 1 / А. С. Никифоров, А. Н. Коновалов, Е. И. Гусев // Медицина, 2002. – 704с.
142. Огородова Л. М. Роль инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и микст-инфекций при атопии / Л. М. Огородова, О. В. Козина // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 3. – С. 30-39.
143. Оптимізація лікувальної тактики при абсцесі головного мозку шляхом застосування пункційної стереотаксичної аспірації / Я. П. Зінкевич, С. П. Борщов, К. Р. Костюк, Т. А. Малишева // Клінічна хірургія. – 2015. – № 12 (881). – С. 26–29.
144. Опыт применения тивортина в патогенетической терапии осложненных форм менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии / Е. Л. Панасюк, В. И. Матяш, С. П. Борщов и др. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4. – С. 291–294.
145. Опыт эндолюмбального введения церебролизина при полушарном инсульте / Б. С. Виленский, М. М. Одинак, Е. А. Широков, И. А. Вознюк // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – Т. 100, № 1. – С. 31–34.
146. Основные направления и результаты научных исследований по проблеме менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов / И. С. Королева и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 40–44.
147. Особенности клиники и терапии вторичных менингоэнцефалитов при черепно-мозговой травме / Е. Л. Панасюк, С. П. Борщев, В. И. Матяш та ін. // Український нейрохірургічний журнал. – 2015. – № 3 (71). – С. 38–42.
148. Пат. 105754 Україна, А61В 17/34 Пристрій для багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини та виведення ліквору / М. А. Сапон, С. П. Борщов, О. Л. Панасюк; власники: Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» (UA); Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних

хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (UA) – № u201507076; заявл. 16.07.2015; опублік. 11.04.2016. – Бюл. № 7.

149. Перспективы применения экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии инфекционных болезней / Е. Л. Панасюк, В. И. Матяш, С. П. Борщев та ін. // Профілактична медицина. – 2010. – № 2 (10). – С. 80–87.

150. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70. – № 2. – С. 183-187.

151. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. Руководство для врачей. / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева // М.: МЕДпресс,информ. – 2011. – 200 с.

152. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения: методическое письмо для врачей / под ред. Ю. М. Лопухина // Эфферентная терапия. – 1996. – № 4. – С. 53–56.

153. Покровский В. И. Инфекция нервной системы с прогрессирующим течением / В. И. Покровский, Ю. В. Лобзин, В. М. Волжанин, Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков // СПб.: Фолиант, 2007. — 263 с.

154. Полукчи А. К. Герпесвирусная инфекция/ А. К. Полукчи и др.; под ред. В. П. Малого. – М.: Эскиммо, 2009. – 304 с.: ил. – (Медицинская практика).

155. Помилки в діагностиці нейроінфекцій туберкульозної етіології /В. І. Матяш, С. П. Борщов, О. Л. Панасюк та ін. // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України (Алушта, 2013, 3–4 жовтня). – 2013, Алушта. – С. 270–272.

156. Пономарев В. В. Аутоиммунные заболевания в неврологии / В. В. Пономарев. – Минск: Беларус. наука, 2010. – 259 с.

157. Пономарев В. В. Нейродегенеративные заболевания. Руководство для врачей / В. В. Пономарев. – СПб: ООО : Издательство ФОЛИАНТ», 2013 с.: ил.

158. Пономарева, М.В. Интрацеллюлярный синтез иммуноглобулинов у больных поздним сифилисом / М.В. Пономарева, Н.К. Левчик // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №2/1, (35). – С. 191-192.
159. Попова Т.Е. Герпес-вирус-ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая / Т.Е. Попова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, Т.Я. Николаева, Е.А. Канетимирова и др. // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. – 2015. – № 2. – Т. 7. – С. 28-34
160. Попп Джон А. Руководство по неврологии / А. Джон Попп, Эрик М. Дэшайе // ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 688 с.
161. Порушення стану вегетативної нервової системи при менингоенцефалітах / В. І. Матяш, О. Л. Панасюк, С. П. Борщов та ін. // Профілактична медицина – 2014. – № 3–4 (23). – С.65.
162. Практические подходы к лечению бактериальных менингитов / И. А. Александрова и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2007. – Т. 52, № 3. – С. 3–21.
163. Применение декасана для санации субарахноидального пространства у больных гнойными менингоэнцефалитами / В. І. Матяш, О. Л. Панасюк, С. П. Борщов, Л. В. Березина // Науковий симпозіум: «Неінтенсивна інфузійна терапія у фізіопульмонології та інших галузях медицини» (Донецьк, 27–28 вересня 2012 р.). – Донецьк, 2012. – С. 103.
164. Применение левофлоксацина в лечении больных менингоэнцефалитом туберкулезной этиологии / В. И. Матяш, С. П. Борщев, Е. Л. Панасюк та ін. // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3 (26). – С. 127–128.
165. Применение фильтрационного плазмафереза при герпесвирусных нейроинфекциях / В. И. Матяш, Е. Л. Панасюк, Т. Л. Токунова, С. П. Борщев // Сучасні інфекції. – 2007. – № 1. – С. 97–103.
166. Причины пізньої діагностики тяжких герпесвірусних уражень центральної нервової системи / О. К. Дуда, М. Д. Окружнов, А. П. Голуб та ін. //

Матеріали VIII-го з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії», 6–8 жовтня 2010 р., м.Вінниця, – Вінниця, 2010. – С. 276–278.

167. Проблеми диференційної діагностики вогнищевих уражень головного мозку: пухлина чи токсоплазмоз? / С. П. Борщов, В. І. Матяш, О. Я. Главацький та ін. // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 5. – С. 37–39.

168. Пульман Н.Ф. Клинико-патогенетическая характеристика инфекционных заболеваний спинного мозга у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 26 с.

169. Пульмонологія та фізіатрія: Національний підручник у 2-х т./ За ред. Ю. І. Фещенка, В. П. Мельника, І. Г. Ільницького // Київ-Львів: Атлас, 2011. – 1362 с.

170. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA: монография. — М., МедиаСфера, 2003. — 312 с.

171. Рокамм Р. Цветной атлас по неврологии / Р. Рокамм; Пер. с англ. под ред. Г.Е. Ивановой // МЕДпресс-информ, 2017. – 584 с.

172. Роль бактериологического исследования при диагностике и лечении бактериальных инфекций с синдромом гнойного менингита / А. С. Шишов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 5. – С. 75–80.

173. Роль своевременной диагностики и терапии в исходах герпетического энцефалита / Е. П. Деконенко, Ю. П. Рудаметов, Р. Н. Коновалов, М. В. Кротенкова // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 5. – С. 18–23.

174. Руденко А. О. Герпесвірусні інфекції людини — світова проблема / А. О. Руденко, Л. В. Муравська // Інфекційні хвороби.— 2001.— №2.— С. 5–11.

175. Руденко А. О. Сучасні особливості моногерпесвірусних уражень нервової системи за даними клініко-інструментальних досліджень /

А. О. Руденко, Л. В. Муравська, Т. Г. Берестова та ін. (всього 8 авторів) // Сучасні інфекції.— 2003.— №2.— С. 37–43.

176. Руководство по общей и клинической трансфизиологии / Шевченко Ю. Л., Шабалин В. Н., Заривчацкий М. Ф., Селиванов Е. А. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 608 с.

177. Рябчук Ф. М. Диагностика микст-форм персистирующих инфекций у детей с гастродуоденальной патологией / Ф. М. Рябчук, В. А. Александрова // Педиатр. – 2013. – №3. – С. 56–60.

178. Рябокони Е. В. Состояние компенсаторно-адаптационных механизмов у больных гнойными менингитами в динамике заболевания / Е. В. Рябокони, Д. А. Задирака // Актуальная инфектология. – 2014. – № 2 (3). – С. 53–56

179. Сагар С. Бактериальный менингит. Неврология / С. Сагар, Д. Макгир; под ред. М. Самуэльса. – М. : Практика, 1997. – С. 193–230.

180. Санация ликвора физраствором при острых бактериальных менингоэнцефалитах / С. П. Борщов, О. Л. Панасюк, В. І. Матяш и др. // Журнал инфектологии. – 2010. – С. 130–131.

181. Санация субарахноидального пространства физиологичним розчином з декасаном при гнійних менингоенцефалітах / В. І. Матяш, С. П. Борщов, О. Л. Панасюк та ін. // Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні : матеріали науково-практичної конференції (Київ, 15–16 жовтня 2015 р.). – К., 2015. – С. 49–50.

182. Сафарян М. Д. Эпидемиология, клиническая структура и исходы туберкулезного менингита в Армении / М. Д. Сафарян, Е. П. Стамболцян, А. К. Улумян // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 20–23.

183. Свістільнік Р. В. Сучасні погляди на патогенез розвитку гострих нейроінфекцій / Р. В. Свістільнік, Л. В. Пипа, Т. В. Свістільнік // Український неврологічний журнал. – 2008. – № 2. – С. 91–97.

184. Семенов В. М. Оптимизация дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов / В. М. Семенов, С. К. Зенькова,

И. С. Веремей // Інфекційні хвороби: дослідження і проблеми в діагностиці та терапії: матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України (Вінниця, 6–8 жовтня 2010 року). – Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2010. – С. 306.

185. Скрипник Л. М. Менінгеальний синдром у клініці інфекційних хвороб. Диференційна діагностика серозних і гнійних менінгітів. Менінгококова інфекція / Л. М. Скрипник // Інфекційні хвороби. Курс лекцій: навч. посібник / Є. В. Нікітін та ін. – Одеса : ОНМедУ, 2012. – С. 104–123.

186. Скрипченко Н.В. Современные клиникопатогенетические аспекты инфекционных заболеваний периферической нервной системы у детей и принципы терапии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб., 1997. – 46 с.

187. Скрипченко Н.В. Тактика реабилитации и диспансеризации больных, перенесших острые нейроинфекции. Пособие для врачей/ Н. В. Скрипченко. – СПб., 2005. – 40 с.

188. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диссеминированных энцефаломиелитов у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Гузевой. – Вып. 2. – М.: ООО «МК», 2014. – С. 121-153.

189. Скрипченко Н. В. Нейроинфекции у детей в современных условиях / Н. В. Скрипченко, А. А. Вильниц, Е. Ю. Скрипченко // Практическая медицина. – 2017.- №10.- С.7-15.

190. Современные принципы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами / В. А. Мясников и др. // Consilium medicum. – 2010. – № 4. – С. 54–67.

191. Сорокина, М. Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей / М. Н. Сорокина, Н. В. Скрипченко. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 416 с.

192. Сохань А. В. Клініко-імунологічні показники та їх корекція у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти : автореф. дис. канд. мед. наук / А. В. Сохань. – К., 2008. – 21 с.

193. Сохань А. В. Рівень нейрон-специфічної енoлази та білка S-100 у цереброспинальній рідині хворих на гострі бактеріальні менінгіти /А. В. Сохань // Запоріжській медичний журнал. – 2016. – №4. – С. 73-76.
194. Справочник по формулировке клинического диагноза болезней нервной системы/ Под. ред. В. Н. Штока, О. С. Левина. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 520 с.
195. Старченко А.А. Руководство по клинической нейрореаниматологии. Том 1 / А. А. Старченко // М.: Бином, 2016. – 744 с.
196. Старченко А.А. Руководство по клинической нейрореаниматологии. Том 2 / А. А. Старченко // М.: Бином, 2016. – 1774 с.
197. Субботин А. В. Проблема современных смешанных инфекций передающихся иксодовыми клещами/ А. В. Субботин, В. А. Семенов, Д. А. Этенко //Архивъ внутренней медицины. – 2010. – №4. – С.35-39.
198. Сумная Д. Б. Способ прогнозирования возникновения воспалительных осложнений в остром периоде черепно-мозговой травмы / Д. Б. Сумная // Известия Челябинского научного центра. – 2003. – №3. – С. 118-120.
199. Терапевтическая эффективность реосорбилакта при менингоэнцефалитах / В. И. Матяш, О. Л. Панасюк, С. П. Борцов и др. // Сб.: Международный конгресс: «Инфузионная терапия в современной медицине» – Казахстан, 2013. – С. 201–202.
200. Терапевтичний вплив субарахноїдальної пункції на стан вегетативної нервової системи при менінгоенцефалітах / В. І. Матяш, Н. В. Ралець, С. П. Борцов, О. Л. Панасюк // Профілактична медицина. – 2013. – № 1–2 (20). – С. 67–71.
201. Терещенко Л. П. Применение препарата Пропес в лечении больных с хроническими нейроинфекциями / Л. П. Терещенко // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 3. – С. 108.

202. Терещенко Л. П. Современные стратегии комплексной терапии больных с хроническими нейроинфекциями / Л. П. Терещенко // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, вип. 3. – С. 144.
203. Терещенко Л. П. Эффективность препарата Панавир в лечении больных с хроническими нейроинфекциями / Л. П. Терещенко // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вип.4. – С. 31–35.
204. Труфанов Г. Е. Лучевая диагностика опухолей головного мозга (Атлас КТ и МРТ-изображений): Руководство для врачей / Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамешвили // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 326 с.
205. Труфанов Г. Е. Лучевая диагностика инфекционных и воспалительных заболеваний позвоночника (конспект лучевого диагноста) / Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамешвили, Н. И. Дергунова, Г. М. Митусова. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. – 256 с.
206. Тюлькова Т. Е. Иммунологические показатели больных туберкулезом в зависимости от типа высшей нервной деятельности / Т. Е. Тюлькова, Д. О. Тарасов // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – 33. – С. 43-58.
207. Усенко Л.В. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация. Т. 1 / В. Усенко, Л.А. Мальцевой // Арт-пресс, 2008. – 296 с.
208. Усенко Л.В. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация. Т. 2 / В. Усенко, Л.А. Мальцевой // Арт-пресс, 2008. – 278 с.
209. Ураження центральної нервової системи при інфекційних захворюваннях у дітей : навчальний посібник / Л. Р. Шостакович-Корецька та ін. – Донецьк : АРТ-ПРЕС, 2004. – 284 с. Форбс К.
210. Нейровизуализация: иллюстрированное пособие/ ред. к. Форбс, М. Х. Лев, С. Шетти; пер. с англ., – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 224 с.: ил.

211. Фролов А. Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты): монография / А. Ф. Фролов. – В.: Издательство Винницкого медицинского Университета им. Н. И. Пирогова, 1995. – 223 с.
212. Хвороба Лайма: сучасні клініко-епідеміологічні, діагностичні та терапевтичні підходи : навчальний посібник / О. К. Дуда, А. В. Бацюра, В. А. Бойко та ін. – К., 2016. – 80 с.
213. Хобзей Н.К. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине / Н. К. Хобзей, Т.С. Мищенко, В. А. Голик, Н.А. Гондуленко // Междунар. неврол. журн. – 2011. – №5..
214. Храпов Ю. В. Роль бимаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозирования исходов тяжелой черепно-мозговой травмы / Ю. В. Храпов, С. В. Поройский // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – №3. – С. 10-20.
215. Хронические нейроинфекции / под ред. И. А. Завалишина, Н. Н. Спирина, А. Н. Бойко. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 560 с.
216. Царенко, С. В. Нейрореаниматология в начале нового тысячелетия / С. В. Царенко // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9). – С. 16–22.
217. Царенко С.В. Нейрореаниматология. Протоколы и алгоритмы лечения повреждений мозга / С.В. Царенко, А.В. Карзин // М.: Шико, 2013. – 86 с.
218. Цветанова Е. М. Ликворология / Е. М. Цветанова // К.: Здоров'я, 1986. – 376 с.
219. Цензерлинг В. А. Инфекционные поражения нервной системы / В. А. Цензерлинг, М. Л. Чухловина. – СПб. : Элби, 2005. – 448 с.
220. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения / Н. В. Скрипченко, Л. А. Алексеева, И. А. Иващенко, Е. М. Кривошеенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 88–97.
221. Цитология спинномозговой жидкости – ключевой фактор диагностики острых нейроинфекций / А. С. Шишов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 7. – С. 65–71.

222. Цитомегаловирусный менингоэнцефаломиелит / Н. Н. Яхно и др. // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12, № 4. – С. 33–39.
223. Частота виявлення інвазивних мікозів у пацієнтів відділення інтенсивної терапії / Д. В. Говорова, О. Л. Панасюк, В. І. Матяш та ін. // Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги : матеріали Всеукраїнської науково-конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» 29–30 вересня 2016. – С 43-45.
224. Чепкій Л. П., Кононенко В. В., Гавриш Р. В., Главацький О. Я. Інтенсивна терапія герпесвірусних енцефалітів у нейрохірургічних хворих // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.— 2002.— №2(Д).— С. 28–31.
225. Ширококов В. П. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Под ред. В. П. Широкова. Винница, Нова книга. 2015.- 896с.
226. Шишов А. С. Классификация острых нейроинфекций человека / А. С. Шишов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 2. – С. 80–81.
227. Шишов А. С. Ошибочная диагностика вирусного менингоэнцефалита по лабораторным данным / А. С. Шишов, Ю. П. Рудометов, С. А. Русанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 7. – С. 82–83.
228. Шкарин В. В. Эпидемиологие особенности сочетанных оппортунистических инфекций / В. В. Шкарин, Н. В. Саперкин // Медицинский Альманах. – 2017. – №4. – С. 22-28.
229. Энцефалиты в клинической практике – так ли все просто. Обзор практических рекомендаций по ведению пациентов с энцефалитом Американского общества инфекционных болезней / И. А. Карпов и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 104–134.
230. Эфферентная терапия / Под редакцией и при участии проф. А. Л. Костюченко — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003.— 432 с.

231. Эфферентная терапия. Фильтрационный плазмаферез / В. И. Черный, В. С. Костенко, Т. П. Кабанько и др. (всего 5 авторов) — К.: Здоров'я, 2003.— 336 с.
232. Эфферентная терапия и экстракорпоральная гемокоррекция в педиатрии: Руководство для врачей / А. Е. Кабаков, А. И. Кусельман, Е. В. Фисун // М.: Медицинское информационное агенство, 2005. – 208 с.
233. Ярош О. О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій / О. О. Ярош // Інфекційні хвороби. — № 1, 2003. — С. 5—8.
234. Ярош О. О. Сучасні аспекти клінічних проявів і діагностики герпетичного енцефаліту / О. О. Ярош // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 3. – С. 38–44.
235. Ярош О. О. Клінічне значення імітативних феноменів у ранній діагностиці менінгітів і менінгоенцефалітів / О. О. Ярош, П. В. Кругліков // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 4 (70). – С. 52–55.
236. Ярош О. О. Клінічна та лабораторна діагностика гепесвірусного енцефаліту/ О. О. Ярош // актуальна інфектологія – 2017. – №6. – С. 13-18.
237. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital based study in Yemen / A. Abdulrab, F. Algotaty, A. K. Salem, Y. A. Mohammed // Jpn. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 63, N 2. – P. 128–131.
238. Acute central nervous system infections in adults – a retrospective cohort study in the NHS northwest region / B. Michael et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2010. – Vol. 81. – P. 27.
239. Acute disseminated encephalomyelitis after influenza A virus (H1N1) infection / I. Novo-Veleiro et al. // Rev. Clin. Esp. – 2012. – Vol. 212, N 4. – P. 28–31.
240. Acute disseminated encephalomyelitis following seasonal influenza vaccination in an elderly patient / J. D. Machicado, B. Bhagya-Rao, G. Davogusto, B. J. McKelvy // Clin. Vaccine Immunol. – 2013. – Vol. 20. – P. 1485–1486.
241. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data / D. van de Beek et al. // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9, N 3. – P. 254–263.

242. Alexander M. Acute disseminated encephalomyelitis: Treatment guidelines / M. Alexander, J. M. Murthy // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2011. – Vol. 14. – Suppl. 1. – P. 60–64.
243. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis / G. Alper // *J. Child Neurol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1408–1425.
244. Aktas O., Ullrich O., Infante-Duarte C. et al. Neuronal damage in brain inflammation // *Arch. Neurol.* – 2007. – Vol. 64. – P. 185–189.
245. A population-based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk / C. Ahlgren, K. Torén, A. Odén, O. Andersen // *Eur. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 24, N 9. – P. 541–552.
246. Association between acute disseminated encephalomyelitis and Guillain-Barre syndrome in an adult / M. A. Pagano et al. // *Medicina (B. Aires).* – 2011. – Vol. 71, N 3. – P. 254–256.
247. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simple encephalitis in the immunocompromised / I. L. Tan, J. C. McArthur, A. Venkatesan, A. Nath // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79. – P. 2125–2132.
248. Bamberger D. M. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis / D. M. Bamberger // *Am. Fam. Physician.* – 2010. – Vol. 82, N 12. – P. 1491–1498.
249. Bartzatt R. Tuberculosis infections of the central nervous system / R. Bartzatt // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* – 2011. – Vol. 11, N 4. – P. 321–327.
250. Bathina, S., Das, U.N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch. Med. Sci.*, 11, 1164-1178.
251. Bernardi, R. J. Phase I clinical trial of intrathecal gemcitabine in patients with neoplastic meningitis / R. J. Bernardi, L. Bomgaars, E. Fox, F. M. Balis, M. J. Egorin, T. F. Lagattuta et. al. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* – 2007. – Vol. 62. – Issue 2. – P. 355–361.

252. Beckham J. D. Neuro-Intensive Care of Patients with Acute CNS Infections / J. D. Beckham, K. L. Tyler // *Neurotherapeutics*.— 2012.— № 9 (1).— P. 124–138
253. Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: An evidence-based review / A. Bhimraj // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2012. – Vol. 79. – P. 393–400.
254. BonnanM. Does disease-irrelevant intrathecal synthesis in multiple sclerosis make sense in the light of tertiary lymphoid organs? / M. Bonnan// *Frontiers in Neurology Multiple Sclerosis and Neuroimmunology*. – 2014. – Vol.5. – Article27. P. –1-11
255. BonnanM. IntrathecalIgG Synthesis: A Resistant and Valuable Target for Future Multiple Sclerosis Treatments /M.Bonnan// *Multiple Sclerosis International Volume*. – 2015.
256. Brouwer M.C., Tunkel A.R., van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23 (3). – P. 467–492.
257. Brudzinski J. Signs for diagnosing meningitis / J. Brudzinski, V. M Kernig // *Clin. Med. Res.* – 2010. – Vol. 8. – P. 13–17.
258. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium / A. Venkatesan et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 57. – P. 1114–1128.
259. Comabella M., Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. – 2014. – Vol. 13, No 1.–P. 113-126.
260. Chang W.-N. Diagnosis and management of adult bacterial meningitis / W.-N. Chang, C.-H. Lu // *Acta Neurol. Taiwan*. – 2009. – Vol. 18, – № 1. – P. 3–13.
261. Davies N. Infections of the nervous system / N. Davies, G. Thwaites // *Practical Neurology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 121–131.
262. D'Ambrosio A., Pontecorvo S., Colasanti T., Zamboni S., Francia A., Margutti P.. Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* – 2015, – Jul 28. Vol. 49, № 10. – P. 31–39.

263. Diagnostic strategy used to establish etiologies of encephalitis in a prospective cohort of patients in England / H. E. Ambrose et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49, N 10. – P. 3576–3583.

264. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children / I. A. Ketelslegers et al. // *Multiple Sclerosis J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 441–448.

265. Dong C, Nabizadeh N, Caunca M, et al. Cognitive correlates of white matter lesion load and brain atrophy: the Northern Manhattan Study. *Neurology.* – 2015. – №5. – P. 441–449.

266. Epidemiology of viral encephalitis in 2011 / J. P. Stahl, A. Mailles, L. Dacheux, P. Morand // *Med. Mal. Infect.* – 2011. – Vol. 41, N 9. – P. 453–464.

267. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision. – *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2010. – Vol. 15. – P.1–9.

268. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. – *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2010. – Vol. 15. – P. 295–301.

269. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2010. Vol. 15 (3). – P.185–195.

270. Felgenhauer K. and Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system /K.Felgenhauer,H. Reiber // *The clinical Investigator.*– 1992. – Vol. 70. – P. 28-37.

271. Fitch M. T. Drug insight: steroids in CNS infectious diseases – new indications for an old therapy / M. T. Fitch, D. van de Beek // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 97–104.
272. Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis / S. Flexner // *Journal of Experimental Medicine.* – 2013. – Vol. 17. – Issue 5. – P. 553–576.
273. Gilden D. H. Brain imaging abnormalities in CNS virus infections / D. H. Gilden // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70. – P. 84.
274. Gormley, S., Rouine, J., Mcintosh, A., & Kerskens, C. (2016). Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactivity correlates with cortical perfusion parameters determined by bolus tracking arterial spin labelling (bt-asl) magnetic resonance (MR) imaging in the wistar kyoto rat. / S. Gormley et al // *Physiology & Behavior.* – Vol. 4. – P. 66-79.
275. Guerreiro M. Human peripheral blood and bone marrow EBV-specific Guerreiro et al. // *Eur. J. Immuno.* 2010. – Vol. 15. – P. 1566-1576.
276. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force / F. Deisenhammer et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2006. – Vol. 13, N 9. – P. 913–922.
277. Han S. Comprehensive immunophenotyping of cerebrospinal fluid cells in patients with neuroimmunological diseases / S. Han. et al. // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192. – №6. – P. 2551–2563.
278. Heth J. A. Neurosurgical aspects of central nervous system infections / J. A. Heth // *Neuroimaging Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 22, N 4. – P. 791–799.
279. Hernandez-Losa J., Fedele C.G., Pozo F., Tenorio A., Fernandez V., CastellvH J., Parada C., Ramyn y Cajal S. Lack of association of polyomavirus and herpesvirus types 6 and 7 in human lymphomas / J. Hernandez-Losa et al // *Cancer.* – 2005. – N 103(2). – P. 293-298.
280. Hoffman O. Review: Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis / O. Hoffman, J. R. Weber // *Ther. Adv. Neurol. Dis.* – 2009. – Vol. 2. – P. 401–412.

281. IgG-index predicts neurological morbidity in patients with infectious central nervous system diseases / P. Lackner et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 202.
282. Ihekweba U. K. Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections / U. K. Ihekweba, G. Kudesia, M. W. McKendrick // *Clinical Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 47, Issue 6. – P. 783–789.
283. Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpes simplex encephalitis in patients with negative PCR / E. Denesa, C. Labachb, H. Duroxa[et al.] // *Swiss Med Wkly.* – 2010. – Vol. 140:w13107
284. Jacobi C, Lange P, Reiber H. Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing in giant cell encephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and Polyspecific immune response. / *J Neuroimmunol.* – 2007. – Vol. 187(1–2). – P. 139–146.
285. Kamei S. Infection of herpes simplex virus – clinical diagnosis and treatment for herpes virus encephalitis / S. Kamei // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2011. – Vol. 51, N 11. – P. 1040–1043.
286. Kowarik M., Grummel V., Vemlinger S., Buck D., Weber M., Berthele A., Hemmer B. Immune cell subtyping in the cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases. *J. Neurol.*, 2014, vol. 261, no. 1, pp. 130–143.
287. Lin A. L. The evaluation and management of bacterial meningitis: current practice and emerging developments / A. L. Lin, J. E. Safdieh // *Neurologist.* – 2010. – Vol. 16, N 3. – P. 143–151.
288. Losy J. Viral infections in the pathogenesis of multiple sclerosis / J. Losy // *Neurol. Neurochir. Pol.* – 2001. – Vol. 35, N 4, suppl. – P. 139–146. 185
289. Mamoojee Y. How appropriate are cerebrospinal fluid polymerase chain reaction requests for suspected central nervous system infections? / Y. Mamoojee, D. Chadwick // *Clin. Med.* – 2011. – Vol. 11. – P. 554–557.

290. Matsushige T. Differential diagnosis for diseases similar to acute encephalitis/encephalopathy / T. Matsushige, T. Ichiyama // *Nihon Rinsho*. – 2011. – Vol. 69, N 3. – P. 499–503.
291. Measles IgG Antibody Index Correlates with T2 Lesion Load on MRI in Patients with Early Multiple Sclerosis / B. Rosche, S. Laurent, S. Conradi[et al.] // *PLoS ONE* – 2012 – Vol. 7 – Issue 1 – p.280-294.
292. Microbiological diagnosis of central nervous system infections / M. G. Codina et al. // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2011. – Vol. 29, N 2. – P. 127–134.
293. Multiphasic acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following influenza type A (swine specific H1N1) / D. Athauda, T. C. Andrews, P. A. Holmes, R. S. Howard // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, N 4. – P. 775–778.
294. Nau R. Penetration of drugs through the blood–cerebrospinal fluid. Blood–brain barrier for treatment of central nervous system infections / R. Nau, F. Srgel, H. Eiffert // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23. – P. 858–883.
295. Nudelman Y. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update / Y. Nudelman, A. R. Tunkel // *Drugs*. – 2009. – Vol. 69, N 18. – P. 2577–2596.
296. Oligoclonal restriction of antiviral immunoreaction in oligoclonal band-negative MS patients./ O. Stich, J. Kluge, J. Speck, S. Rauer [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2015 Jun. – Vol. 131(6). – P. 381-388.
297. Oreskovic D. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations / D. Oreskovic, M. Klarica // *Brain Res. Rev.* – 2010. – Vol. 64, N 2. – P. 241–262.
298. Otto C., Hofmann J., Ruprecht K. Antibody producing B lineage cells invade the central nervous system predominantly at the time of and triggered by acute Epstein-Barr virus infection: A hypothesis on the origin of intrathecal immunoglobulin synthesis in multiple sclerosis. // *Med Hypotheses*. – 2016 Jun. – Vol. 91. – P. 109-113.
299. Paticheep S. Viral infection of central nervous system in children: one year prospective study / S. Paticheep, S. Kongsangdao // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2011. – Vol. 94. – Suppl. 7. – P. 24–31.

300. Pender M. P. Preventing and curing multiple sclerosis by controlling Epstein-Barr virus infection / M.P. Pender // *Autoimmun Rev.* 2009. – Vol. 8(7).- P. 563-568.
301. Phares T. W. Factors supporting intrathecal humoral responses following viral encephalomyelitis / T. W. Phares, C. P. Marques, S. A. Stohlman, D. R. Hinton, C. C. Bergmann // *Journal of Virology.* – 2010. – Vol. 85, Issue 6. – P. 2589–2598. doi: 10.1128/jvi.02260-10
302. Pohl D. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis / D. Pohl, S. Tenenbaum // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2012. – Vol. 14, N 3. – P. 264–275.
303. Polkowska A. Meningitis and encephalitis in Poland in 2009 / A. Polkowska // *Przegl. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 65, N 2. – P. 213–218.
304. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review / A. Cascio, A. Conti, L. Sinardi et al. // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2010. – T. 14. – №. 7. – P. 572–579.
305. Predictors of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis / N. Taira et al. // *Intern. Med.* – 2009. – Vol. 48, N 2. – P. 89–94.
306. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. / Reiber H., Lange P. // *Clin Chem.* – 1991. – Vol.37(7). – P. 1153-1160.
307. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells / S.-H. Kim et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50. – P. 1349–1358.
308. Rapid virological diagnosis of central nervous system infections by use of a multiplex reverse transcription-PCR DNA microarray / N. Leveque et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49, N 11. – P. 3874–3879.
309. Rahati, M., Nozari, M., Eslami, H., Shabani, M., & Basiri, M. (2016). Effects of enriched environment on alterations in the prefrontal cortex GFAP- and

S100B-immunopositive astrocytes and behavioral deficits in MK-801-treated rats. *Neuroscience*. – 2016. – V. 326. – P.105-116.

310. Reiber H. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating diseases: diagnostic patterns not to be missed in Neurology and Psychiatry / H. Reiber // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2016. – Vol. 74(5). – P. 336-349.

311. Reiber H. Knowledge-base for interpretation of cerebrospinal fluid data patterns. *Essentials in neurology and psychiatry* / H. Reiber // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2016. – Vol. 74(6). – P. 501-512.

312. Reiber H., Peter J. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. / H. Reiber, J. Peter // *J Neurol Sci.* – 2001. – Vol. 184(2). – P. 101-122.

313. Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan / H. Sakata et al. // *J. Infect. Chemother.* – 2010. – Vol. 16, N 6. – P. 396–406.

314. Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region / C. N. Soares et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 303, N. 1–2. – P. 75–79.

315. Sadalage G. Autoimmune encephalitis screen—a review of rapid diagnostic screening in 600 patients over 5 years / G. Sadalage, A. Karim, S. Jacob // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* – 2013. Vol. 257. — P. 106-111.

316. Saliq S. A., Simon E. V., Puccio L. M. Intrathecal methotrexate treatment in multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2010. — Vol. 257. — P. 1806-1811.

317. Schliep G., Felgenhauer K. Serum-CSF protein gradients, the blood-CSF barrier and local immune response / G. Schliep, K. Felgenhauer // *J. Neurol.* – 1978. – Vol. 218(2). – P. 77-96.

318. Seehusen D. A. Cerebrospinal fluid analysis / D. A. Seehusen, M. M. Reeves, D. A. Fomin // *Am. Fam. Physician.* – 2003. – Vol. 68, N 6. – P. 1103–1108.

319. Shin S. H. Treatment of bacterial meningitis: an update / S. H. Shin, K. S. Kim // *Expert Opin Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13, N 15. – P. 2189–2206.

320. Sulik A., Kroten A., Wojtkowska M., Oldak E. Increased levels of cytokines in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis caused by mumps virus and echovirus 30. *Scand. J. Immunol.* – 2014, vol. 79. – №1. – P. 68–72.
321. Shoamanesh A. Acute disseminated encephalomyelitis following influenza vaccination / A. Shoamanesh, A. Traboulsee // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29, N 46. – P. 8182–8185.
322. Solomon T. Neurological infections: something for everyone / T. Solomon, N. French // *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol. 12, N 1. – P. 20–21.
323. Spencer D. Changing treatments for bacterial meningitis / D. Spencer // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75. – P. 71.
324. Straus S. E. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? / S. E. Straus, K. E. Thorpe, J. HolroydLeduc // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296, N 16. – P. 2012–2022.
325. Soares, C.N., Cabral-Castro, M.J., Peralta, J.M., de Freitas, M.R.G., Zalis, M., Puccioni-Sohler, M. (2011). Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. *J. Neurol. Sci.* – 2011. – V (4). – P. 75-79.
326. Suzuki Y. Tuberculosis infection in the nervous system / Y. Suzuki // *Nihon Rinsho.* – 2011. – Vol. 69, N 8. – P. 1422–1426.
327. Tertiary lymphoid organ development coincides with determinant spreading of the myelin-specific T cell response. / S. Kuerten, A. Schickel, C. Kerkloh et al. // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 124(6). – P. 861–873.
328. The fraction of varicella zoster virus-specific antibodies among all intrathecally-produced antibodies discriminates between patients with varicella zoster virus reactivation and multiple sclerosis. / C. Otto, J. Hofmann, C. Finke [et al.] // *Fluids Barriers CNS.* – 2014. – Vol. 11(1):P. 3.
329. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort / T. Hottenrott, B. Berger R. [et al.] // *Dersch Fluids Barriers CNS.* – 2015; 12:27 DOI 10.1186/s12987-015-0024-8

330. The management of encephalitis / Tunkel A. R. et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47. – P. 303–327.
331. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis / H. P. Pham et al. // *J. Clin. Apher.* – 2011. – Vol. 26, N 6. – P. 320–325.
332. Thurner B. Continuous intrathecal interferon alpha application in subacute sclerosing panencephalitis / B. Thurner, P. Spangenberg, M. Kleines, M. Blaum, S. Scheithauer // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2007. – Vol. 26, Issue 9. – P. 863. doi: 10.1097/inf.0b013e31812e01e8
333. Tillema J.-M. Neuroradiological evaluation of demyelinating disease / J.-M. Tillema, I. Pirko // *Ther. Adv. Neurol. Dis.* – 2013. – Vol. 6. – P. 249–268.
334. Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents / M. Schmidt-Hieber et al. // *Haematologica.* – 2011. – Vol. 96. – P. 142–149.
335. Weisfelt M. Bacterial meningitis: a review of effective pharmacotherapy / M. Weisfelt, J. de Gans, D. van de Beek // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 8, N 10. – P. 1493–1504.
336. Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) / M. Wender // *J. Neuroimmunol.* – 2011. – Vol. 231, N 1–2. – P. 92–99.
337. Wright B. L. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review / B. L. Wright, J. T. Lai, A. J. Sinclair // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, N 8. – P. 1530–1545.
338. Zou W. Y. Analgesic effect of intrathecal injection of Herpes simplex virus type I amplicon vector-mediated human preproenkephalin gene on chronic neuropathic pain: experiment with rats / W. Y. Zou, Q. L. Guo, Y. Yang et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2008. – Vol. 88, Issue 29. – P. 2064–2068.

ДОДАТОК А

Спектр маркерів патогенів при моноінфекції залежно від нозологічної форми

Тип патогена	АЕ, n=274		РЕМ, n=128		ЕМПР, n=78		ЕМ, n=10		ЛЕ, n=14		МЕ, n=67		Е, n=27		Всього, n=598	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
HSV	110	40,15	28	21,88	44	56,41	3	30,00	0	0	11	16,42	4	14,81	200	33,44
CMV	32	11,68	11	8,59	9	11,54	0	0	8	57,14	3	4,48	0	0	63	10,54
EBV	71	25,91	49	38,28	10	12,82	2	20,00	4	28,57	6	8,96	11	40,74	153	25,59
VZV	5	1,82	0	0	1	1,28	3	30,00	0	0	0	0	1	3,70	10	1,67
HHV6	24	8,76	31	24,22	3	3,85	1	10,00	0	0	5	7,46	6	22,22	70	11,71
HHV7	9	3,28	5	3,91	2	2,56	0	0	0	0	1	1,49	3	11,11	20	3,34
Бр	9	3,28	2	1,56	9	11,54	0	0	0	0	2	2,99	2	7,41	24	4,01
Кр	0	0	2	1,56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,33
К	2	0,73	0	0	0	0	1	10,00	2	14,29	0	0	0	0	5	0,84
ТБ	7	2,55	0	0	0	0	0	0	0	0	9	13,43	0	0	16	2,68

Продовження додатку А

Х	2	0,73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,33
Т	3	1,09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0,50
Бк	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	29,85	0	0	20	3,34
Кн	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4,48	0	0	3	0,50
Крип	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	10,45	0	0	7	1,17

Примітка: Бр – *Borrelia burgdorferi*; К – Morbilli; Кр – Rubella; ТБ – *Mycobacterium tuberculosis*; Х – *Chlamidia trachomatis*; Кн – *Candida* (у лікворі); Крип. – *Cryptococcus neoformans* (у лікворі); Т- *Toxoplasma gondii*; Бк – бактерії (стафілокок, пневмокок) (у лікворі). Достовірність відмінності між групами розрахована за методом ANOVA Краскелла-Уолліса: $\chi^2=525,64$, $df=84$, $p=0,001$

ДОДАТОК Б

Частота вияву патогенів у різних вікових групах пацієнтів с моноінфекцією

Тип патогена	18-20, n=67		21-30, n=174		31-40, n=176		41-50, n=100		51-60, n=62		61-70, n=19		Всього, n=598	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
HSV	27	40,30	48	27,59	55	31,25	39	39,00	31	50,0	0	0	200	33,44
CMV	11	16,42	11	6,32	27	15,34	11	11,00	3	4,84	0	0	63	10,54
EBV	18	26,87	53	30,46	48	27,27	23	23,00	7	11,29	4	21,05	153	25,59
VZV	0	0	0	0	2	1,44	6	6,00	2	3,23	0	0	10	1,67
HHV6	4	5,97	26	14,94	20	11,36	10	10,00	10	16,13	0	0	70	11,71
HHV7	1	1,49	11	6,32	3	1,70	2	2,00	2	3,23	2	10,53	20	3,34
Бр	0	0	6	3,45	9	5,11	4	4,00	4	6,45	1	5,26	24	4,01
Кр	0	0	0	0	1	0,57	0	0	1	1,61	0	0	2	0,33
К	0	0	0	0	3	1,70	0	0	0	0	2	10,53	5	0,84
ТБ	3	4,48	2	1,15	3	1,70	2	2,00	0	0	6	31,58	16	2,68
Х	0	0	0	0	2	1,14	0	0	0	0	0	0	2	0,33
Т	0	0	3	1,72	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0,50

Продовження додатку Б

Бк	1	1,49	8	4,60	4	2,27	3	3,00	1	1,61	3	15,79	20	3,34
Кн	1	1,49	0	0	0	0	0	0	1	1,61	1	5,26	3	0,50
Крип	1	1,49	6	3,45	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1,17

Примітка: Бр – *Borrelia burgdorferi*; К – Morbilli; Кр – Rubella; ТБ – *Mycobacterium tuberculosis*; Х – *Chlamidia trachomatis*; Кн – *Candida* (у лікворі); Крип – *Cryptococcus neoformans* (у лікворі); Т- *Toxoplasma gondii*; Бк – бактерії (стафілокок, пневмокок) (у лікворі).

Достовірність відмінності між групами розрахована за методом ANOVA Краскелла-Уолліса: $\chi^2=525,64$, $df=84$, $p=0,001$

Продовження додатку В

	Проводниковий	89	35,46	12	46,15	61	49,19	8	11,59	1	11,11	9	75,00	18	72,00
	Поліневритичний	13	5,18	4	15,38	2	1,61	29	42,03	1	11,11	2	16,67	1	4,00
	Сегментарний	34	13,55	4	15,38	1	0,81	11	15,94	1	11,11	0	0	2	8,00
	Проводниково-поліневритичний	22	8,76	8	30,77	36	29,03	0	0	5	55,56	1	8,33	1	4,00
Недостатність функції черепних нервів	II	6	2,39	1	3,85	10	3,23	8	8,06	2	22,22	1	8,33	2	8,00
	III	11	4,38	4	15,38	4	3,23	8	11,59	2	22,22	8	66,67	7	28,00
	IV	2	0,80	1	3,85	3	2,42	4	5,80	1	11,11	1	8,33	2	8,00
	V	19	7,57	7	26,92	8	6,45	23	33,33	5	55,56	6	50,00	14	56,00
	VI	3	1,20	2	7,69	4	3,23	4	5,80	1	11,11	2	16,67	2	8,00
	VII	24	9,56	9	34,62	15	12,10	25	36,23	6	66,67	8	66,67	17	68,00
	VIII	9	3,59	1	3,85	3	2,42	5	7,25	1	11,11	5	41,67	4	16,00
	IX	4	1,59	1	3,85	3	2,42	4	5,80	1	11,11	2	16,67	2	8,00
	X	42	16,73	21	80,77	42	33,87	45	65,22	5	55,56	2	16,67	17	68,00
	XII	54	21,51	17	65,38	21	16,94	44	63,77	4	44,44	6	50,00	21	84,00
Невралгії		145	57,77	9	34,62	44	35,48	57	82,61	6	66,67	1	8,33	8	32,00
Аміотрофії		15	5,98	4	15,38	30	24,19	38	55,07	3	33,33	10	83,33	7	28,00
Бульбарні порушення		56	34,26	25	96,15	50	40,32	47	68,12	7	77,78	2	16,67	19	76,00
Мозочкові розлади		143	56,97	19	73,08	99	79,84	52	75,36	5	55,56	8	66,67	19	76,00
Координаторні порушення		235	93,63	26	100	124	100	63	91,30	8	88,89	12	100	25	100
Порушення функції тазових органів за типом	Затримки	28	11,16	16	61,54	33	26,61	30	43,48	5	55,56	6	50,00	19	76,00
	Нетримання	14	5,58	3	11,54	19	15,32	4	5,80	0	0	7	58,33	2	8,00
Епілептиформний синдром	Фокальні	30	11,95	6	23,08	21	16,94	4	5,80	1	11,11	1	8,33	6	24,00
	Генералізовані	11	4,38	4	15,38	12	9,68	1	1,45	1	11,11	1	8,33	5	20,00
Когнітивні порушення		109	43,43	18	69,23	59	47,58	46	66,67	9	100	12	1001 6,67	19	76,00
Коркові порушення	Мовлення	27	10,76	15	57,69	40	32,26	18	26,09	2	22,22	2	16,67	10	40,00
	Письма	23	9,16	13	50,00	29	23,39	29	42,03	4	44,44	6	50,00	13	52,00
Екстрапірамідні порушення		46	18,33	14	53,85	49	39,52	28	40,58	5	55,56	6	50,00	13	52,00
Психічні порушення		181	72,11	25	96,15	121	97,58	54	78,26	9	100	11	91,67	24	96,00
Вегетативна дисфункція		199	79,28	26	100	118	95,16	59	85,51	9	100	11	91,67	25	100
Середньотяжкий перебіг		207	82,47	0	0	56	45,16	21	30,43	4	44,44	10	83,33	8	32,00
Тяжкий перебіг		44	17,53	26	100	68	54,84	48	69,57	5	55,56	2	16,67	17	68,00

ДОДАТОК Г

Частота симптомів/синдромів при різних нозологічних формах герпесвірусної мікст-інфекції

Симптом/синдром	Нозологические формы, n=176														
	АЕ, n=103		МЕ, n=4		РЕМ, n=36		ЕМПР, n=30		ЕМ, n=0		ЛЕ, n=2		Е, n=1		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Астенічний синдром	103	100	4	100	36	100	30	100	0	0	2	100	1	100	
Метаболічні порушення	10	9,71	2	50,00	27	75,00	16	53,33	0	0	2	100	1	100	
Нейроендокринні порушення	89	86,49	4	100	27	75,00	18	60,00	0	0	2	100	1	100	
qSOFA \geq 2 балів	2	1,94	2	50,00	0	0	0	0	0	0	2	100	0	0	
Лихоманка	89	86,41	4	100	30	83,33	25	83,33	0	0	2	100	1	100	
Лімфаденопатія	99	96,12	4	100	28	77,78	26	86,67	0	0	2	100	1	100	
Поліорганна недостатність	1	0,97	2	50,00	0	0	0	0	0	0	2	100	0	0	
Загальномозковий синдром (нудота, блювота, світлобоязнь, гіперакузія)	10	9,71	4	100	3	8,33	6	20,00	0	0	0	0	1	100	
Цефалгія	Сильна	102	99,03	4	100	15	41,61	20	66,67	0	0	2	100	1	100
	Помірна	0	0	0	0	10	27,78	8	26,67	0	0	0	0	0	0
Порушення свідомості	Оглушення	1	0,97	2	50,00	3	8,33	2	6,67	0	0	2	100	1	100
	Сопор	0	0	2	50,00	2	5,56	0	0	0	0	0	0	0	0
	Кома	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Набряк-набухання головного мозку		0,97	4	100	5	13,89	0	0	0	0	2	100	1	100	
Лікворно-гіпертензійний синдром		77,67	4	100	15	41,67	13	43,33	0	0	2	100	1	100	
Порушення зору		47,57	2	50,00	27	75,00	24	80,00	0	0	2	100	1	100	
Порушення слуху		6,80	1	25,00	5	13,09	6	20,00	0	0	2	100	1	100	
Рухові порушення	Монопарез	1	0,97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Геміпарез	52	50,49	2	50,00	9	25,00	2	6,67	0	0	0	0	1	100
	Парапарез	3	2,91	0	0	4	11,11	7	23,33	0	0	0	0	0	0
	Тетрапарез	1	0,97	2	50,00	18	50,00	15	50,00	0	0	2	100	0	0
Порушення чутливості	Гіпестезії	41	39,81	4	100	21	58,33	18	60,00	0	0	2	100	1	100
	Гіперестезії	30	29,13	4	100	22	61,11	19	63,33	0	0	2	100	1	100
	Парестезії	85	82,52	4	100	29	80,56	27	90,00	0	0	2	100	1	100
	Проводниковий	13	12,62	1	25,00	13	36,11	2	6,67	0	0	2	100	1	100

Продовження додатку Г

	Поліневритичний	0	0	0	0	0	0	2	6,67	0	0	0	0	0	0
	Сегментарний	7	6,80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Проводниково-поліневритичний	1	0,97	3	75,00	6	16,67	5	16,67	0	0	0	0	0	0
Недостатність функції черепних нервів	II	8	7,77	1	25,00	12	33,33	1	3,33	0	0	1	50	1	100
	III	23	22,33	1	25,00	5	13,89	7	23,33	0	0	2	100	1	100
	IV	5	4,85	1	25,00	3	8,33	3	10,00	0	0	1	50,00	1	100
	V	18	17,48	1	25,00	7	19,44	13	43,33	0	0	1	50,00	0	0,00
	VI	4	3,88	1	25,00	5	13,89	3	10,00	0	0	1	50,00	0	0,00
	VII	21	20,39	1	25,00	12	33,33	15	50,00	0	0	1	50,00	1	100
	VIII	13	12,62	1	25,00	4	11,11	7	23,33	0	0	1	50,00	1	100
	IX	5	4,85	1	25,00	3	8,33	3	10,00	0	0	0	00,00	0	0
	X	18	17,48	4	100	7	19,44	13	43,33	0	0	2	100	1	100
	XII	28	27,18	2	50,00	18	50,00	24	80,00	0	0	2	100	1	100
Невралгії		75	72,82	2	50,00	23	63,89	25	83,33	0	0	2	100	1	100
Аміотрофії		0	0	2	50,00	10	27,28	2	6,67	0	0	2	100	1	100
Бульбарні порушення		59	57,28	4	100	24	66,67	20	66,67	0	0	2	100	1	100
Мозочкові розлади		41	39,81	4	100	28	77,78	22	73,33	0	0	2	100	1	100
Координаторні порушення		95	92,23	4	100	36	100	25	83,33	0	0	2	100	1	100
Порушення функції тазових органів за типом	Затримки	7	6,80	1	25,00	8	22,22	12	40,00	0	0	1	50,00	1	100
	Нетримання	1	0,97	1	25,00	4	11,11	1	3,33	0	0	1	50,00	0	0
Епілептиформний синдром	Парціальні	5	4,85	2	50,00	5	13,89	1	3,33	0	0	2	100	0	0
	Генералізовані	4	3,88	0	0	4	11,11	0	0	0	0	2	100	0	0
Когнітивні порушення			86,41	3	75,00	24	66,67	26	86,67	0	0	2	100	1	100
Коркові порушення	Мовлення	29	28,16	2	50,00	14	38,89	9	30,00	0	0	1	50,00	1	100
	Письма	29	28,16	1	25,00	17	47,22	19	63,33	0	0	2	100	1	100
Екстрапірамідні порушення		51	49,51	2	50,00	28	77,78	22	73,33	0	0	2	100	1	100
Психічні порушення		94	91,26	4	100	33	91,67	22	73,33	0	0	2	100	1	100
Вегетативна дисфункція		92	89,32	4	100	36	100	24	80,00	0	0	2	100	1	100
Менінгеальні симптоми		4	3,88	4	100	3	8,33	6	20,00	0	0	0	0	0	0
Середньотяжкий перебіг		91	88,35	0	0	12	33,33	18	60,00	0	0	0	0	0	0
Тяжкий перебіг		12	11,65	4	100	24	66,67	12	40,00	0	0	2	100	1	100

ДОДАТОК Д

Показники клітинного і гуморального імунитету пацієнтів з маркерами моно- та мікст герпесвірусної інфекції

Імунологічні показники	Норма	МоГВІ, n=516			МіГВІ, n=176			P
		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Лімфоцити, абс. число×10 ⁹	1,5-2,4	1,75	1,5	2,1	1,8	1,6	2,3	0,23
CD3+CD19-, абс. число×10 ⁹	0,7-1,4	0,75	0,43	1,2	0,8	0,7	1,0	0,23
CD3+CD4+, абс. число×10 ⁹	0,45-0,54	0,51	0,46	0,58	0,47	0,36	0,52	0,1
CD3+CD8+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,54	0,39	0,32	0,47	0,32	0,28	0,46	0,05
CD3-CD19+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,75	0,39	0,32	0,45	0,46	0,42	0,54	0,23
CD3+CD16+ CD56+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,5	0,32	0,28	0,39	0,34	0,31	0,39	0,1
Спонтанна проліф. лімф. в РБТЛ, %	0-2	1,56	1,0	2,0	3,39	2,0	6,00	0,001
T- мітоген проліф. лімф., %	55-65	34,50	26,70	57,00	46,04	34,00	67,00	0,01
B-мітоген проліф. лімф., %	30-45	27,29	38,0	60,0	36,00	32,0	61,00	0,02
Антигілозалеж. цитотокс. мононуклеарів, %	42-50	28,51	22,0	48,0	34,59	10,00	53,50	0,11
Спонт. фагоц. акт-ть нейтроф., УЕ	255,0	173,0	215,0	280,0	213,0	199,0	280,0	0,04
Індуц. фагоцит. акт-ть нейтрофілів, %	60-70	39,86	24,0	67,9	46,71	35,15	66,25	0,13
Адгезивна акт-ть нейтрофілів, %	35-55	26,64	23,10	45,60	35,05	29,00	48,00	0,05
ЦІК, УЕ	70-80	103,0	95,0	120,0	135,0	100,0	145,0	0,02
IgG, г/л	7,5-17,45	8,08	6,4	14,2	14,01	6,9	18,09	0,01
IgA, г/л	1,25-2,5	0,95	0,65	1,25	0,82	0,67	0,96	0,14
IgM, г/л	0,65-1,65	0,90	0,65	1,4	1,04	0,45	1,75	0,34
Фагоцитарний індекс, %	40-80	28,06	24,4	35,3	30,45	25,56	35,5	0,34
Фагоцитарне число	4-9	4,12	3,0	5,0	4,55	3,00	5,0	0,1
Аутоантиген (ОБМ) індуц. проліф. в РБТЛ, %	0-3	3,31	3,01	6,7	5,37	4,6	7,0	0,24
Сенсиб.нейтрофілів альбумин, %	5-10	7,74	6,00	10,00	15,58	10,50	18,00	0,001
Сенсиб. к ОБМ, %	5-7	10,50	9,00	13,00	22,0	19,5	42,0	0,001
Сенсиб. к NSE, %	3-6	10,43	9,00	14,0	29,76	26,0	34,0	0,001
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УЕ	25-27	29,13	19,8	34,9	28,7	23,1	32,0	0,12
Антитіла к ЗАМ	28-29	30,49	32,00	36,00	34,34	32,00	36,00	0,23
Антитіла до ОсБМ	26-27	27,32	25,00	36,00	36,52	29,00	39,00	0,04
Антитіла до NSE	23-24	25,17	22,30	29,00	30,06	26,00	32,00	0,05
Антитіла до S-100	12,6	14,96	12,34	18,00	17,28	16,00	18,00	0,34

Примітка: р-достовірність відмінностей між групами розраховувалися за методом Краскела-Уолліса; Me – медіана; LQ – верхній кватиль; UQ – нижній кватиль

ДОДАТОК Е

Показники клітинного і гуморального імунітету пацієнтів з герпесвірусно-коровою та герпесвірусно-краснушною інфекцією

Імунологічні показники	Норма	ГВК, n=25			ГВКр, n=12			P
		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Лімфоцити, абс. число×10 ⁹	1,5-2,4	2,75	2,5	3,3	2,8	2,6	3,3	0,1
CD3+CD19-, абс. число×10 ⁹	0,7-1,4	0,45	0,23	0,75	0,53	0,42	0,67	0,23
CD3+CD4+, абс. число×10 ⁹	0,45-0,54	0,34	0,26	0,48	0,47	0,34	0,51	0,1
CD3+CD8+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,54	0,24	0,22	0,26	0,31	0,28	0,36	0,05
CD3-CD19+CD-22, абс. число×10 ⁹	0,3-0,75	0,22	0,18	0,46	0,46	0,26	0,56	0,23
CD3+CD16+ CD56+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,5	0,32	0,28	0,39	0,34	0,31	0,39	0,1
Спонтанна проліф. лімф. в РБТЛ, %	0-2	0,76	0,5	2,0	1,2	0,0	2,00	0,001
T- мітоген проліф. лімф., %	55-65	22,10	20,50	45,00	16,04	10,00	34,00	0,01
B-мітоген проліф. лімф., %	30-45	20,84	38,0	60,0	15,20	12,0	31,00	0,02
Антитілозалеж. цитотокс. мононуклеарів, %	42-50	24,51	22,0	28,0	26,34	22,00	34,50	0,11
Спонт. фагоц. акт-ть нейтроф., УЕ	255,0	115,0	105,0	125,0	156,0	139,0	181,0	0,04
Індуц. фагоцит. акт-ть нейтрофілів, %	60-70	34,86	31,0	39,9	36,25	31,15	40,05	0,13
Адгезивна акт-ть нейтрофілів, %	35-55	25,14	20,00	35,60	32,01	28,00	36,00	0,05
ЦІК, УЕ	70-80	126,0	110,0	140,0	80,0	60,0	120,0	0,002
IgG, г/л	7,5-17,45	5,71	4,4	13,2	6,71	4,9	12,1	0,01
IgA, г/л	1,25-2,5	0,85	0,65	1,20	0,80	0,65	0,90	0,14
IgM, г/л	0,65-1,65	0,52	0,45	0,9	1,01	0,95	1,25	0,34
Фагоцитарний індекс, %	40-80	23,06	21,4	25,3	24,55	21,56	27,5	0,34
Фагоцитарне число	4-9	4,0	3,0	5,0	4,0	3,00	5,0	0,1
Аутоантиген (ОБМ) індуц. проліф. в РБТЛ, %	0-3	2,78	2,01	5,0	2,37	2,0	5,0	0,24
Сенсиб.нейтрофілів альбумин, %	5-10	11,21	10,00	13,00	8,4	6,50	12,00	0,001
Сенсиб. к ОБМ, %	5-7	11,50	9,00	13,00	12,0	10,5	16,0	0,1
Сенсиб. к NSE, %	3-6	10,73	9,00	1,0	17,54	12,0	24,0	0,001
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УЕ	25-27	29,13	19,8	34,0	23,7	21,1	34,0	0,12
Антитіла к ЗАМ	28-29	32,49	30,00	36,00	24,34	22,00	36,00	0,02
Антитіла до ОсБМ	26-27	31,32	28,00	34,00	30,88	19,00	36,00	0,04
Антитіла до NSE	23-24	28,41	25,30	34,00	36,06	26,00	39,00	0,01
Антитіла до S-100	12,60	16,96	12,34	19,00	19,18	15,00	23,00	0,34

Примітка: р-доставірність відмінностей між групами розраховувалися за методом Краскела-Уолліса; Me – медіана; LQ – верхній кватиль; UQ – нижній кватиль

ДОДАТОК Є

Показники клітинного і гуморального імунітету пацієнтів з маркерами туберкульозу та герпесвірусно-туберкульозної інфекції

Імунологічні показники	Норма	ТБ, n=25			ГВТБ, n=12			P
		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Лімфоцити, абс. число×10 ⁹	1,5-2,4	3,75	3,2	3,9	3,8	3,1	4,3	0,1
CD3+ CD19-, абс. число×10 ⁹	0,7-1,4	0,46	0,29	0,78	1,26	0,32	2,65	0,03
CD3+CD4+, абс. число×10 ⁹	0,45-0,54	0,35	0,25	0,45	0,46	0,33	0,53	0,1
CD3+CD8+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,54	0,29	0,24	0,33	0,35	0,29	0,41	0,1
CD3-CD19+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,75	0,24	0,20	0,36	0,56	0,36	0,75	0,03
CD3+CD16+ CD56+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,5	0,30	0,25	0,39	0,49	0,31	0,67	0,01
Спонтанна проліф. лімф. в РБТЛ, %	0-2	1	0,5	2,0	2,27	1	5,00	0,01
T- мітоген проліф. лімф., %	55-65	32,10	24,6	43,00	33,75	13,00	43,00	0,1
B-мітоген проліф. лімф., %	30-45	20,84	18,0	60,0	24,25	12,0	40,00	0,2
Антитілозалеж. цитотокс. мононуклеарів, %	42-50	25,51	20,0	29,0	29,52	22,00	36,50	0,1
Спонт. фагоц. акт-ть нейтроф., УЕ	255,0	125,0	105,0	145,0	167,0	143,0	192,0	0,03
Індуц. фагоцит. акт-ть нейтрофілів, %	60-70	30,86	23,0	37,9	41,37	31,15	51,03	0,03
Адгезивна акт-ть нейтрофілів, %	35-55	21,14	16,00	29,60	28,01	22,00	38,00	0,04
ЦІК, УЕ	70-80	80,0	60,0	100,0	105,0	100,0	115,0	0,02
IgG, г/л	7,5-17,45	15,71	8,4	23,2	17,71	12,9	25,1	0,11
IgA, г/л	1,25-2,5	1,85	0,65	2,20	1,80	1,25	2,90	0,14
IgM, г/л	0,65-1,65	1,52	0,85	1,9	1,58	0,95	2,25	0,34
Фагоцитарний індекс, %	40-80	21,06	19,4	27,3	22,55	19,56	25,5	0,34
Фагоцитарне число	4-9	3,0	2,0	5,0	4,0	3,00	5,0	0,1
Аутоантиген (ОБМ) індуц. проліф. в РБТЛ, %	0-3	2,78	2,01	5,0	4,37	2,0	6,0	0,02
Сенсиб.нейтрофілів альбумин, %	5-10	7,11	6,00	9,00	6,26	4,50	9,40	0,1
Сенсиб. к ОБМ, %	5-7	7,50	5,00	11,00	6,87	3,5	10,0	0,1
Сенсиб. к NSE, %	3-6	11,73	9,00	15,0	20,25	10,0	29,0	0,001
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УЕ	25-27	20,13	12,8	28,0	30,50	27,1	33,0	0,02
Антитіла к ЗАМ	28-29	22,49	18,00	28,00	31,50	29,00	34,00	0,02
Антитіла до ОсБМ	26-27	21,32	18,00	28,00	31,00	26,00	37,00	0,04
Антитіла до NSE	23-24	25,41	15,30	29,00	35,00	24,00	42,00	0,01
Антитіла до S-100	12,60	12,96	9,34	19,00	17,18	15,00	23,00	0,05

Примітка: р-достовірність відмінностей між групами розраховувалося за методом Краскела-Уолліса; Me- медіана; LQ- верхній кватиль; UQ- нижній кватиль

ДОДАТОК Ж

Показники клітинного і гуморального імунітету пацієнтів з бактеріальною та герпесвірусно-бактеріальною інфекцією

Імунологічні показники	Норма	Бк, n=20			ГВБк, n=17			P
		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Лімфоцити, абс. число×10 ⁹	1,5-2,4	0,9	0,5	1,2	1,1	0,6	1,9	0,3
CD3+ CD19, абс. число×10 ⁹	0,7-1,4	0,4	0,33	0,8	0,3	0,1	0,8	0,23
CD3+CD4+, абс. число×10 ⁹	0,45-0,54	0,41	0,31	0,51	0,40	0,30	0,54	0,1
CD3+ CD8+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,54	0,29	0,22	0,37	0,16	0,10	0,50	0,05
CD3-CD19+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,75	0,41	0,34	0,45	0,46	0,42	0,54	0,1
CD3+CD16+ CD56+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,5	0,35	0,27	0,41	0,34	0,31	0,39	0,1
Спонтанна проліф. лімф. в РБТЛ, %	0-2	0,56	0,0	2,0	0,87	0,0	2,00	0,1
T- мітоген проліф. лімф., %	55-65	31,50	21,70	47,00	24,43	14,00	67,00	0,04
B-мітоген проліф. лімф., %	30-45	20,29	18,0	40,0	16,81	12,0	44,00	0,05
Антитілозалеж. цитотокс. мононуклеарів, %	42-50	26,51	20,0	48,0	19,31	10,00	55,50	0,01
Спонт. фагоц. акт-ть нейтроф., УЕ	255,0	123,0	105,0	250,0	101,0	70,0	270,0	0,04
Індук. фагоцит. акт-ть нейтрофілів, %	60-70	49,86	24,0	67,9	26,68	15,15	48,25	0,03
Адгезивна акт-ть нейтрофілів, %	35-55	26,64	23,10	45,60	21,61	19,00	58,00	0,05
ЦІК, УЕ	70-80	103,0	95,0	120,0	105,0	90,0	115,0	0,2
IgG, г/л	7,5-17,45	8,08	6,4	14,2	5,70	3,9	15,09	0,01
IgA, г/л	1,25-2,5	0,85	0,65	1,25	0,42	0,37	0,97	0,04
IgM, г/л	0,65-1,65	0,90	0,65	1,4	0,80	0,35	3,25	0,34
Фагоцитарний індекс, %	40-80	28,06	24,4	35,3	16,87	5,56	45,5	0,04
Фагоцитарне число	4-9	4,12	3,0	5,0	2,37	1,00	6,7	0,01
Аутоантиген (ОБМ) індук. проліф. в РБТЛ, %	0-3	3,31	3,01	6,7	1,18	0,6	3,0	0,24
Сенсиб.нейтрофілів альбумин, %	5-10	7,74	6,00	10,00	7,58	4,50	10,00	0,1
Сенсиб. к ОБМ, %	5-7	8,50	6,00	11,00	7,75	4,5	12,0	0,1
Сенсиб. к NSE, %	3-6	17,43	9,00	24,0	29,76	14,0	34,0	0,01
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УЕ	25-27	29,13	19,8	34,9	26,7	15,1	35,0	0,12
Антитіла к ЗАМ	28-29	20,49	16,00	26,00	24,34	14,00	36,50	0,23
Антитіла до ОсБМ	26-27	17,32	11,00	26,00	19,43	7,00	35,00	0,1
Антитіла до NSE	23-24	25,17	22,30	29,00	26,06	20,00	34,00	0,05
Антитіла до S-100	12,60	14,96	12,34	18,00	12,28	7,00	19,00	0,34

Примітка: р-достовірність відмінностей між групами розраховувалася за методом Краскела-Уолліса; Me- медіана; LQ- верхній кuartиль; UQ- нижній кuartиль

ДОДАТОК 3

Показники клітинного і гуморального імунітету пацієнтів з бореліозною і герпесвірусно-бореліозною інфекцією

Імунологічні показники	Норма	Бр, n=23			ГВБр, n=12			P
		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Лімфоцити, абс. число×10 ⁹	1,5-2,4	2,75	1,2	2,9	3,8	3,1	4,3	0,1
CD3+ CD19, абс. число×10 ⁹	0,7-1,4	0,80	0,50	1,60	0,95	0,62	1,9	0,3
CD3+CD4+, абс. число×10 ⁹	0,45-0,54	0,32	0,21	0,56	0,32	0,13	0,53	0,1
CD3+CD+8, абс. число×10 ⁹	0,3-0,54	0,32	0,24	0,56	0,33	0,29	0,53	0,1
CD3+ CD19+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,75	0,46	0,20	0,81	0,42	0,26	0,52	0,1
CD3+CD-16+CD56+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,5	0,34	0,25	0,56	0,20	0,11	0,47	0,01
Спонтанна проліф. лімф. в РБТЛ, %	0-2	3,29	1,0	5,0	0,5	0	1,00	0,01
T- мітоген проліф. лімф., %	55-65	46,04	34,6	67,00	22,50	13,00	45,00	0,01
B-мітоген проліф. лімф., %	30-45	36,61	32,0	51,0	16,50	12,0	33,00	0,01
Антигілозалеж. цитотокс. мононуклеарів, %	42-50	34,59	10,0	53,0	17,50	12,00	36,50	0,01
Спонт. фагоц. акт-ть нейтроф., УЕ	255,0	213,0	199,0	280,0	140,0	100,0	280,0	0,01
Індуц. фагоцит. акт-ть нейтрофілів, %	60-70	46,74	35,0	66,9	34,00	21,15	64,00	0,05
Адгезивна акт-ть нейтрофілів, %	35-55	35,04	29,00	48,00	19,50	12,00	39,00	0,04
ЦІК, УЕ	70-80	115,0	100,0	120,0	125,0	105,0	140,0	0,04
IgG, г/л	7,5-17,45	12,71	6,0	18,1	8,6	6,9	14,1	0,11
IgA, г/л	1,25-2,5	0,82	0,67	0,96	0,75	0,65	1,40	0,1
IgM, г/л	0,65-1,65	1,04	0,47	1,75	1,1	0,65	1,95	0,1
Фагоцитарний індекс, %	40-80	30,71	20,4	45,0	22,05	19,56	45,5	0,04
Фагоцитарне число	4-9	4,5	2,0	7,0	4,5	3,00	9,0	0,1
Аутоантиген (ОБМ) індуц. проліф. в РБТЛ, %	0-3	5,37	2,00	7,0	2,58	2,0	7,0	0,01
Сенсиб.нейтрофілів альбумин, %	5-10	12,18	7,00	14,00	9,33	4,50	9,40	0,1
Сенсиб. к ОБМ, %	5-7	15,58	10,00	18,00	13,00	8,5	15,0	0,1
Сенсиб. к NSE, %	3-6	17,57	10,00	19,0	18,25	10,0	21,0	0,1
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УЕ	25-27	29,76	26,8	34,0	32,50	27,1	34,0	0,1
Антитіла к ЗАМ	28-29	34,84	34,00	36,00	31,22	27,00	34,00	0,2
Антитіла до ОсБМ	26-27	33,52	29,00	36,00	34,33	26,00	37,00	0,4
Антитіла до NSE	23-24	29,06	26,00	32,00	27,7	28,00	34,00	0,1
Антитіла до S-100	12,60	17,28	16,00	18,00	16,5	15,00	10,00	0,1

Примітка: р-достовірність відмінностей між групами розраховувалося за методом Краскела-Уолліса; Me- медіана; LQ- верхній кватиль; UQ- нижній кватиль

ДОДАТОК І

Початок стійкої позитивної клінічної динаміки по окремих симптомах і синдромах у пацієнтів з маркерами моноінфекції залежно від схеми терапії, в днях

Симптом/синдром	I група, ЕТП, n=96	II група, ЕТП+ІТД, n=70	III група, ЕТП+ДПФ, n=111	IV група, ЕТП+ІТД+ДПФ, n=247	P I-IV
	Me, в днях	Me, в днях	Me, в днях	Me, в днях	
Астенічний	9	8	6***	6****	0,01
Лихоманка	11	8**	5***	4****	0,0002
Загально мозковий	8	5**	7	5****	0,001
Гіпоталамічний	12	9**	10	9**	0,01
Рухові порушення	9	7**	8	7****	0,01
Чутливі порушення	9	7**	8	7**	0,01
Мозочкові порушення	9	6**	8	5****	0,001
Бульбарні порушення	9	5**	7	5***	0,001
Невралгії	17	12**	13***	10****	0,0002
Психопатологічний с-м	11	9	10	8****	0,01
Когнітивні порушення	10	7**	8	7****	0,01
Тазові порушення	10	7**	8	7**	0,01
Епілептиформний синдром	9	6**	9	6****	0,01
Вегетативна дисфункція	12	9**	9***	8****	0,01
Ліквородинамічні порушення	9	6**	8	6****	0,001
Міалгії	8	7	6***	5****	0,001
Гемодинамічні порушення	8	7	5***	5****	0,001
Диспептичний синдром	10	9	6***	6****	0,01
Лімфаденопатія	9	7	6***	6****	0,001
Тривалість стац. лікування	24	20**	20***	18****	0,01

Примітка: Me- медіана; P I-IV – достовірність відмінностей між групами, розраховувалося за методом Краскелла-Уолліса; **, ***, **** – достовірність відмінностей II, III, IV з групою порівняння (I), розраховувалося за методом Манна-Уїтні (p <0,05).

ДОДАТОК І

Початок стійкої позитивної клінічної динаміки по окремих симптомах і синдромах у пацієнтів з маркерами мікст-інфекцією залежно від схеми терапії, в днях

Симптом/синдром	Ia група, ЕТП, n=55	IIa група, ЕТП+ІТД, n=44	IIIa група, ЕТП+ДПФ, n=48	IVa група, ЕТП+ІТД+ДПФ, n=71	P I-IV
	Me, в днях	Me, в днях	Me, в днях	Me, в днях	
Астенічний	9	8	6***	6****	0,001
Лихоманка	11	8	6***	5****	0,0001
Загально мозковий	9	6**	7	5****	0,001
Гіпоталамічний	13	9**	10***	9**	0,01
Рухові порушення	10	7**	8	7****	0,001
Чутливі порушення	10	7**	8	7****	0,01
Мозочкові порушення	10	6**	8	6****	0,001
Бульбарні порушення	10	6**	7***	5***	0,002
Невралгії	17	12**	13***	10****	0,0003
Психопатологічний с-м	11	9	10	8****	0,01
Когнітивні порушення	13	8**	10	8****	0,001
Тазові порушення	11	8**	9	7**	0,002
Епілептиформний синдром	11	8**	9	6****	0,003
Вегетативна дисфункція	13	10**	9***	8****	0,001
Ліквородинамічні порушення	10	7**	8	7****	0,001
Міалгії	8	7	7	6****	0,001
Гемодинамічні порушення	8	7	6***	6****	0,001
Диспептичний синдром	11	8**	6***	6****	0,001
Лімфаденопатія	12	9**	8***	6****	0,0002
Тривалість стац. лікування	24	20**	20***	18****	0,01

Примітка: Me- медіана; P I-IV – достовірність відмінностей між групами, розраховувалося за методом Краскелла-Уолліса; **, ***, **** – достовірність відмінностей IIa, IIIa, IVa груп з групою порівняння (Ia), розраховувалося за методом Манна-Уїтні (p <0,05).

ДОДАТОК Й

Частота реєстрації залишкових явищ у пацієнтів з маркерами моновірусної інфекції залежно від схеми проведеної терапії

Патологічні симптоми і синдроми	I група, ЕТП, n=96		II група, ЕТП+ІТД, n=70		III група, ЕТП+ДПФ, n=111		IV група, ЕТП+ІТД+ДПФ, n=247		P _{I-II}	P _{I-III}	P _{I-IV}	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
Цефалгія	36	37,50	12	17,14	18	16,22	28	11,34	0,0016	0,0002	0,0001	0,01
Психопатологічний синдром	21	21,88	11	15,71	17	15,32	17	6,88	0,157	0,112	0,0001	0,002
Вегетативна дисфункція	35	36,46	9	12,86	12	10,81	16	6,48	0,0002	0,0001	0,0002	0,001
Рухові порушення	35	36,46	12	17,14	15	13,51	21	8,50	0,002	0,0001	0,0001	0,001
Чутливі порушення	35	36,46	13	18,57	15	13,51	21	8,50	0,004	0,0001	0,0002	0,001
Мозочкові порушення	23	23,96	11	15,71	12	10,81	23	9,31	0,093	0,0057	0,0004	0,002
Лімфаденопатія	19	19,78	11	15,71	12	10,81	18	7,29	0,248	0,031	0,0009	0,002
Лихоманка	21	21,88	9	12,86	11	9,91	21	8,50	0,063	0,0085	0,0008	0,003
Епілептиформний синдром	4	4,17	1	1,43	2	1,80	1	0,40	0,137	0,154	0,009	0,002
Невралгії	12	12,50	9	12,86	8	7,21	18	7,29	0,472	0,099	0,0716	0,23

Примітка: Статистична значимість P між групами визначалася за методом Краскелла-Уолліса; між групою порівняння і II, III, IV групами за методом кутового перетворення Фішера.

ДОДАТОК К

Частота реєстрації залишкових явищ у пацієнтів з маркерами мікст-інфекції залежно від схеми проведеної терапії

Патологічні симптоми і синдроми	Ia група, ЕП, n=55		IIa група, ЕП+ІТ, n=44		IIIa група, ЕП+ІФ, n=48		IVa група, ЕП+ІТ+ІФ, n=71		Pa I-II	Pa I-III	Pa I-IV	Pa
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
Цефалгія	25	60,00	12	27,27	11	22,92	21	29,51	0,029	0,007	0,003	0,001
Психопатологічний синдром	24	43,64	10	23,73	12	25,00	15	21,13	0,013	0,022	0,003	0,002
Вегетативна дисфункція	34	61,82	15	34,09	12	25,00	27	38,03	0,0027	0,0001	0,003	0,001
Рухові порушення	25	45,45	12	27,27	12	25,00	21	29,58	0,029	0,0143	0,033	0,001
Чутливі порушення	22	40,00	12	27,27	12	25,00	21	29,58	0,0287	0,05	0,111	0,03
Мозочкові порушення	26	47,27	10	22,73	14	29,17	18	25,35	0,004	0,0287	0,005	0,01
Лімфаденопатія	16	29,09	8	18,18	9	18,75	13	18,31	0,100	0,108	0,077	0,002
Лихоманка	14	25,45	7	15,91	8	16,67	9	12,68	0,126	0,136	0,003	0,001
Епілептиформний синдром	4	3,64	2	4,55	3	6,25	2	2,82	0,282	0,41	0,122	0,1
Невралгії	16	29,09	8	18,18	8	16,67	10	14,08	0,100	0,065	0,019	0,01

Примітка: Статистична значимість Р між групами визначалася за методом Краскелла-Уолліса; між групою порівняння I, II, III, IV групами за методом кутового перетворення Фішера.

ДОДАТОК Л
Динаміка показників клітинного і гуморального імунітету у пацієнтів з маркерами вірусної моновірусної інфекції на тлі різних схем терапії

Імунологічні показники	Норма	I група, ЕТП, n=96		P _I	II група, ЕТП+ІТД, n=70		P _{II}	III група, ЕТП+ДПФ, n=111		P _{III}	IV група, ЕТП+ІТД+ДПФ, n=247		P _{IV}	P
		Me ₀	Me ₁		Me ₀	Me ₁		Me ₀	Me ₁		Me ₀	Me ₁		
Лімфоцити, абс. число×10 ⁹	1,5-2,4	1,75	2,05	0,122	1,75	1,98	0,123	1,75	2,01	0,88	1,75	2,39	0,01	0,03
CD3+ CD19-, абс. число×10 ⁹	0,7-1,4	0,76	0,86	0,15	0,78	0,89	0,4	0,82	0,71	0,14	0,80	1,92	0,01	0,01
CD3+ CD4+, абс. число×10 ⁹	0,45-0,54	0,52	0,48	0,13	0,61	0,59	0,7	0,54	0,51	0,9	0,53	0,50	0,32	0,34
CD3+ CD8+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,54	0,39	0,43	0,462	0,45	0,50	1,0	0,39	0,42	0,37	0,42	0,39	0,37	0,35
CD3-CD19+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,75	0,49	0,53	0,43	0,42	0,64	0,02	0,42	0,76	0,04	0,42	0,78	0,02	0,01
CD3+ CD16+ CD56+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,5	0,38	0,41	0,56	0,36	0,56	0,05	0,32	0,61	0,02	0,37	0,64	0,01	0,04
Спонтанна проліф. лімф. в РБТЛ, %	0-2	1,8	2,1	0,06	1,56	2,16	0,81	1,76	2,96	0,01	1,93	2,67	0,03	0,03
T- мітоген проліф. лімф., %	55-65	34,50	44,50	0,05	37,50	34,50	0,54	39,70	43,70	0,06	38,40	49,54	0,03	0,04
Простагландин. залеж. проліф. лімф., %	65-75	42,65	47,47	0,12	41,70	46,13	0,32	49,23	51,18	0,08	44,13	69,59	0,02	0,04
B-мітоген проліф. лімф., %	30-45	27,29	28,46	0,45	26,91	28,91	0,82	30,25	34,31	0,21	25,54	35,38	0,02	0,04
Спонт. цитотокс. мононуклеарів, %	26-34	23,34	28,51	0,53	21,29	26,13	0,51	23,60	37,10	0,01	25,60	38,60	0,01	0,02
Антитілозалеж. цитотокс. мононуклеарів, %	42-50	23,51	29,51	0,98	28,74	30,74	0,07	29,45	44,56	0,01	30,55	46,71	0,01	0,02
Спонт. фагоц. акт-ть нейтроф., УЕ	255,0	173,0	173,0	0,871	184,0	196,0	1,0	165,0	245,0	0,03	179,0	273,0	0,01	0,03
Індук. фагоцит. акт-ть нейтрофілів, %	60-70	36,72	43,12	0,34	39,86	40,23	0,23	40,51	54,51	0,04	41,17	61,28	0,01	0,04

Продовження додатку Л

Адгезивна акт-ть нейтрофілів, %	35-55	22,52	28,47	0,37	26,64	39,64	0,04	24,49	35,34	0,03	29,00	46,00	0,03	0,03
ЦІК, УЄ	70-80	110,0	100,0	0,456	103,0	99,0	0,32	105,0	80,0	0,05	110,0	75,0	0,01	0,01
IgG, г/л	7,5-17,45	8,08	12,08	0,134	9,57	10,01	0,11	10,01	11,23	0,23	10,04	10,67	0,34	0,45
IgA, г/л	1,25-2,5	1,05	1,54	0,452	1,15	1,25	0,25	1,25	1,45	0,22	0,85	0,89	0,45	0,67
IgM, г/л	0,65-1,65	0,93	1,12	0,342	0,98	0,88	0,12	0,85	0,95	0,14	0,94	1,08	0,14	0,52
Фагоцитарний індекс, %	40-80	28,06	30,13	0,564	30,01	36,01	0,05	30,03	41,03	0,03	32,02	49,11	0,02	0,02
Фагоцитарне число	4-9	4,03	6,12	0,234	4,05	6,05	1,0	5,15	6,46	0,4	6,19	8,22	0,4	0,62
Аутоантиген (ОБМ) індук. проліф. в РБТЛ, %	0-3	4,56	3,12	0,43	3,31	3,11	0,12	4,37	3,12	0,14	4,98	3,34	0,24	0,16
Сенсиб.нейтрофілів альбумин, %	5-10	8,74	6,36	0,65	9,74	7,74	0,4	9,75	8,12	0,88	9,10	9,10	0,88	0,45
Сенсиб. до ОБМ, %	5-7	13,50	14,50	0,45	16,50	14,20	0,7	10,50	8,37	0,14	10,50	10,50	0,14	0,34
Сенсиб. До NSE, %	3-6	10,43	8,15	0,26	10,43	9,12	1,0	14,43	9,21	0,01	12,43	8,67	0,03	0,03
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УЕ	25-27	29,13	26,13	0,36	31,56	29,56	0,12	36,35	28,01	0,03	32,75	25,28	0,02	0,02
Антитіла до ЗАМ	28-29	38,49	39,49	0,34	32,49	31,31	0,05	30,49	28,01	0,86	31,44	26,04	0,06	0,36
Антитіла до ОсБМ	26-27	28,32	29,25	0,56	29,27	28,32	0,8	28,25	23,02	0,05	29,12	20,40	0,03	0,03
Антитіла до NSE	23-24	24,17	20,36	0,47	25,36	23,45	0,5	23,56	17,56	0,05	27,38	16,20	0,03	0,02
Антитіла до S-100	12,60	15,42	16,59	0,47	14,96	12,23	0,3	16,37	15,00	0,06	18,16	10,26	0,04	0,04

Примітка: Р I, II, III, IV — статистична значущість відмінностей показників у групах розраховувалися за методом Вілкоксона. Р — статистична значущість відмінностей між групами після лікування розраховувалися за методом Краскелла-Уолліса з поправкою Бонферроні для $P < 0,01$.

ДОДАТОК М
Динаміка показників клітинного та гуморального імунітету у пацієнтів з маркерами вірусної мікст-інфекції на тлі різних схем терапії

Імунологічні показники	Норма	Ia група, ЕТП, n=55		PaI	IIa група, ЕТП+ІТД, n=44		PaII	IIIa група, ЕТП+ПФД, n=48		PaIII	IVa група, ЕТП+ІТД+ДПФ, n=71		PaIV	Pa
		Me ₀	Me ₁		Me ₀	Me ₁		Me ₀	Me ₁		Me ₀	Me ₁		
Лімфоцити, абс. число×10 ⁹	1,5-2,4	1,8	2,22	0,34	1,9	2,1	0,32	1,7	1,01	0,88	1,70	2,56	0,01	0,02
CD3+ CD19-, абс. число×10 ⁹	0,7-1,4	0,8	1,11	0,23	0,9	0,89	0,42	0,82	0,81	0,23	0,84	1,92	0,01	0,01
CD3+CD-4, абс. число×10 ⁹	0,45-0,54	0,47	0,52	0,33	0,49	0,50	0,37	0,50	0,51	0,56	0,50	0,51	0,33	0,34
CD3+CD8+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,54	0,34	0,39	0,41	0,39	0,42	0,56	0,36	0,40	0,37	0,40	0,41	0,46	0,56
CD3 CD19+., абс. число×10 ⁹	0,3-0,75	0,46	0,48	0,34	0,47	0,69	0,03	0,48	0,58	0,03	0,46	0,68	0,04	0,01
CD3+CD16+ CD56+., абс. число×10 ⁹	0,3-0,5	0,37	0,40	0,36	0,39	0,59	0,04	0,34	0,62	0,01	0,35	0,64	0,01	0,04
Спонтанна проліф. лімф. в РБТЛ, %	0-2	3,39	3,2	0,19	3,39	3,16	0,58	3,18	3,36	0,34	2,93	3,67	0,05	0,13
T- мітоген проліф. лімф., %	55-65	46,04	50,50	0,07	49,27	51,30	0,54	49,70	50,71	0,56	48,40	59,54	0,05	0,34
Простагландин. залеж. проліф. лімф., %	65-75	52,60	59,47	0,29	54,36	56,23	0,22	53,23	54,28	0,48	54,13	69,59	0,02	0,04
B-мітоген проліф. лімф., %	30-45	36,00	39,46	0,54	38,12	38,58	0,72	34,25	39,56	0,37	35,54	40,38	0,02	0,04
Спонт. цитотокс. мононуклеарів, %	26-34	24,69	28,34	0,48	27,34	29,13	0,42	25,60	39,56	0,05	25,60	40,10	0,03	0,02
Антитілозалеж. цитотокс. мононуклеарів, %	42-50	34,59	39,51	0,67	37,25	40,56	0,29	39,45	49,56	0,01	35,55	49,71	0,01	0,01
Спонт. фагоц. акт-ть нейтроф., УЕ	255,0	213,0	229,0	0,52	221,0	226,0	0,71	215,0	265,0	0,03	229,0	293,0	0,05	0,05
Індук. фагоцит. акт-ть нейтрофілів, %	60-70	46,71	50,12	0,27	49,01	51,13	0,43	49,89	62,51	0,01	51,17	66,28	0,01	0,04

Продовження додатку М

Адгезивна акт-ть нейтрофілів, %	35-55	35,05	38,47	0,39	35,15	51,68	0,02	34,49	51,34	0,02	32,00	52,00	0,01	0,03
ЦІК, УЄ	70-80	135,0	140,0	0,55	135,0	115,0	0,05	125,0	80,0	0,01	130,0	80,0	0,01	0,01
IgG, г/л	7,5-17,45	14,01	13,28	0,23	12,01	11,01	0,23	12,01	11,23	0,23	11,04	10,67	0,44	0,39
IgA, г/л	1,25-2,5	0,82	1,11	0,48	0,96	1,15	0,45	1,15	1,45	0,22	1,05	1,09	0,45	0,54
IgM, г/л	0,65-1,65	1,04	1,02	0,12	1,11	0,98	0,33	1,05	0,95	0,14	0,99	1,08	0,34	0,49
Фагоцитарний індекс, %	40-80	30,45	31,13	0,34	33,65	36,01	0,31	31,03	39,03	0,05	34,02	51,11	0,01	0,01
Фагоцитарне число	4-9	4,55	5,22	0,21	4,98	5,69	0,59	4,56	6,46	0,4	5,09	7,04	0,03	0,59
Аутоантиген (ОБМ) індук. проліф. в РБТЛ, %	0-3	5,37	5,67	0,51	5,18	3,11	0,02	5,37	5,12	0,24	5,98	3,34	0,04	0,16
Сенсиб. нейтрофілів альбумин, %	5-10	15,58	17,31	0,45	16,21	10,08	0,03	17,12	10,12	0,51	15,10	9,10	0,04	0,35
Сенсиб. до ОБМ, %	5-7	26,0	25,50	0,28	28,0	14,20	0,7	29,98	10,17	0,04	21,50	10,50	0,04	0,34
Сенсиб. До NSE, %	3-6	29,76	28,95	0,18	29,76	19,12	1,0	28,43	11,11	0,01	28,37	12,13	0,01	0,03
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УЕ	25-27	38,7	39,24	0,36	33,43	29,56	0,26	36,35	25,01	0,03	37,75	24,18	0,02	0,02
Антитіла до ЗАМ	28-29	34,34	35,23	0,21	35,56	30,29	0,05	36,49	24,12	0,02	35,36	23,04	0,05	0,29
Антитіла до ОсБМ	26-27	36,52	37,61	0,38	36,52	34,00	0,53	38,25	23,02	0,03	39,12	21,40	0,04	0,03
Антитіла до NSE	23-24	30,06	28,02	0,21	31,06	28,45	0,24	33,56	17,56	0,01	31,08	20,21	0,02	0,01
Антитіла до S-100	12,60	17,28	15,83	0,35	17,28	15,29	0,38	16,37	14,20	0,05	18,16	10,11	0,03	0,04

Примітка: Ра I, II, III, IV – статистична значимість відмінностей показників в групах розраховувалися за методом Вілкоксона. Ра – статистична значимість відмінностей між групами після лікування розраховувалися за методом Краскелла-Уолліса з поправкою Бонферроні для $P < 0,01$.

ДОДАТОК Н

Порівняльний аналіз динаміки цитокінів у СМР при інтратекальному введенні дексаметазону у пацієнтів з АЕ

Тип інтерферона і цитокінів	Норма (діапазон) у СМР (пг/мл)	Група порівняння, інтратекально дексаметазон не вводився, n=13		Основная група, інтратекально вводився десаметазон, n=17		P _c	P _o	P
		I люмбальна пункція, Me (LQ; UQ)	II люмбальна пункція, Me (LQ; UQ)	I люмбальна пункція, Me (LQ; UQ)	II люмбальна пункція, Me (LQ; UQ)			
ІФН-α	0-2	18 (9; 37)	19 (10; 41)	18 (9; 37)	11 (4; 26)	0,1	0,04	0,001
ІФН-γ	0-5	30 (14; 54)	28 (14; 54)	31 (15; 58)	15 (4; 21)	0,23	0,01	0,002
ФНО-α	0-2	54 (20; 79)	52 (15; 74)	58 (21; 89)	31 (11; 61)	0,26	0,02	0,001
ІЛ-1β	0-2	30 (14; 64)	31 (15; 66)	32 (14; 70)	20 (5; 31)	0,14	0,03	0,002
ІЛ-2	0-5	36 (19; 63)	38 (17; 65)	35 (22; 70)	26 (6; 39)	0,36	0,04	0,03
ІЛ-4	0-4	12 (5; 23)	14 (6; 25)	15 (8; 27)	12 (2; 18)	0,39	0,34	0,21
ІЛ-6	0-5	67 (34; 99)	64 (31; 96)	65 (31; 97)	52 (21; 78)	0,67	0,03	0,02
ІЛ-10	0-2	36 (21; 76)	34 (20; 75)	34 (17; 74)	29 (10; 56)	0,26	0,05	0,04

Примітка: Me – медіана, LQ – нижній кватиль, UQ – верхній кватиль; P_c і P_o – різниця достовірності в групі порівняння і основній між I і II дослідженням, розраховувалася методом Вілкоксона; P – різниця між групами (за результатами II дослідження), розраховувалася методом Манна-Уїтні.

ДОДАТОК О

**Порівняльний аналіз динаміки цитокінів в СМР при інтратекальному введенні дексаметазону у пацієнтів з
РЕМ**

Тип інтерферона і цитокінів	Норма (діапазон) у СМР (пг/мл)	Група порівняння, інтратекально дексаметазон не вводився, n=13		Основная група, інтратекально вводився десаметазон, n=17		P _c	P _o	P
		I люмбальна пункція, Me (LQ; UQ)	II люмбальна пункція, Me (LQ; UQ)	I люмбальна пункція, Me (LQ; UQ)	II люмбальна пункція, Me (LQ; UQ)			
ІФН-α	0-2	17 (8; 36)	19 (13,42)	18 (9; 40)	12 (5; 28)	0,37	0,03	0,01
ІФН-γ	0-5	56 (22; 86)	58 (21; 88)	58 (31; 89)	40 (21; 56)	0,89	0,03	0,001
ФНО-α	0-2	82 (42; 154)	83 (44; 156)	81 (37; 126)	42 (21; 79)	0,96	0,01	0,001
ІЛ-1β	0-2	41 (19; 78)	43 (15; 75)	45 (25; 79)	27 (14; 61)	0,45	0,01	0,001
ІЛ-2	0-5	28 (14; 56)	27 (16; 57)	29 (14; 58)	20 (11; 36)	0,47	0,04	0,03
ІЛ-4	0-4	21 (7; 42)	22 (9; 43)	22 (6; 50)	18 (9; 43)	0,69	0,06	0,23
ІЛ-6	0-5	100 (45; 178)	102 (43; 180)	108(49; 186)	79 (34; 134)	0,54	0,04	0,01
ІЛ-10	0-2	36 (17; 74)	38 (18; 78)	37 (17; 74)	31 (12; 45)	0,63	0,05	0,15

Примітка: Me – медіана, LQ – нижній кuartиль, UQ – верхній кuartель; P_c і P_o – різниця достовірності в групах порівняння і основний між I і II дослідженням, розраховувалася методом Вілкоксона; P – різниця між групами (за результатами II дослідження), розраховувалася методом Манна-Уїтні.

ДОДАТОК П
Початок стійкої позитивної клінічної динаміки по окремих симптомах і синдромах у пацієнтів з бактеріальною моноінфекцією залежно від етіології, у днях

Симптом/синдром	I група, ТБ, n=16	II група, Бк, n=20	III група, Бр, n=23	P I-III
	Me, в днях	Me, в днях	Me, в днях	
Астенічний	10	6**	7	0,001
Лихоманка	5	4	5	0,34
Загально мозковий	10	5	7	0,001
Гіпоталамічний	13	6**	8	0,001
Рухові порушення	11	5**	8	0,001
Чутливі порушення	9	6	9	0,01
Мозочкові порушення	10	5**	8	0,001
Бульбарні порушення	9	5	8	0,001
Невралгії	8*	5**	25	0,0002
Психопатологічний с-м	12	7**	9	0,01
Когнітивні порушення	12	8	9	0,01
Тазові порушення	8	4**	8	0,01
Епілептиформний синдром	6	5	6	0,58
Вегетативна дисфункція	13	7**	11	0,01
Ліквородинамічні порушення	13	4**	7***	0,001
Міалгії	7	4**	9	0,001
Гемодинамічні порушення	9	5	5	0,001
Диспепсический синдром	6	5	6	0,61
Лімфаденопатія	12	6**	8	0,001
Тривалість стац. лікування	52	22**	24***	0,001

Примітка: Me – медіана; P I-III – достовірність відмінностей між групами, розраховувалося за методом Краскелла-Уолліса; *, **, *** – достовірність відмінностей між I, II, III групами розраховувалося за методом Манна-Уїтні (p < 0,05).

ДОДАТОК Р

Початок стійкої позитивної клінічної динаміки по окремих симптомах і синдромах у пацієнтів з вірусно-бактеріальною мікст-інфекцією залежно від етіології, в днях

Симптом/синдром	Ia група, ГВТБ, n=9	IIa група, ГВБк, n=17	IIIa група, ГВБр, n=12	P I-III
	Me, в днях	Me, в днях	Me, в днях	
Астенічний	13	8**	9	0,01
Лихоманка	6	5	6	0,12
Загально мозковий	13	7**	7***	0,001
Гіпоталамічний	14	7**	10	0,001
Рухові порушення	13	7	9	0,001
Чутливі порушення	10	7	10	0,01
Мозочкові порушення	11	7	9	0,002
Бульбарні порушення	10	8	9	0,34
Невралгії	13	7**	29	0,0001
Психопатологічний с-м	16	10**	14	0,001
Когнітивні порушення	15	10**	11	0,01
Тазові порушення	9	5	8	0,01
Епілептиформний синдром	8	7	8	0,51
Вегетативна дисфункція	13	11	12	0,21
Ліквородинамічні порушення	14	6**	8	0,001
Міалгії	8	5	10	0,001
Гемодинамічні порушення	10	6**	7***	0,001
Диспепсический синдром	6	7	7	0,49
Лімфаденопатія	14	7	10	0,001
Тривалість стац. лікування	54	26**	28***	0,001

Примітка: Me – медіана; P I-III – достовірність відмінностей між групами, розраховувалося за методом Краскелла-Уолліса; *, **, *** достовірність відмінностей II, III, IV, розраховувалося за методом Манна-Уїтні (p < 0,05).

ДОДАТОК С

Частота реєстрації залишкових явищ у пацієнтів з бактеріальною моноінфекцією після проведеної комплексної терапії

Патологічні симптоми и синдроми	І група, ТБ, n=16		ІІ група, Бк, n=20		ІІІ група, Бр, n=23		P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
Цефалгія	11	68,75	4	20,00	9	39,13	0,011	0,03	0,08	0,01
Психопатологічний синдром	4	25,00	3	15,00	9	39,13	0,22	0,17	0,03	0,02
Вегетативна дисфункція	12	75,00	8	40,00	11	47,83	0,015	0,04	0,30	0,02
Рухові порушення	5	31,25	6	30,00	10	43,48	0,46	0,21	0,17	0,67
Чутливі порушення	5	31,25	6	30,00	10	43,48	0,46	0,21	0,17	0,56
Мозочкові порушення	5	31,25	5	25,00	8	34,78	0,33	0,40	0,24	0,38
Лімфаденопатія	4	25,00	3	15,00	4	17,39	0,22	0,28	0,41	0,48
Лихоманка	3	18,75	3	15,00	5	21,74	0,38	0,20	0,11	0,79
Епілептиформний синдром	1	6,25	2	10,00	1	4,35	0,34	0,39	0,23	0,75
Невралгії	3	18,75	2	10,00	9	39,13	0,46	0,08	0,01	0,03

Примітка: Статистична значимість P між групами визначалася методом Краскелла-Уолліса; між I, II, III групами окремо за методом кутового перетворення Фішера.

ДОДАТОК Т

**Частота реєстрації залишкових явищ у пацієнтів з вірусно-бактеріальною мікст-інфекцією після
проведеної комплексної терапії**

Патологічні симптоми и синдроми	Ia група, ГВТБ, n=9		IIa група, ГВБк, n=17		IIIa група, ГВБр, n=12		P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
Цефалгія	7	77,78	7	41,18	9	75,00	0,03	0,44	0,03	0,01
Психопатологічний синдром	7	77,78	9	52,94	9	75,00	0,099	0,44	0,10	0,38
Вегетативна дисфункція	7	77,78	9	52,94	9	75,00	0,099	0,44	0,10	0,79
Рухові порушення	7	77,78	9	52,94	10	83,33	0,099	0,37	0,037	0,28
Чутливі порушення	7	77,78	9	52,94	10	83,33	0,099	0,37	0,037	0,43
Мозочкові порушення	5	55,56	8	47,06	8	66,67	0,33	0,30	0,14	0,13
Лімфаденопатія	4	44,44	4	23,53	5	41,67	0,13	0,26	0,15	0,27
Лихоманка	4	44,44	3	17,65	7	58,33	0,07	0,26	0,01	0,01
Епілептиформний синдром	1	11,11	2	11,76	1	8,33	0,48	0,41	0,38	0,89
Невралгії	3	33,33	4	23,53	9	75,00	0,29	0,02	0,002	0,03

Примітка: Статистична значимість P між групами визначалася за методом Краскелла-Уолліса; між I, II, III групами окремо за методом кутового перетворення Фішера

Продовження додатку У

Адгезивна акт-ть нейтрофілів, %	35-55	22,52	28,47	0,37	26,64	39,64	0,04	24,49	35,34	0,03	29,00	46,00	0,03	0,03
ЦІК, УЄ	70-80	110,0	100,0	0,456	103,0	99,0	0,32	105,0	80,0	0,05	110,0	75,0	0,01	0,01
IgG, г/л	7,5-17,45	8,08	12,08	0,134	9,57	10,01	0,11	10,01	11,23	0,23	10,04	10,67	0,34	0,45
IgA, г/л	1,25-2,5	1,05	1,54	0,452	1,15	1,25	0,25	1,25	1,45	0,22	0,85	0,89	0,45	0,67
IgM, г/л	0,65-1,65	0,93	1,12	0,342	0,98	0,88	0,12	0,85	0,95	0,14	0,94	1,08	0,14	0,52
Фагоцитарний індекс, %	40-80	28,06	30,13	0,564	30,01	36,01	0,05	30,03	41,03	0,03	32,02	49,11	0,02	0,02
Фагоцитарне число	4-9	4,03	6,12	0,234	4,05	6,05	1,0	5,15	6,46	0,4	6,19	8,22	0,4	0,62
Аутоантиген (ОБМ) індук. проліф. в РБТЛ, %	0-3	4,56	3,12	0,43	3,31	3,11	0,12	4,37	3,12	0,14	4,98	3,34	0,24	0,16
Сенсиб.нейтрофілів альбумин, %	5-10	8,74	6,36	0,65	9,74	7,74	0,4	9,75	8,12	0,88	9,10	9,10	0,88	0,45
Сенсиб. до ОБМ, %	5-7	13,50	14,50	0,45	16,50	14,20	0,7	10,50	8,37	0,14	10,50	10,50	0,14	0,34
Сенсиб. До NSE, %	3-6	10,43	8,15	0,26	10,43	9,12	1,0	14,43	9,21	0,01	12,43	8,67	0,03	0,03
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УЕ	25-27	29,13	26,13	0,36	31,56	29,56	0,12	36,35	28,01	0,03	32,75	25,28	0,02	0,02
Антитіла до ЗАМ	28-29	38,49	39,49	0,34	32,49	31,31	0,05	30,49	28,01	0,86	31,44	26,04	0,06	0,36
Антитіла до ОсБМ	26-27	28,32	29,25	0,56	29,27	28,32	0,8	28,25	23,02	0,05	29,12	20,40	0,03	0,03
Антитіла до NSE	23-24	24,17	20,36	0,47	25,36	23,45	0,5	23,56	17,56	0,05	27,38	16,20	0,03	0,02
Антитіла до S-100	12,60	15,42	16,59	0,47	14,96	12,23	0,3	16,37	15,00	0,06	18,16	10,26	0,04	0,04

Примітка: Р I, II, III, IV — статистична значущість відмінностей показників у групах розраховувалися за методом Вілкоксона. Р — статистична значущість відмінностей між групами після лікування розраховувалися за методом Краскелла-Уолліса з поправкою Бонферроні для $P < 0,01$.

ДОДАТОК Ф
Динаміка показників клітинного та гуморального імунітету у пацієнтів з маркерами мікст-інфекції на тлі різних схем терапії

Імунологічні показники	Норма	Ia група, ЕТП, n=55		PaI	IIa група, ЕТП+ІТД, n=44		PaII	IIIa група, ЕТП+ПФД, n=48		PaIII	IVa група, ЕТП+ІТД+ДПФ, n=71		PaIV	Pa
		Me ₀	Me ₁		Me ₀	Me ₁		Me ₀	Me ₁		Me ₀	Me ₁		
Лімфоцити, абс. число×10 ⁹	1,5-2,4	1,8	2,22	0,34	1,9	2,1	0,32	1,7	1,01	0,88	1,70	2,56	0,01	0,02
CD3+ CD19-, абс. число×10 ⁹	0,7-1,4	0,8	1,11	0,23	0,9	0,89	0,42	0,82	0,81	0,23	0,84	1,92	0,01	0,01
CD3+CD-4, абс. число×10 ⁹	0,45-0,54	0,47	0,52	0,33	0,49	0,50	0,37	0,50	0,51	0,56	0,50	0,51	0,33	0,34
CD3+CD8+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,54	0,34	0,39	0,41	0,39	0,42	0,56	0,36	0,40	0,37	0,40	0,41	0,46	0,56
CD3 CD19+-, абс. число×10 ⁹	0,3-0,75	0,46	0,48	0,34	0,47	0,69	0,03	0,48	0,58	0,03	0,46	0,68	0,04	0,01
CD3+CD16+ CD56+, абс. число×10 ⁹	0,3-0,5	0,37	0,40	0,36	0,39	0,59	0,04	0,34	0,62	0,01	0,35	0,64	0,01	0,04
Спонтанна проліф. лімф. в РБТЛ, %	0-2	3,39	3,2	0,19	3,39	3,16	0,58	3,18	3,36	0,34	2,93	3,67	0,05	0,13
T- мітоген проліф. лімф., %	55-65	46,04	50,50	0,07	49,27	51,30	0,54	49,70	50,71	0,56	48,40	59,54	0,05	0,34
Простагландин. залеж. проліф. лімф., %	65-75	52,60	59,47	0,29	54,36	56,23	0,22	53,23	54,28	0,48	54,13	69,59	0,02	0,04
B-мітоген проліф. лімф., %	30-45	36,00	39,46	0,54	38,12	38,58	0,72	34,25	39,56	0,37	35,54	40,38	0,02	0,04
Спонт. цитотокс. мононуклеарів, %	26-34	24,69	28,34	0,48	27,34	29,13	0,42	25,60	39,56	0,05	25,60	40,10	0,03	0,02
Антитілозалеж. цитотокс. мононуклеарів, %	42-50	34,59	39,51	0,67	37,25	40,56	0,29	39,45	49,56	0,01	35,55	49,71	0,01	0,01
Спонт. фагоц. акт-ть нейтроф., УЕ	255,0	213,0	229,0	0,52	221,0	226,0	0,71	215,0	265,0	0,03	229,0	293,0	0,05	0,05
Індук. фагоцит. акт-ть нейтрофілів, %	60-70	46,71	50,12	0,27	49,01	51,13	0,43	49,89	62,51	0,01	51,17	66,28	0,01	0,04

Продовження додатку Ф

Адгезивна акт-ть нейтрофілів, %	35-55	35,05	38,47	0,39	35,15	51,68	0,02	34,49	51,34	0,02	32,00	52,00	0,01	0,03
ЦІК, УЄ	70-80	135,0	140,0	0,55	135,0	115,0	0,05	125,0	80,0	0,01	130,0	80,0	0,01	0,01
IgG, г/л	7,5-17,45	14,01	13,28	0,23	12,01	11,01	0,23	12,01	11,23	0,23	11,04	10,67	0,44	0,39
IgA, г/л	1,25-2,5	0,82	1,11	0,48	0,96	1,15	0,45	1,15	1,45	0,22	1,05	1,09	0,45	0,54
IgM, г/л	0,65-1,65	1,04	1,02	0,12	1,11	0,98	0,33	1,05	0,95	0,14	0,99	1,08	0,34	0,49
Фагоцитарний індекс, %	40-80	30,45	31,13	0,34	33,65	36,01	0,31	31,03	39,03	0,05	34,02	51,11	0,01	0,01
Фагоцитарне число	4-9	4,55	5,22	0,21	4,98	5,69	0,59	4,56	6,46	0,4	5,09	7,04	0,03	0,59
Аутоантиген (ОБМ) індук. проліф. в РБТЛ, %	0-3	5,37	5,67	0,51	5,18	3,11	0,02	5,37	5,12	0,24	5,98	3,34	0,04	0,16
Сенсиб. нейтрофілів альбумин, %	5-10	15,58	17,31	0,45	16,21	10,08	0,03	17,12	10,12	0,51	15,10	9,10	0,04	0,35
Сенсиб. до ОБМ, %	5-7	26,0	25,50	0,28	28,0	14,20	0,7	29,98	10,17	0,04	21,50	10,50	0,04	0,34
Сенсиб. До NSE, %	3-6	29,76	28,95	0,18	29,76	19,12	1,0	28,43	11,11	0,01	28,37	12,13	0,01	0,03
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УЕ	25-27	38,7	39,24	0,36	33,43	29,56	0,26	36,35	25,01	0,03	37,75	24,18	0,02	0,02
Антитіла до ЗАМ	28-29	34,34	35,23	0,21	35,56	30,29	0,05	36,49	24,12	0,02	35,36	23,04	0,05	0,29
Антитіла до ОсБМ	26-27	36,52	37,61	0,38	36,52	34,00	0,53	38,25	23,02	0,03	39,12	21,40	0,04	0,03
Антитіла до NSE	23-24	30,06	28,02	0,21	31,06	28,45	0,24	33,56	17,56	0,01	31,08	20,21	0,02	0,01
Антитіла до S-100	12,60	17,28	15,83	0,35	17,28	15,29	0,38	16,37	14,20	0,05	18,16	10,11	0,03	0,04

Примітка: Ра I, II, III, IV – статистична значимість відмінностей показників в групах розраховувалися за методом Вілкоксона. Ра – статистична значимість відмінностей між групами після лікування розраховувалися за методом Краскелла-Уолліса з поправкою Бонферроні для $P < 0,01$.

ДОДАТОК X

Динаміка антитіл до нейроспецифічних білків у пацієнтів з запальними захворюваннями нервової системи у період катamnестичних спостережень

Характер періоду реконвалесценції	Антитіла до нейроспецифічних білків	Норма	Час обстеження, після основного курсу терапії						P
			1 міс.	3 міс.	6 міс.	1 рік	3 рік	5 рік	
			Me	Me	Me	Me	Me	Me	
Ускладнений період загострення, активна інфекція), n=638	ЗАМ	28-29	33,01*	31,72*	33,36*	31,15*	29,75*	17,43*	0,01
	ОсБМ	26-27	32,59*	32,23*	36,78*	30,79*	33,63*	17,29*	0,01
	NSE	23-24	29,29*	26,16*	26,17*	25,39*	21,79*	17,79*	0,01
	S-100	12,6	17,23*	16,49*	15,79*	15,07*	13,13*	8,31*	0,01
Без ускладнень, n=454	ЗАМ	28-29	18,27*	13,20*	9,07*	9,27*	4,98*	3,49*	0,02
	ОсБМ	26-27	16,94*	14,30*	7,98*	5,19*	4,58*	3,78*	0,02
	NSE	23-24	11,75*	7,87*	6,08*	4,78*	3,90*	3,67*	0,02
	S-100	12,6	6,93*	4,65*	4,09*	4,01*	3,67*	3,90*	0,34

Примітка: Me – медіана, P достовірність відмінності змін показників в період спостереження, розраховувалася за методом Вілкоксона; * – достовірність відмінностей показників між групами, розраховувалося за методом Краскела-Уолліса.

ДОДАТОК Ц

Динаміка антитіл до нейроспецифічних білків у пацієнтів з запальними захворюваннями нервової системи у період диспансерного спостереження

Нозологічна форма	Антитіла до нейроспецифічних білків	Норма	Время обстеження, після основного курсу терапії						P
			1 міс.	3 міс.	6 міс.	1 рік	3 рік	5 рік	
			Me	Me	Me	Me	Me	Me	
Розсіяний склероз, n=168	ЗАМ	28-29	36,23*	31,54*	32,36*	38,15*	39,75*	28,43*	0,34
	ОсБМ	26-27	39,19*	33,23*	36,78*	39,79*	33,54*	29,29*	0,45
	NSE	23-24	29,54*	26,16*	26,17*	26,21*	21,79*	19,29*	0,31
	S-100	12,6	18,11*	16,49*	18,79*	17,07*	14,13*	16,31*	0,54
Менінгоенцефаліт, n=111	ЗАМ	28-29	25,27*	20,20*	19,10*	13,15*	11,08*	10,09*	0,01
	ОсБМ	26-27	26,44*	24,30*	17,34*	15,21*	14,02*	10,25*	0,01
	NSE	23-24	26,56*	18,87*	16,23*	14,18*	13,23*	11,23*	0,04
	S-100	12,6	16,13*	14,32*	11,01*	9,23*	10,17*	9,40*	0,04

Примітка: Me – медіана, P достовірність відмінності змін показників в період спостереження, розраховувалося за методом Вілкоксона; * – достовірність відмінностей показників між групами, розраховувалося за методом Краскелла-Уолліса.

ДОДАТОК Ч

З метою уточнення особливостей клініки, діагностики та лікування мікст-інфекцій у пацієнтів із ЗЗНС наводимо опис історій хвороб.

1) **Історія стаціонарного хворого № 838, 2011.** Пацієнт А., 63 роки. Мешканець Києва, поступив до ВІТ ІЕІХ з КМКЛ №8. 09.06.2011. (Виписаний 29.06.2011).

При надходженні стан важкий, нестабільний. Важкість стану була обумовлена багатоголищевим ураженням ЦНС з кірковою, менингеальною симптоматикою; інтоксикаційним синдромом, ознаками поліорганної недостатності.

При свідомості, але через виражені когнітивні порушення, психопатологічну симптоматику для продуктивного контакту практично не доступний. Мова розбірлива, самостійно пред'являє скарги лише на головний біль. Родичів не впізнає, не орієнтується в часі й просторі, не пам'ятає найближчі події. Нав'язлива ідея: і вдень і вночі «треба йти на роботу», «мене чекають на роботі, викликає диспетчер», періодично розвиваються зорові галюцинації: «Хто це прийшов?», «Хто стоїть за дверима?», психомоторне збудження. Самостійно пересувається, їсть, але всі дії необхідно контролювати.

Дані анамнезу хвороби, життя записані зі слів родичів та медичної документації. Протягом останніх трьох років турбує різка слабкість, постійний кашель. Захворів гостро у 20-х числах квітня 2011 року – різкий головний біль протягом трьох днів, що не знімає прийом анальгетиків, підвищена температура тіла. 24.04.11 – блювота на висоті головного болю, порушення свідомості, судоми. Був госпіталізований до МКЛ №9, де при обстеженні діагностовано менингоенцефаліт герпесвірусної етіології, у лікворі виявлено HSV (ДНК) +, цитоз на рівні 198 кл, 80% нейтрофілів. За даними МРТ головного мозку, дифузне ураження лобових, скроневих часток. Проводилася противірусна, антибактеріальна терапія (медовір, потім валавір, ципрофлоксацин, рифампіцин). Повторний курс нейропротекторної терапії пройшов у неврологічному відділенні КМКЛ №8. Стан стабілізувався, цитоз з тенденцією до зниження, але клінічно

зберігалася лихоманка, виражена кіркова симптоматика. Поступив до ІЕІХ для подальшого лікування та обстеження.

При надходженні стан важкий, нестабільний. Правильної статури, задовільного харчування. Шкіра звичайного кольору, суха, тургор знижений, кінцівки на дотик теплі, склери ін'єктовані. Периферичні л/вузли підщелепні, задньошийні до 0,5-0,9 см. у д., ущільнені. В легенях – дихання жорстке, в нижніх відділах ослаблене, вислуховуються поодинокі сухі хрипи. Кашльовий рефлекс збережений. ЧДР – 22 на хв. Сатурація – 95-98%. Серце: тони приглушені, ритмічні, в усіх точках систолічний шум. АТ – 140/80 мм. рт. ст. Пульс 85 на хв. Т. – 37,6°С. Рогівковий рефлекс збережений. Язик сухий, густо обкладений білим нальотом. Живіт піддутий, м'який, доступний для пальпації, чутливий в епігастральній ділянці, правому підребер'ї. Печінка +2, нижній край заокруглений, ущільнений, селезінка +/- . Сечу виділяє самостійно, часто позиви. Стілець регулярний.

У неврологічному статусі: у свідомості. У клініці домінують когнітивні і психопатологічні риси. Для продуктивного контакту практично не доступний. Очні щілини D=S; фотореакція збережена. Зіниці S=D. Горизонтальний дрібнорозмашистий ністагм, більше при погляді вліво. Тремтіння язика, нестійка девіація язика вліво. Чутливу сферу адекватно перевірити неможливо, але пацієнт відзначає гіперестезію правих кінцівок. Сила в руках достатня. У ногах знижена до 4 балів, більше справа. Сухожильні рефлекси середньої жвавості D>=S, підошовні, D>S, с-м Бабинського +/- справа. С-м Керніга + з двох сторін. Черевні не викликаються. Тремтіння повік. ПНП виконує правильно. У позі Ромберга похитується. Мова, ковтання не порушені. Менінгеальні симптоми – нег. Функцію тазових органів контролює.

Показник	10.06.11	14.06.11	25.06.11
Гемоглобін	133 г/л	137 г/л	131г/л
Лейкоцити	6,9x10 ⁹	6,8x10 ⁹	6,8x10 ⁹
Палич./нейтроф.	2	1	4

Продовження таблиці

Сегментояд./нейтроф.	72	65	66
Лімфоцити	19	23	26
Моноцити	5	9	4
ШОЕ	10мм/ч	8мм/ч	9 мм/ч
Білірубін	11,8 мкмоль/л	10,5 мкмоль/л	11,7 мкмоль/л
АЛТ	33,6 од/л	61,3,1 од/*л	70,9 од/л
АСТ	41,9 од/л	99,5 од/л	69,6 од/л
Мочовина	4,7	8,8 ммоль/л	5,6
Креатинін	85,3 ммоль/л	94,4 ммоль/л	95,8
Глюкоза	5,1 ммоль/л	3,8 ммоль/л	3,6
Загальний білок	73,0 г/л	80,0 г/л	72,0 г/л

Загальний аналіз сечі. 10.06.11: щільність-1019, колір – жовтий, прозора, білок – 0,066, цукор-негативний. Лейкоцити все поле зору, свіжі еритроцити 12-13 у п. з., діастаза сечі -16 од. 25.06.11: щільність-1019, колір – жовтий, прозора, білок – нег., цукор-негативний. Лейкоцити – 1-2 у п. з., еритроцити 1-3 в полі зору. Діастаза – 8 од, оксалати.

Коагулограма від 10.06.11: ПТТ – 65,3%, час рекальцифікації – 190, фібриноген – 4,2, ретракція згустку – 53,6, гематокрит – 0,36, фібринолітична активність – 8,1, фібриноген В ++, ТСК – 6, 45.

СМР від 09.06.11: цитоз – 31, лімф., білок – 0,24, глюкоза – 2,7 ммоль/л, Панді ++, тиск – 100 мм. вод. ст.

СМР від 15.06.11: цитоз – 2, лімф., білок – 0,24, глюкоза – 3,4 ммоль/л, Панді +, тиск – 130 мм. вод. ст.

Бакпосів крові, СМР у всіх пробах – нег.

У СМР 10.06.11 повторно методом ІФА були виявлені підвищені титри IgG HSV при нег., ДНК HSV. ПЛР ліквору МБТ (ПЛР) – нег.

Загальний аналіз сечі 10.06.11: щільність –1019, колір – жовтий, прозора, білок – 0,066, цукор – негативний. Лейкоцити все поле зору, свіжі еритроцити – 12-13 у п.з., діастаза сечі – 16 од. 25.06.11: щільність –1019, колір – жовтий,

прозора, білок – нег., цукор-негативний. Лейкоцити – 1-2 у п. з., еритроцити – 1-3 в полі зору. Діастаза – 8 од, оксалати.

Бакпосів сечі на стерильність від 10.06.11: Staph. epidermalis – 10^7 , Candida spp. – 10^6 . Бак посів мокротиння від 14.06.11: Staph. epidermalis. – 10^7 , Candida spp. – 10^6 .

Бакпосів сечі повторно 25.06.11 – нег.

09.06.11, 24.06.11 Консультація фтизіатра д. мед.н., проф. Панасюка А. В.
Висновок: РТБ 09.06.11 оболонки і речовини головного мозку (гострий менінгоенцефаліт), легень, дестр -, МБТ -; М-, К0, резист. 0, ГІСТ 0, категорія 2, когорта 2 (2011). Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, фаза неясної активності.

Консультація уролога: висновок на руках.

Рекомендовано продовжити лікування туберкульозу: ізоніазид 0,3 + амікацин 1,0 + рифампіцин 0,6 + етамбутол 1,6 + піразинамід 2,0. Консультація в районному туб. диспансері за місцем проживання.

Проводилося лікування: в/в: левофлокс 1000 мг/доб. + амікацин 1,0/доб. + рифампіцин 600 мг/доб. + піразинамід 1,5-2 г/добу + ізоніазид 5,0+ флуконазол 200 мг/добу щоденно.

Панавір 5,0 за схемою № 10.

Додатково в/в кап. магнію сульфат, аспаркам, лізину есцинат, Нервіплекс, дексаметазон, діпірадамом, реосорбілакт, діаліпон, тівортін, тіотриазолін, глутаргін, вінпоцетин, гліатілн.

В/м нервіплекс, диклофенак. Всередину: канефрон, біфіформ, дарсил.

На тлі проведеної терапії температура тіла з тенденцією до нормалізації; стабілізувалася гемодинаміка, зменшилися явища інтоксикації, вегетативна лабільність, покращилися лабораторні показники, але зберігається психопатологічна симптоматика. Пацієнт потребував продовження амбулаторного лікування під наглядом невропатолога, уролога, фтизіатра.

Діагноз: менінгоенцефаліт герпесвірусної етіології (у лікворі HSV (ДНК) +, HSV IgG +), з масивним двостороннім ураженням лобових, скроневих долей (за даними МРТ), гострий важкий перебіг, фаза ранньої реконвалесценції.

РТБ 09.06.11 оболонки і речовини головного мозку (гострий менінгоенцефаліт), дестр. -, МБТ – М-, К0, резист. 0, ПІСТ 0, категорія 2, когорта 2 (2011). Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, фаза неясної активності.

Ускладнення: оглушення-сопор; набряк-набухання головного мозку; ліквородинамічні порушення; правобічна пірамідна недостатність; виражені когнітивні, інтелектуально-мнестичні порушення; координаторні порушення.

Супутні захворювання: кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, шкіри. Хронічний простатит. цистит, фаза загострення. Дивертикули сечового міхура. Дисбіоз кишечника 2-3 ст. Поширений остеохондроз хребта з явищами порушення кровообігу в вертебробазиллярному відділі, хронічної недостатності мозкового кровообігу. ІХС: атеросклеротичний кардіосклероз. Коксартроз тазостегнових суглобів.

Рекомендовано: продовжити а\б терапію до уточнення характеру патологічного процесу: ізоніазид 0,3 г/доб. + рифампіцин 600 мг/доб. + етамбутол 1,2 г/доб. + ципрофлоксацин 1000 мг/доб. + піразинамід 2,0 щодня до 1-2 міс. Контроль б/г показників крові, ОАК, ОАМ 1 раз на тиждень. Паралельно обов'язковий прийом гепатопротекторів (дарсил або гепабене по 1 капс. 3 рази на день до 1 міс.) + Віт. групи В (нейровітан по 1 таб. 2 рази на день до 1 міс.). Консультація фтизіатра в туб. диспансері за місцем проживання. Курс нейропротекторів. МРТ головного мозку через 2-3 міс., з контрастуванням. Оглядова Ro органів грудної клітки у прямій і правій бічній проекції через 1 міс. УЗД ОЧП, нирок в динаміці. Імунограма через 2 міс; Консультація окуліста, психоневролога. Подальше спостереження й лікування у невропатолога. У разі погіршення стану – стаціонарне лікування, з можливим повтором противірусної, антибактеріальної терапії. Для визначення ступеня непрацездатності рекомендовано проходження МСЕК.

Катамнестичне спостереження 3 роки. Після виписки зі стаціонару протягом 11 міс. стан пацієнта зберігався відносно стабільним. Була проведена урологічна операція. Пацієнт спостерігався у фтизіатра, психіатра, невролога. Проходив курсами нейропротекторну терапію. Надалі було визначено прогресування психопатологічної симптоматики, наростання когнітивних порушень, що погано коригуються медикаментозно. За даними МРТ було визначено прогресування гліозні-кістозного переродження тканин головного мозку в зонах первинного пошкодження (лобно-скронево-тім'яних ділянках). За результатами додаткового обстеження, активності інфекційних чинників в крові і спинномозковій рідині виявлено не було.

Пацієнт надалі продовжував лікування в психоневрологічному диспансері.

ДОДАТОК Ш

2) **Історія стаціонарного хворого № 983** Пацієнтка В., 32 роки. Мешканка м. Києва, поступила до ВІТ ІЕІХ з ДУ «Інститут нейрохірургії ім. Ромоданова НАМН України» 14.09.16 (виписана 23.09.2016).

Поступила зі скаргами на загальну слабкість, підвищення температури до 37,3°C, періодичний головний біль, емоційну лабільність, нав'язливі думки.

Вважає себе хворою з літа 2014 р., коли знизилася гострота зору, з'явилося почуття онеміння у правих кінцівках. У вересні 2014 р. знаходилася на стаціонарному лікуванні КМКЛ № 4, д-з: дебют РС. Ретробульбарний неврит правого ока. За даними МРТ головного мозку (02.09.14): біфокальні дрібновогнецеві ураження паренхіми супратенторіальних відділів головного мозку. Провела курс пульс-терапії (солу-медрол 1000 мг № 3), судинної терапії. Під час лікування усі скарги регресували. Після цього пацієнтка раз на півроку проходила курс гормонотерапії й судинної терапії у центрі РС. За даними МРТ головного мозку (12.05.2016): МР-картина демієлінізуючого процесу, порівняно з МРТ від 28.04.2015, характеризується появою нових вогнищ у лівих відділах довгастого мозку. За даними МРТ шийного відділу хребта (12.05.16): ознаки вогнецевих змін спинного мозку на рівні С2-С4 (демієлінізуючий процес), дегенеративно-дистрофічних змін шийного відділу хребта. Була консультована різними спеціалістами. У 2014 р. за даними імуноблоту були виявлені: **Borrelia burgdorferi IgM+IgG**. Специфічного лікування не приймала. В Ін-ті нейрохірургії проводилося ЛП з дослідженням СМР (01.09.16): **ДНК EBV +**. Була скерована для подальшого лікування до ВІТ ІЕІХ.

Раніше укусів кліщів, комах не було. Щеплена згідно з віком.

Захворювання більшою мірою пов'язує з перевантаженням. Контакт з інфекційними хворими не було. Алергологічний анамнез не обтяжений.

St. pr. Objectivus. Стан середньої важкості; в свідомості. Емоційно лабільна. Правильної тілобудови. Шкіряні покриви та видимі слизові бліді, чисті. Міндалини рихлі, нашарувань немає, гіпертрофовані до I-II ст. Периферичні л/вузли: пальпуються підщелепні до 0,7 см. в діаметрі. У легенях – дихання везикулярне, хрипів немає. Серце – тони приглушені, ритмічні. Ат 105/65 мм. рт. ст. Пульс – 70 на хв. Язик вологий, дещо обкладений білим нальотом. Живіт м'який, безболісний. Печінка +1 см, селезінка не збільшена. С-м Пастернацького – нег. Физ. відправлення не порушені. ОМЦ регулярний.

У неврологічному статусі: у свідомості, уся увага сконцентрована на хворобі, емоційно-лабільна. Очні щілини, зіниці S=D; фотореакція збережена. Горизонтальний дрібнорозмашистий ністагм більший при погляді вліво, послаблення конвергенції с двох боків. Біль очних яблук під час рухів, більше при погляді вліво. Помірна чутливість точок виходу ЧН. Язык по центру. Чутлива сфера не порушена. Сила в руках на рівні 5 балів. Сила в ногах знижена до 5 балів. Сухожильні рефлекси високі S=D. Черевні – середньої жвавості D=S. У позі Ромберга відхиляється назад та вліво. ПНП виконує не впевнено. Функцію тазових органів контролює. Менингеальні симптоми – нег. Помірна болючість паравертебральних точок на рівні СII – СIV.

Обстежена

Показник	15.09.16
Гемоглобін	127,7 г/л
Лейкоцити	14 x10 ⁹
Тромбоцити	331x10 ⁹
Палоч/нейтроф.	0%
Еозинофіли	
Сегментояд/нейтроф.	67 %
Лімфоцити	28%
Моноцити	5 %
ШОЕ	4 мм/ч
Білірубін	14,8 мкмоль/л
АЛТ	22,4 ЕД/л
АСТ	25,2 ЕД/л
ЛДГ	325,8 ЕД/л

Продовження таблиці

ГГТ	10,7 Ед/л
Мочова кислота	206,5 мкмоль/л
Альфа-амілаза	56,2 ЕД/л
Мочевина	4,1 ммоль/л
Креатинін	91,7 ммоль/л
Цукор	4,9 ммоль/л
Альбумін	44,4 Ед/л
Загальний білок	68,8 г/л

Загальний аналіз сечі: 19.09.16. щільність – 1010, колір жовтий, прозора, білок – нег., цукор – негативний. Лейкоцити – 2-3 в п. з., еритроцити – 0, слиз – нег., бактерії – нег., солі – аморф. фосф. усе п.з.

Коагулограма 15.09.16: ПТІ – 93,7%, час рекальцифікації – 145, фібриноген – 2,44, ретракція згустків – 53,3, гематокрит – 0,42, фібринолітична активність – 7,9, фібриноген – 2,44.

СМР 21.09.16: цитоз – 5 кл., 100% лімфоцити, білок – 0,16 г/л, Панді +, Н. Апелъта -, цукор – 3,5 ммоль. СМР 21.09.16: ПЛР HHV7 – нег., ПЛР EBV – нег., IgG HSV ½ – нег., IgG EA EBV – нег., Ig G Ruballa virus – нег., Ig G к кору – нег.

Кров (17.09.2016) імуноблот: **Borrelia burgdorferi IgM (p41)+IgG (p41, OspC (B.afzelii), p21)**. Проводилося лікування: цимевен – 750мг/доб. № 10, гепацеф комбі 2,0/доб – 14 діб, флуکانазол 100мг, магнію сульфат, аспаркам, дексаметазон, реосорбілакт, Л-лізін есцінат, глутаргін.

В/м діклофенак натрію Внутрь: хілак-форте.

Діагноз: розсіяний енцефаломієліт (SD!? дебют) на тлі активної вірусної інфекції (у лікворі ДНК EBV) цереброспінальна форма, рецидивуючий перебіг, II ступень важкості, фаза ремісії, EDSS 2-2,5 бала.

Лайм-бореліоз, безерітемна форма, хронічний перебіг (імуноблот *Borrelia burgdorferi* IgM+IgG).

Цереброастенічний синдром. Гіпоталамічний синдром.

Хронічний тонзиліт. Полікістоз яєчників. Лапараскопія 2015 р. – видалення кісти на правому яєчнику.

Виписується для подальшого лікування під наглядом неврологів та інфекціоністів за місцем проживання. Рекомендовано: протекфлазид по 15 крапель 2 рази на добу до 3 міс., потім по 10 крапель 2 рази на добу до 3 міс., потім по 5 крапель 2 рази на добу до 3 міс.; продовжити введення гепацеф комбі 2,0 г/доб (загальний курс – 28 діб); фосфоглів по 1 капс. 3 рази на добу + хілак форте 40 крапель 3 р/доб.; продовжити судинну та метаболічну терапію; консультація кардіолога; контроль показників крові кожні 5-10 діб; повторне дослідження ІФА *Borrelia burgdorferi* IgG+IgM через 1 міс., імуноблот через 2 міс.; планова консультація через 1 міс. з метою вирішення питання про необхідність проведення протирецидивної терапії; повторно МРТ головного мозку та шийного відділу спинного мозку з контрастом через 3 міс.; постійне спостереження невролога; у разі погіршення стану – стаціонарне лікування з можливим повтором противірусної, антибактерійної терапії; диспансерне спостереження протягом 2 років.

За даними катамнестичного спостереження після лікування пацієнтка протягом 6 мес. Почувалася задовільно. У березні 2017 року – порушення зору. Повторно була госпиталізована до ВІТ ІЕІХ (історія хвороби № 414). За результатом комплексного обстеження, активного інфекційного процесу виявлено не було: СМР 20.03.17: цитоз – 5 кл, 100% лімфоцити, білок – 0,24 г/л, Панді +, Н. Аппельта –, цукор – 2,8 ммоль/л, хлориди – 113,2 ммоль/л.

СМР 21.03.17: ПЛР CMV – нег., ПЛР EBV – нег., ПЛР HSV ½ – нег., ПЛР VZV – нег., ПЛР HHV6- нег., Ig G HSV ½ – нег., Ig G EA EBV– нег., Ig G Ruballa virus – нег., Ig G к кору – нег., Ig G *Toxoplasma gondii* – нег., Ig G VZV – нег., Ig G CMV – нег., Ig G HHV6 – нег. Кров (20.03.17) імуноблот: *Borrelia burgdorferi* IgM +IgG – нег.

Пацієнтка для подальшого обстеження була скерована до Центру розсіяного склерозу м. Києва.

ДОДАТОК Щ

3) **Історія стаціонарного хворого № 1607.** Пацієнт К., 36 років. Мешканець м. Бровари, поступив до ВІТ ІЕІХ з відділення неврології Броварської ЦРЛ 22.10.14 (виписаний 27.11.2014).

При надходженні стан важкий, нестабільний. Важкість стану була обумовлена багатоголищевим ураженням ЦНС з кірковою, бульбарною, менингеальною симптоматикою; явищами порушення мозкової та центральної гемодинаміки, гемокоагуляційними порушеннями; катаболічним синдромом, інтоксикаційним синдромом, ознаками поліорганної недостатності. Без свідомості, за ШКГ 9 балів. На больові подразники реагував достатньо мляво, без чіткої локалізації, гримасою болю та приводящими рухами лівої руки. Періодично відкривав очі, але погляд не фіксував. Активні рухи мінімальні (піднімав трохи ліву руку, подтягував ліву ногу), перевертатися самостійно не зміг.

Дані анамнезу хвороби, життя записані зі слів родичів та медичної документації. Захворів 03.10.14, коли з'явилися головні болі, субфебрилітет. Приймав дома жарознижуючі препарати, анальгетики, але температура періодично підвищувалася до 39,0° С, з'явилися болі в зубах. 10.10.14 – консультація стоматолога, екстракція зуба, після чого температура тимчасово знизилася. Через декілька днів повторний підйом температури, посилення головної болі, але за медичної допомоги не звертався. 19.10.14 – погіршення стану: порушення координації, мови, косоокість, асиметрія обличчя, підвищена сонливість, слабкість. За СМП був доставлений до Броварської ЦРЛ с підозрою на ГПМК, МЕ. Призначена була патогенетична терапія + меронем 3,0/доб., але стан погіршувався. 22.10.14 – порушення свідомості, афазія, різка слабкість у кінцівках на тлі лихоманки. За даними МРТ головного мозку (22.10.14 без контрасту) – багатоголищеве ураження головного мозку необхідно диференціювати з ГПМК за ішемічним типом. В екстреному порядку 22.10.14 пацієнт був госпіталізований до ВІТ ІЕІХ.

При надходженні стан важкий, нестабільний. Сопор. За ШКГ – 9 балів. Правильної статури, підсиленого харчування. Шкіра бліда, акроціаноз, кінцівки холодні на дотик, склери ін'єктовані. Периферичні л/вузли підщелепні, задньошийні до 0,5-0,9 см. у д., ущільнені, більше зліва. У легенях – дихання жорстке, у нижніх відділах різке послаблення, прослуховуються поодинокі сухі хрипи. Кашльовий рефлекс слабкий. ЧДР – 25 на хв. Сатурація – 95-98%. Серце: тони приглушені, ритмічні, в усіх точках – систолічний шум. АТ – 150/90 мм. рт. ст. Пульс 85 на хв. Т. – 37,8°С. Рогівковий рефлекс збережений. Язик сухий, густо обкладений білим нальотом. Живіт піддутий, доступний для пальпації. Печінка +2, нижній край заокруглений, ущільнений, селезінка +/- Сечу виділяє у памперс.

У неврологічному статусі: Сопор. Очі закрити. Зіниці S=D, фотореакція збережена. Переодічно – дискоординація рухів очних яблук. Розхідна косоокість. Асиметрії обличчя за рахунок слабкості мимічної мускулатури справа. Тремтіння язика. Хоботковий рефлекс +. Загальна різка гіперестезія. Правобічний геміпарез. Справа помірно підвищення м'язевого тону. С-м Бехтерева верхній з двох боків. Періодично розвивається тремор рук. Сухожильні рефлекси високі D>=S, підошовні, D>S, з-м Бабинського +/- з двох боків. Регідність м'язів потилиці +++, с-м Керніга +++.

Показник	23.10.14	28.10.14	17.11.14	26.11.10
Гемоглобін	124 г/л	121 г/л	101г/л	106г/л
Лейкоцити	12,9x10 ⁹	8,2x10 ⁹	6,8x10 ⁹	6,8x10 ⁹
Палоч/нейтроф.	4	1	2	2
Сегментояд/нейтроф.	80	85	56	50
Лімфоцити	10	10	30	36
Моноцити	6	4	4	10
ШОЕ, мм/год	20	20	22	35
Білірубін, мкмоль/л	15,8	24,5	11,7	18
АЛТ, ОД/*л	167,6	205,3,1	180,9	136
АСТ ОД/*л	42,9	51,5	34,6	86
Мочовина, ммоль/л	10,7	14,8	2,6	1,7
Креатинін, ммоль/л	168,3	151,4	89,8	84,0
Глюкоза, ммоль/л	6,8	10,8	4,6	4,7
Загальний білок	64,0 г/л	62,0 г/л	57,0 г/л	60,0

Проводилося лікування: в/в: левофлокс 1000 мг/доб. + амікацин 1,0/доб. + рифампіцин 600 мг/доб. + піразинамід 1,5-2 г/добу + ізоніазид 5,0+ флуконазол 200 мг/добу щоденно. Панавір 5,0 за схемою № 10.

Загальний аналіз сечі: 23.10.14. Щільність – 1019, колір – жовтий, прозора, білок- 0,033, цукор – негативний. Лейкоцити – 10-13 у п.з., свіжі еритроцити – 12-13 у п.з., циліндри гіал. – 1-2 у п.з. Діастаза сечі – 16 од. 19.11.14. Щільність – 1019, колір – жовтий, прозора, білок – 0.033, цукор – негативний. Лейкоцити – 10-12 у п.з., еритроцити свіжі – 10-11 у п.з. Діастаза – 8 од, оксалати.

Коагулограма 19.11.14. ПТІ – 88,3%, термін рекальцифікації – 120, фібриноген – 4,4, ретракція згустку – 40,6, гематокрит – 0,37, фібринолітична активність – 1,8, фібриноген В ++, ВСК 2, 45.

СМР 22.10.14 б/кол., прозор, цитоз – 135 кл, лімфоцити – 75%, сегментоядерні – 25%, білок – 0,66, р-ція Апельта +, Панді 2+, цукор – 3,6, тиск – 150 мм вод. ст.

СМР 23.10.14 б/кол., прозор, цитоз – 110 кл, лімфоцити – 81%, білок – 0,33, р-ція Апельта +, Панді 2+, цукор – 3,0, тиск – 170 мм вод. ст.

СМР 24.10.14 б/кол., прозор, цитоз – 40 кл, лімфоцити – 97%, сегментоядерні – 3%, білок – 0,24, р-ція Апельта +, Панді 2+, цукор – 4,0,

СМР 27.10.14 б/кол., прозор, цитоз – 18 кл., лімфоцити – 97%, сегментоядерні – 3%, білок – 0,66, р-ція Апельта +, Панді 2+, цукор – 2,8, тиск – 130 мм вод. ст.

СМР 03.11.14 б/кол., прозор, цитоз – 17 кл., лімфоцити – 97%, білок – 0,33, Панді +, цукор – 4,1, тиск – 120 мм вод. ст.

СМР 12.11.14 б/кол., прозор, цитоз – 12 кл., лімфоцити – 97%, білок – 0,33, Панді+, цукор – 4,6, тиск – 140 мм вод. ст.

СМР 18.11.14 б/кол., прозор, цитоз – 9 кл., лімфоцити, білок – 0,24, Панді +, цукор – 3,1, тиск – 140 мм вод. ст.

СМР ІФА, ПЦР (23. 10.14 ліквор) HSV1/2 – нег., CMV- нег., **EBV-** +, Tox gond.- нег., HHV6 IgG – +, HSV1/2 IgG – нег., CMV IgG – нег., EBV

IgG – нег., Tox gond IgG – нег., VZV IgG- нег., VZV – нег., IgG до кору – нег., Borrelia burgdorferi IgG+IgM – нег. **HHV7+**.

У крові 28.11.14 **EBV-** нег., Tox gond IgM, EBV Ig M.

СМР (03.11.14) **EBV-** нег., **HHV7** – нег.

СМР (12.11.14) **EBV-** нег., **HHV7** – нег.

Бак. посів СМР протягом спостереження 5 разів – нег.

Бак. посів крові протягом спостереження 3 разів – нег.

IgG до цистицерку – нег., IgG до ехинококу – нег. а/т до ВІЛ – нег.

Бак посів зі слизової оболонки ротоглотки (23.10.14): Staphylococcus eidermidis 2 с.р. Candida albicans 2 с.р. Бак посів сечі (23.10.14): нег.

УЗД ОБП (28.10.14): грубої органічної патології, вільної рідини, збільшених лімфатичних вузлів не виявлено.

МРТ головного мозку (22.10.14): ознаки багатогогнещезового ураження головного мозку, необхідно диференціювати з ознаками порушення мозкового кровообігу. Консультація нейрохірурга 22.10.14 Результати МРТ найбільш характерні для енцефаліту. МРТ головного мозку (04.11.14): висновок на руках. Багатогогнещезивий процес супратенторіальної локалізації. Енцефаліт з нашаруванням геморагічного компонента, ГПМК за змішаним типом.

Консультація нейрохірурга 30.10.14: даних щодо нейрохірургічної патології немає. Продовжить лікування в умовах ІЕІХ. Консультація нейрохірурга 05.11.14: нейрохірургічного лікування хворий не потребує. Консультація щелепно-лицьового хірурга 04.11.14: хронічний перидонтит. Консультація реаніматолога 09.11.14 КП «Феофанія»: рекомендовано дообстеження (МРТ, ангіографія, гастростома).

На тлі терапії стан зберігався нестабільним. З 27.10. по 08.11.14 – сопоркома 1, горметонія, часті генералізовані судоми, нестабільність гемодинаміки, лихоманка на рівні 37,6 °С.

З 12.11.14 – деяка стабілізація з позитивною динамікою: рівень свідомості за ШКГ – 11 балів, нормалізувалася температура тіла, спостерігає

поглядом за оточуючими, виконував прості команди (зтискає ліву руку, відкриває очі), з'явилися більш активні рухи в лівих кінцівках (але сила в них знижена до 2-3 балів), зберігається афазія. Ентеральне годування проводилося за допомогою назогастрального зонда («Фрезубин»). Сеча відводилася уретральним катетером.

Проводилося лікування: в/в крапельно: з моменту надходження (22.10.14 до 26.10.14) меронем 3,0/сут + левофлоксацин 1,0/доб. + метронідазол 1500 мг/доб. + флуконазол 400мг/доб.

З 26.11.14 – ванкоміцин 2,0 + левофлоксацин 1,0/доб. + метронідазол 1500 мг/доб. + флуконазол 400мг/доб.

З 14.11.14 – цефотаксим 4,0/доб. + левофлоксацин 1,0/сут + метронідазол 1500 мг/сут + флуконазол 400мг/доб.

З 22.10.14 до 14.11.14 медовір у дозі 15мг/кг 3 рази на добу + біовен моно 100,0 в/в крап. № 7. З 15.11.14 – панавір 5,0 в/в стр. за схемою №10.

З 25.10.14 солумедрол 1000 мг/доб. – 5 діб.

Додатково: магнію сульфат, аспаркам, дексазон, цераксон, гліатилін, цитофлавін, армадин, еуфілін, гепадіф, реосорбілакт, тівортін, лізіна есцінат, 20% альбумін 100,0, р-н Хартмана, аміноплазмаль гепа 400,0, консулекс, ебрантил; в/м: віт. В1/В6, кортексін, сульфокамфокаїн п/к;

Внутрь: фінлепсин 600 -400 мг/сут, гідазепам, ентерол, АЦЦ, нольпаза, семакс.

На тлі терапії була досягнута позитивна динаміка: рівень свідомості за ШКГ – 12-13 балів, пацієнт виконує прості команди, розширюється обсяг активних рухів у лівих кінцівках, з'явилися мінімальні активні рухи у правій кисті, стопі; відновилося ковтання, але спостерігається афазія, явища правобічного геміпарезу, окорухові, сенсорні порушення. На момент виписки стан пацієнта стабільний, можливе транспортування під наглядом лікаря-реаніматолога. Пацієнт скерований (за попередньою домовленістю) для подальшого лікування у багатопрофільну лікарню м. Харкова.

Діагноз: геморагічний менінгоенцефаліт вірусно-бактеріальної етіології (у лікворі EBV (ДНК) +HHV7 (ДНК) с переважним ураженням стовбурових, підкіркових структур, тяжке протікання.

Ускладнення: сопор-кома 1; набряк-набухання головного мозку; тетрапарез з переважним правобічним геміпарезом; окорухові, бульбарні порушення, афазія; правобічний прозо парез; вторинно-генералізовані епінапади; аскулит; виразна вегетативна дисфункція у вигляді частих симпатoadреналових пароксизмів. Шпитальна (застійна) двобічна полісегментарна пневмонія, КС 4, ДН 1.

Супутні захворювання: мікозне ураження слизової оболонки ротової порожнини; цистит; цисбіоз кишківника 2 ст.; хронічний пародонтит.

Рекомендовано: продовжити противірусну терапію: протекфлазід по 15 крапель 2 рази на день до 3 міс., потім по 10 крапель 2 рази на день до 2 міс., потім по 10 крапель 1 раз на день до 1 міс.; поліоксидоній в/м 6 мг 1 раз на 2 дні №10; циклоферон 2,0 мл. в/м 1 раз на тиждень протягом 4-6 тижнів; продовжити антибактеріальну, протизапальну, нейропротекторну терапію. ЛФК; консультація стоматолога, щелепно-лицьового хірурга; МРТ головного мозку з контрастом + ангиографія; СКТ органів грудної клітини, органів черевної порожнини; спостереження інфекціоніста, невролога, окуліста; контроль вірусологічних показників у динаміці 1 раз на міс. (EBV (ПЦР), EBV IgM VCA, HHV7(ПЦР) протягом 3-4 міс., потім раз на 6 міс; диспансерне спостереження протягом 5 років.

Пацієнт надалі продовжував лікування у багатопрофільній лікарні м. Харкова.

ДОДАТОК Ю

4) **Історія стаціонарного хворого № 1123** Хвора Х., 60 років, мешканка м. Києва, поступила до ВІТ ІЕІХ 28.07.10 (виписана 19.08.10).

Поступила у супроводі родичів. Стан тяжкий. Тяжкість стану була обумовлена вираженими когнітивними, інтелектуально-мнестичними порушеннями, грубою вогнищевою симптоматикою (тетрапарез, з переважним ніжним парапарезом, дисфункцією тазових органів, координаторними порушеннями).

У свідомості, але для продуктивного контакту через виражені когнітивні порушення не доступна.

Більша частина анамнезу записана зі слів родичів та за даними медичної документації.

Захворіла у кінці лютого 2010 року – після перенесеного грипу? Після хвороби з'явилися щоденні підвищення Т до 38-39°C, навіть на тлі прийому а/б, сухий кашель. Тривалий час за медичною допомогою не зверталася. У квітні 2010 р. – неадекватність поведінки, порушення мислення, хиткість при ходьбі. Звернулася до дільничного терапевта. Протягом 2 тиж. приймала загальнозміцнюючу терапію. З'явилася слабкість у ногах, на тлі фібрильної лихоманки. Протягом 15 діб знаходилася у терапевтичному відділенні з діагнозом: Багатовогнищеве ураження головного мозку, без ефекту. За даними МРТ головного мозку (від 03.04.10) – багатовогнищеве ураження головного мозку. У травні 2010 р. проходила лікування та обстеження в КМКЛ №4, де у лікворі було виявлено EBV, у крові CMV IgM. Проведено курс протівірусної терапії: цимевен протягом 14 діб + поліоксидой, лаферобіон, валтрекс. Позитивної динаміки відмічено не було. Прогресували рухові, координаторні та когнітивні порушення. За даними МРТ головного мозку від 16.04.10 з контрастуванням – вогнища накопичують контраст за паренхіматозним типом. Повторно МРТ головного мозку від 20.07.10 –

негативна динаміка, кількість вогнищ збільшилася. Поступила до ІЕІХ для подальшого лікування.

При надходженні стан тяжкий. У свідомості, на питання періодично відповідає односкладно. Поручено мислення, пам'ять, орієнтація у просторі та часі, плутається у частинах свого тіла. Періоди психомоторного збудження: кричить, намагається встати з ліжка, «відпустіть додому». Самостійно пересуватися та обслуговувати себе не може. Астенізована, значні атрофічні зміни у н/кінцівках. Шкіра бліда, суха, тургор знижений. Гомілки, стопи, обличчя пастозні. Пальпуються пахвові л/вузли

У легенях – дихання жорстке, хрипів немає. Ротоглотка – слизова гіперемована, м'яке піднебіння рухливе. Серце – тони приглушені, ритмічні, на верхівці систолічний шум. АТ 110/70 мм. рт. ст. Пульс 69 за хв. Ротоглотка – слизова задньої стінки гіперемована, обкладена у коріння білим нальотом. Язик сухуватий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, помірно болісний в епігастральній ділянці. Нижній край печінки на 1 см. виступає з-під края ребра, заокруглений, ущільнений. Селезінка не збільшена. С-м Пастернацького – негативний з двох боків. Фіз. відправлення практично не контролює (нетримання).

У неврологічному статусі: виражені когнітивні порушення, періодично розвиваються галюцинації (зорові, слухові). очні щілини D=S; фотореакція збережена. Оцінити повноцінно чутливу сферу неможливо. Слабкість м'язової мускулатури зліва по центральному типу. Помірна болісність точок виходу ЧН, більше справа. Нестійка девіація язика вліво. Тетрапарез с переважним нижнім парапарезом. Сила у в/кінцівках D>S, знижена до 2-3 балів. У н/кінцівках D>S, зніжена до 1-2 балів. Самостійно може зігнути ноги у колінах. Здійнятися на ноги може лише при підтримці. Сухожилльні рефлекси високі, S> D, клонус стопи зліва. Пат. стопні та кистьові з двох боків. С-ми орального автоматизму + з двох боків. ПНП виконує з помилками з двох боків. У позі Ромберга падає.

Порушення функції тазових органів за типу нетримання. Ригідність м'язів потилиці – нег. С-м Лассега – нег.

Обстежена

Показник	28.07.10	09.08.10	16.08.10
Гемоглобін	113 г/л	125 г/л	116 г/л
Лейкоцити	4,9x10 ⁹	7,8x10 ⁹	6,7 x10 ⁹
Палоч/нейтроф.	1%	1%	4%
Сегментояд/нейтроф.	49%	46%	71%
Лімфоцити	54%	49%	20%
Моноцити	6%	3%	4%
ШОЕ	6мм/ч	23мм/ч	18мм/ч
Білірубін	10,8 мкмоль/л	19,4 мкмоль/л	9,36 мкмоль/л
АЛТ	23,8 ЕД/л	136 ЕД/л	105 ЕД/л
АСТ	33,5 ЕД/л	105 ЕД/л	72,7 ЕД/л
Мочовина	4,5ммоль/л	4,9 ммоль/л	5,9ммоль/л
Креатинін	88,6 ммоль/л	68,4 ммоль/л	84,2 ммоль/л
Цукор	3,7 ммоль/л	4,7 ммоль/л	5,1 ммоль/л
Загальний білок	62,0 г/л	69,0 г/л	68,0 г/л

Загальний аналіз сечі: 28.07.10. Щільність-1015, колір – жовтий, прозора, білок-, цукор – нег. Лейкоцити – 8-10 в полі зору. Діастаза сечі – 32 од.

Коагулограма 28.07.10. ПТІ – 95,3%, час рекальцифікації – 120, фібриноген – 2,1, ретракція згустку – 42,6, гематокрит – 0,42, фібринолітична активність – 18,6, фібриноген В ++++, ВСК – 2, 34.

СМР 29.07.10: цитоз 2 кл., лімфоцити, білок 0,33 г/л, Панді +

СМР 04.08.10: цитоз 3 кл., лімфоцити, білок 0,28 г/л, Панді +

СМр 10.08.10: цитоз 1 кл., лімфоцити. білок 0,24 г/л, Панді +

СМР (29.07.10): ПЛР, ІФА HSV– нег., CMV– нег., EBV – нег, Tox gondii – нег., HHV6 – нег., HHV7 – нег., HHV8 – нег., VZV IgG – нег., HSV IgG – нег., CMV IgG – нег., EBV IgG – нег., Tox gondii IgG – нег., **IgG к кори-0,87**, IgG до краснухи – нег., ентеровіруси – нег.

Повторно ліквор від 10.08.10: **IgG до кору – 0,92**

Проводилося лікування: В/в: магнію сульфат, аспаркам, дексаметазон за схемою. діпіридамол, лізіна есцінат, віт. В12, метамакс, гліатілін 4,0 №6; мілдронат, діаліпон, гепасол.

В/м: моваліс, нікотинова кислота за схемою, нервиплекс №10, імуноглобулін нормальний людський за схемою №5.

Внутрь рибавірин 800 мг/доб. – 14 днів; гліцесед, нейромідін, гастронорм, дарсил.

Дискретний плазмаферез №3

На тлі проведеної терапії спостерігалась мінімальна позитивна динаміка: збільшилася сила у верхніх кінцівках на 1-2 бали, пацієнтка намагалася самостійно обслужити себе (їсти, пити), підвищилася рухова активність, з'явилися періоди «прояснення свідомості», коли пацієнтка більш адекватно послідовно розмовляє.

Рекомендовано: провжити амбулаторне лікування під наглядом невролога: протезлазид за схемою: по 10 крапель 2 рази вдень протягом 3 міс., потім по 8 крапель 2 рази на день – 2 міс., потім по 5 крапель 2 рази на день – 1 міс., потім по 5 крапель на день 1мес.; судинна та нейропротекторна терапія; нейромідін по 1 таб. 3 рази на день до 2 міс. Вобемугос по 4 таб./доб. до 2 місяців; МРТ головного мозку через 3 міс. з контрастуванням, обстеження на герпес-групу, кір через 2 міс.; проходження МСЕК для визначення ступеню непрацездатності; ЛФК, курсами еферентна терапія Повторна консультація у центрі РС; консультація психотерапевта з метою призначення підтримуючої терапії.

Катамнестичне спостереження. Незважаючи на продовження терапії стан хворої прогресивно погіршувався. Вона померла через 6 міс. після виписки зі стаціонару.

ДОДАТОК Я

5) **Історія стаціонарного хворого № 1502** Хворий Л., 37 років, мешканець м. Одеси, поступив до ВІТ ІЕІХ з Інституту нейрохірургії НАМН України 31.10.12 (виписаний 14.11.12)

При надходженні скарги на головний біль, шум у вухах; періодичні генералізовані судоми; пітливість; різку слабкість; емоційну лабільність.

Вважає себе хворим з серпня 2012 р., коли після відпочинку сталися розлад стільця, нудота, різке зниження апетиту. У вересні – підвищена чутливість до запахів, зниження апетиту, періодичний головний біль; шум у вухах. Самостійно приймав фезам, цинаризин. На тлі терапії шум у вухах зменшився, але зберігалася різка слабкість. 15-16.10.12 – генералізовані судоми. Поступив до Одеської обл. лікарні з діагнозом: об'ємне утворення у головному мозку. У нейрохірургічному відділенні знаходився з 17.10.12. по 22.10.12. Потім за особистою ініціативою звернувся до Інституту нейрохірургії, де при обстеженні у лікворі були виявлені антитіла до герпесвірусів (HSV1/2 IgG, EBV IgG). Проводилася терапія ГКС + антиконвульсанти. Останній напад судом був зафіксований 21.10.12. 31.10.12 за результатами консультації інфекціоніста к. мед. н. Панасюк О. Л. хворий був переведений до ВІТ ІЕІХ з метою дообстеження та корекції терапії.

При надходженні стан тяжкий, нестабільний. Тяжкість стану була обумовлена вогнещевим ураженням головного мозку, ускладненим значною загально мозковою симптоматикою, генералізованими судомами. У свідомості, але емоційно лабільний, тривожний. Правильної статури, задовільного харчування. Шкіра бліда, на тулубі множинні пустульозні висипи (фолікуліт) склери ін'єковані. Периферійні л/вузли – підщелепні, задньошийні до 0,5-0,7 см. в д., чутливі, більше справа. У легенях – дихання жорстке, хрипів немає. ЧДР – 18 на хв. Серце – тони ясні, тахіаритмія, АТ 130/60 мм. рт. ст. Пульс 95-97 на хв. Т. – 36,7°C. Рогівковий рефлекс збережений. Язик сухуватий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який,

доступний для пальпації, чутливий у правому підреберрі, за ходом товстого кишківника, більше зліва. Печінка +2, нижній край заокруглений, м'який, селезінка не пальпується. Фіз. відправлення не порушені.

Неврологічний статус: у свідомості. Очні щілини $D \geq S$; фотореакція збережена. Зіниці $S=D$. Дрібнорозмашистий ністагм більше при погляді вліво, послаблення конвергенції з двох боків, не доходить назовні вліво до 2 мм. Язик по центру. Гіпестезія (тактильна), у зону іннервації $L_V - S_{III}$. Сила у лівих кінцівках до 3-4 балів. Сухожильні рефлекси середньої жвавості $S > D$, с-м Бабинського +/- зліва. С-м Штрюмпеля + з двох боків. Черевні – послаблені. Ригідність м'язів потилиці -/+, с-м Кернігу – з двох боків. Тремтіння повік. ПНП виконує з інтенцією з двох боків. У позі Ромберга нестійкий, при ходьбі відхиляється вправо. С-м Лермитта +. Помірна болючість по ходу паравертебральних точок $C_{II-IV}, L_V - S_I$.

Обстежений

Показник	01.11.12	12.11.12
Гемоглобін	137 г/л	126 г/л
Лейкоцити	$7,9 \times 10^9$	$4,3 \times 10^9$
Палоч/нейтроф.	1	4
Сегментояд/нейтроф.	58	58
Лімфоцити	31	29
Моноцити	10	7
ШОЕ	12 мм/ч	14 мм/ч
Білірубін	10,8 мкмоль/л	9,5 мкмоль/л
АЛТ	102,6 ЕД/*л	51,3,1 ЕД/*л
АСТ	85,9 ЕД/*л	16,5 ЕД/л
Мочовіна	5,7 ммоль/л	6,8 ммоль/л
Креатинін	141,3 ммоль/л	125,4 ммоль/л
цукор	5,0 ммоль/л	3,8 ммоль/л
Загальний білок	67,0 г/л	64,0 г/л

ОАС 01.11.12 с/ж, прозора, цукор – нег., білок – нег. Лейкоцити 2-3 у п.
з. Діастаза сечі – 256 од.

Коагулограма 01.11.12. ПТІ – 78,3%, час рекальцифікації – 120, фібриноген – 3,2, ретракція згустку – 53,6, гематокрит – 0,44, фібринолітична активність – 8,1, фібриноген В ++, ВСК 2, 45.

СМР 05.11.12 цитоз 3 кл, білок 0, 16 Г/л, Панди +. Ліквор ІФА, ПЛР (14.11.12 ліквор) HSV1/2 IgG – нег., CMV IgG – нег., EBV IgG – нег.

МРТ головного мозку (13.11.12) – позитивна динаміка у зменшенні розмірів вогнищ та периферального набряку.

Консультація нейрохрурга (повторна): стан після вогнищового енцефаліту з позитивною динамікою.

Проведене лікування: В/в крап. противірусна терапія – медовір 2250 мг/сут – 10 діб; магнію сульфат, аспаркам, лізіна есцинат, дипіридабол, реосорбілакт, цераксон, тіотриазолін.

В/м діклофенак натію, цефотаксим 3,0 г/доб. – 10 діб.

Внутрь: дарсил, йогурт, панкреатін, фінлепсін 1000 мг/діб

На тлі терапії стан покращився: відновився сон, рухова активність, покращився психоемоційний стан; не було судом. 13.11.12 на тлі введення контрасту при МРТ – розвинулася кропив'янка.

Діагноз: гострий енцефаліт мікст-герпесвірусної етіології (у ликворі HSV1/2 IgG, EBV IgG), з переважним ураженням лівої лобно-базальної області, тяжкий перебіг.

Цереброастенічний синдром. Ліквородинамічні порушення. Вторинні генералізовані судоми. Лівобічна пірамідна недостатність. Чутливі порушення за сегментарним типом. Вегетативна недостатність у вигляді змішаних пароксизмів.

Хронічний гепатит В, фаза інтеграції. Кропив'янка. Хронічний холецистопанкреатит, ЖКБ, коліт, фаза загострення. ВСД за змішаним типом. Поширений остеохондроз хребта з помірним больовим синдромом, з явищами порушення кровообігу у вертебро-базиллярній системі, хронічна недостатність мозкового кровообігу. Цервікобрахіалгія.

Виписаний для подальшого лікування у неврологічному відділенні, спостереження інфекціоніста. Консультація алерголога.

Рекомендовано: протеклазид за схемою: по 10 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс.; валтрекс (за умови регресу проявів алергії) по 1 (500 мг) таб. 3 рази на добу до 10 діб; потім по 1 таб. 2 рази на день до 7 діб, потім по 1 таб. 1 раз на добу до 5 діб; гепабене по 1 капс. 2 рази на день до 1 міс.; контроль показників крові у динаміці; консультація гастроентеролога; продовжити протизапальну, судинну терапію; постійний прийом протисудомних препаратів (фінлепсин 1000-800 мг/доб.). корекція дози тільки після узгодження з епілептологами та неврологами; ЕЕГ у динаміці.

Катамнестичне спостереження протягом 6 міс.: стан був стабільним, судом не було. За даними МРТ головного мозку – позитивна динаміка у вигляді регресу вогнищ запалення.

ДОДАТОК Я2
**ПЕРЕЛИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Матяш В.И., Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Борщев С.П. Применение фильтрационного плазмафереза при герпесвирусных нейроинфекциях // Сучасні інфекції. 2007. № 1. С. 97–103. *(Дисертант сформулювала ідею, провела підбір пацієнтів, статистичну обробку, підготувала роботу до друку).*
2. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Борщев С.П. Интенсивная терапия рассеянных энцефаломиелитов // Біль та знеболення. 2007. № 3. С. 101–103. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку, підготувала роботу до друку).*
3. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Клиническая картина нарушений функций внутренних органов у больных с герпесвирусной инфекцией // Профілактична медицина. 2008. № 2. С. 37–42. *(Дисертант сформулювала ідею, підбирала й обстежила пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*
4. Панасюк Е.Л., Панасюк В.А., Матяш В.И., Панасюк А.В. Опыт эндолюмбального введения амикацина при туберкулезном менингоэнцефалите // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2008. Випуск 17. Книга 2. С. 664–671. *(Дисертант сформулювала ідею, підбирала та провела лікування пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*
5. Панасюк Е.Л. Смешанные вирусно-бактериальные инфекции // Сучасні інфекції. 2008. № 4. С. 104–107. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*
6. Панасюк Е.Л., Матяш В.И. Клинико-диагностические особенности сочетанного туберкулезного и герпесвирусного поражения вещества и оболочек головного мозга // Матеріали Російської науково-практичної конференції

«Инфекционные болезни: Современные проблемы диагностики и лечения», 3–4 декабря 2008 г. Санкт-Петербург, 2008. С. 181. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

7. Руденко А.О., Марієвський В.Ф., Андрєєва О.Г., Муравська Л.В., Панасюк О.Л., Пархомець Б.А. Вплив лективіру на імунологічні показники у хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи // Інфекційні хвороби. 2008. № 3. С. 20–25. *(Дисертант підбрала пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).*

8. Саєнко Т.Є., Панасюк О.Л., Борщов С.П., Матяш В.І., Хмельнов Д.В. Проблеми діагностики нейроінфекцій туберкульозної етіології // Профілактична медицина. 2009. № 4 (8). С. 53–589. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

9. Панасюк Е.Л., Матяш В.І. Рассеянный склероз и рассеянный энцефаломиелит: особенности этиологии, клиники и гормональной эндолумбальной терапии // «Сучасні аспекти військової медицини»: Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. 2009. Випуск № 14. С. 601–605. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

10. Панасюк Е.Л., Матяш В.І., Борщев С.П., Токунова Т.Л., Саєнко Т.Є., Хмельнов Д.В. Перспективы применения экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии инфекционных болезней // Профілактична медицина. 2010. № 2 (10). С. 80–87. *(Дисертант сформулювала ідею, проаналізувала дані, підготувала роботу до друку).*

11. Панасюк Е.Л., Матяш В.І., Борщов С.П., Токунова Т.Л., Хмельнов Д.В. Лейкоэнцефалит, энцефаломиелит краснушной и коревой этиологии: особенности клиники, терапии // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми

діагностики та лікування», 31 березня – 1 квітня 2011 р. Харків: Видавництво Віровець А.П. «Апостроф», 2011. С. 194–196. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

12. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В. Арахноенцефалит в практике інфекціоніста // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2012. Випуск № 35. Т. 2. С. 212–217. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

13. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Березина Л.В., Борщов С.П., Хмельнов Д.В., Мостовая О.П., Говорова Д.В. Опыт применения тивортина в патогенетической терапии осложненных форм менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии // Гематологія та трансфузіологія. 2012. № 4 (д). С. 291–293 *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).*

14. Матяш В.И., Борщов С.П., Панасюк Е.Л., Березина Л.В., Токунова Т.Л. Применение левофлоксацина в лечении больных менингоэнцефалитом туберкулезной этиологии // Український хіміотерапевтичний журнал. 2012. № 3 (26). С. 127–128. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

15. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Ярош О.А., Карловский А.А. Сравнительная оценка уровней цитокинов в ликворе и крови пациентов с арахноэнцефалитом герпесвирусной этиологии // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2013. Випуск № 42 (том 2). С. 282–287. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

16. Матяш В.И., Ралець Н.В., Борщов С.П., Панасюк О.Л. Терапевтичний вплив субарахноїдальної пункції на стан вегетативної нервової системи при

менингоенцефалітах // Профілактична медицина. 2013. № 1–2. С. 67–71. *(Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, здійснила підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).*

17. Матяш В.І., Ралець Н.В., Панасюк О.Л. Характеристика компенсаторно-адаптаційних механізмів залежно від тяжкості перебігу менингоенцефаліту // Український нейрохірургічний журнал. 2013. № 3. С. 38–42. *(Дисертант провела підбір пацієнтів, проаналізувала роботу).*

18. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Микозы центральной нервной системы // Профілактична медицина. 2014. № 3–4 (21). С. 71–77 *(Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підготувала роботу до друку).*

19. Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Говорова Д.В., Мостовая О.П., Березіна Л.В. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів Республіки Білорусь, 29–30 травня 2014 р., Вітебськ, 2014. С. 137–138. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

20. Панасюк Е.Л. Клинические и диагностические особенности Лайм-боррелиоза у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2015. Випуск № 44. Т. 2. С. 276–282.

21. Панасюк О.Л. Мікст-герпесвірусні нейроінфекції: особливості клініки, діагностики // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 10/3 (15). С. 164–170.

22. .Панасюк Е.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П., Филипенко А.В. Клинико-лабораторные особенности криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-негативным статусом // Scientific Journal «ScienceRise». 2015. № 9/3(14). С. 102–111. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

23. Трихліб В.І., Сморгунова В.Ф., Рихальська С.І., Панасюк О.Л., Качук С.І. Ураження печінки при Епштейн-Барр вірусній інфекції у військовослужбовців // «Сучасні аспекти військової медицини»: Збірник наукових праць головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. 2015. Випуск № 22. Ч. 1. С. 269–275. *(Дисертант провела огляд літератури, здійснила підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).*

24. Панасюк Е.Л., Борщев С.П., Матяш В.И., Говорова Д.В. Особенности клиники и терапии вторичного менингоэнцефалита при черепно-мозговой травме // Український нейрохірургічний журнал. 2015. № 3. С. 38–42. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

25. Матяш В.И., Трихлеб В.И., Панасюк Е.Л., Березина Л.В. Течение опоясывающего герпеса у пациентов с боевой хирургической травмой // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2015. Випуск № 44. (Том 1). С. 172–178. *(Дисертант провела лікування пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

26. Панасюк О.Л. Хронічний прогресивний перебіг нейроінфекції // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 7–9 жовтня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 365–367.

27. Борщев С.П., Панасюк О.Л., Говорова Д.В., Матяш В.И., Сапон М.А. Интратекальные методы коррекции ликворной гипертензии при нейроинфекциях // Профілактична медицина. 2015. № 3–4. С. 52–59. *(Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, здійснила підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).*

28. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Особенности клиники и диагностики кандидозного менингоэнцефалита // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2016. Випуск

№ 45. Т 2. С. 52–60. *(Дисертант проводила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

29. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Борщев С.П., Березина Л.В., Мостовая О.П. Результаты мониторинга инвазивного кандидоза у пациентов отделения интенсивной терапии инфекционного профиля // Профілактична медицина. 2016. № 3–4 (27). С. 96–106. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз даних).*

30. Панасюк О.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П. Особенности диагностики поражения нервной системы грибами рода *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. // Український нейрохірургічний журнал. 2017. № 4. С. 42–47. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів).*

31. Шагінян В.Р., Фільчаков І.В., Матяш В.І., Руденко А.О., Дяченко П.А., Парфенюк Ю.В., Панасюк О.Л., Березина Л.В. Досвід визначення інтратекального синтезу антитіл у пацієнтів з ураженням центральної нервової системи // Інфекційні хвороби. 2017. № 3 (89). С. 24–31. *(Дисертант провела підбір та лікування пацієнтів).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Панасюк О.Л., Марієвський В.Ф., Матяш В.І., Токунова Т.Л. Особенности клиники, диагностики и терапии инфекционных заболеваний с демиелинизацией // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 21–22 травня 2008 р. Тернопіль, 2008. С. 306–307. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

2. Панасюк Е.Л., Данилов И.М., Матяш В.И., Токунова Т.Л., Цыбулько А.В. Особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения нейроинфекций у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // Матеріали російської науково-практичної конференції «Інфекційні захворювання: сучасні проблеми діагностики і лікування», 3–4

декабря 2008 г. Санкт-Петербург, 2008. С. 182. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

3. Борщов С.П., Матяш В.И., Панасюк Е.Л., Саенко Т.Е., Токунова Т.Л., Буракова И.А. Санация ликвора физраствором при острых бактериальных менингоэнцефалитах // Журнал инфектологии. 2010. Т. 8, № 4. С. 130–131. *(Дисертант здійснила підбір, лікування пацієнтів)*

4. Панасюк О.В., Антоняк С.Н., Гетьман Л.И., Голуб О.Б., Панасюк Е.Л., Панасюк В.О. Сравнительная оценка влияния лечения с включением зивокса и (или) дорипакса и без такового туберкулеза с подозрением на мульти- и расширенную лекарственную устойчивость, в том числе сочетающегося с ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции», 12–13 мая 2011 г. Гомель, 2011. С. 175–177. *(Дисертант здійснила підбір, лікування пацієнтів)*

5. Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Матяш В.И., Березина Т.Л., Мостовая О.П. Микст – нейроинфекции // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 115-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы», 1–2 декабря 2011 г. Санкт-Петербург, 2011. С. 132. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

6. Панасюк О.Л., Матяш В.И., Борщов С.П., Березина Л.В., Токунова Т.Л., Говорова Д.В., Мостова О.П. Варианты стартовой этиотропной терапии туберкулезно-бактериальных менингоэнцефалитов // Материалы II Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я», 16–19 квітня 2013 р. Київ, 2013. С. 87. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

7. . Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Матяш В.І., Фільчаков І.В. Помилки в діагностиці нейроінфекції туберкульозної етіології // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародної участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД», 3–4 жовтня 2013 р. Алушта, 2013. С. 270–271. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

8. Панасюк Е.Л., Матяш В.І., Борщов С.П., Токунова Т.Л., Березіна Л.В., Мостова О.П., Хмельнов В.Д. Досвід застосування екстракорпоральної фармакотерапії в комплексній терапії Лайм-Бореліозу // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів «Природно-осередкові інфекції», 17–18 травня 2012 р. Ужгород, 2012. С. 74–75. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

9. Матяш В.І., Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Борщов С.П., Говорова Д.В., Токунова Т.Л., Мостова О.П. Клінічне застосування озонотерапії в лікуванні мікст герпесвірусних арахноенцефалітів // Матеріали Науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 8–9 жовтня 2014 р. Київ: Профілактична медицина, 2014. № 3–4. С. 28–32. *(Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)*

10. Панасюк О.Л. Оцінка маркерів ушкодження головного мозку при нейроінфекціях вірусної етіології // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб», жовтень 2014 р. Харків, 2014. С. 154–156.

11. Панасюк Е.Л., Говорова Д.В. Частота виявлення інфекційних агентів у пацієнтів с рассеянным энцефаломиелитом // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. Выпуск 8. С. 71–72. *(Дисертант*

сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку)

12. Матяш В.І., Борщов С.П., Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Мостова О.П. Санація субарахноїдального простору фізіологічним розчином з декасаном при гнійних менінгоенцефалітах // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 15–16 жовтня 2015 р. Київ, 2015. С. 49–50. *(Дисертант здійснила підбір, лікування пацієнтів)*

13. Матяш В.І., Борщев С.П., Панасюк О.Л., Березина Л.В., Мостова О.П. Применение озонотерапии при затяжном течении вирусных энцефалитов // Матеріали конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 15–16 жовтня 2015 р. Київ. 2015. С. 51–52. *(Дисертант здійснила підбір, лікування)*

14. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Определение криптококкового антигена системой CALAS в динамике // Тези доповідей конгресу з міжнародною участю «Людина та ліки», 31 березня – 1 квітня 2016 р., м. Київ. 2016. С. 8. *(Дисертант здійснила підбір, лікування пацієнтів).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Yulish E., Grynevych O., Abaturov A., Matyash V., Panasyuk O., Solomakha L. FLAVOZIDUM ®: Specific antiviral effect, clinical efficacy and safety for treating herpes simplex infection in children (systematic review) // London Review of Education and Science. 2015. No 2(18), (July–December). Volume VII. «Imperial College Press». 2015. P. 66–88 *(Дисертант провела огляд літератури, підготувала роботу до друку). (Дисертант провела лікування пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).*

2. Matyash V., Grynevych O., Panasyuk O., Solomakha L. PROTEFLAZID specific activity against Herpes virus in preclinical investigations and its efficacy/safety in clinical practice (systematic review) // Yale Review of Education and Science. 2015.

Volume VI. No.1. (16), (January-June). P. 422–462. (*Дисертант провела огляд літератури, здійснила узагальнення роботи*).

3. Пат. на корисну модель Україна u201101545 від.10.02.2011. «Метод проведення дискретного плазмаферезу з використанням полівінілхлоридних контейнерів» / Д.В. Хмельнов, В.І. Матяш, С.П. Борщов, О.Л. Панасюк, Т.Л. Токунова; Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (UA). Заявл. 10.02.2011; опублік. 25.01.2012, Бюл. № 2. (*Дисертант провела лікування пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку даних*).

4. Пат. 105754 Україна, А61В 17/34 Пристрій для багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини та виведення ліквору / М.А. Сапон, С.П. Борщов, О.Л. Панасюк; власники: Державна установа «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (UA); Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (UA). № u201507076; заявл. 16.07.2015; опублік. 11.04.2016, Бюл. № 5. (*Дисертант провела лікування пацієнтів, здійснила аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку*).

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція і пленум Асоціації інфекціоністів України, (Україна, 21–22 травня 2008 р., м. Тернопіль), *публікація тез*.

2. Російська науково-практична конференція «Інфекційні хвороби: Сучасні проблеми діагностики та лікування», (Росія, 3–4 грудня 2008 р., Санкт-Петербург), *публікація тез*.

3. Науково-практична конференція інфекціоністів України «Практична інфектологія» (Україна, 22 січня 2009 р., м. Полтава), *усна доповідь*.

4. VII з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії» (Україна, 6-8 жовтня 2010 р., м. Вінниця) *усна доповідь, публікація тез*

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», (Україна, 31 березня – 1 квітня 2011 р., Харків), *усна доповідь, публікація тез*:
6. II Міжнародна науково-практична конференція «Інтегративний підхід к проблемам туберкульозу та ВІЛ-інфекції», (Республіка Білорусь, 12–13 травня 2011 р. Гомель), *публікація тез*.
7. Ювілейна науково-практична конференція, присвячена 115-річчю кафедри інфекційних хвороб Військово-медичної академії імені С.М. Кірова (Україна, 1–2 грудня 2011 р., Санкт-Петербург), *публікація тез*.
8. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Природно-осередкові інфекції» (Україна, 17-18 травня 2012 р., м. Ужгород), *усна доповідь, публікація тез*.
9. II Міжнародний конгрес з інфузійної терапії (Україна, 22-24 жовтня, 2012 року, м. Львів), *публікація статті*.
10. II Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я» (Україна, 16-19 квітня 2013 р., м. Київ) *публікація тез*:
11. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародної участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України. «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» (Україна, 3-4 жовтня 2013р. м. Алушта), *публікація тез*.
12. Національний конгрес «Людина та ліки – Україна» (Україна, 1-3 квітня 2014р., м. Київ), *публікація тез*.
13. Науково-практична конференція «Фармакотерапія інфекційних захворювань», (Україна, 24-25 квітня 2014 року., м. Київ), *усна доповідь*
14. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці сімейної медицини» (Україна, 15-16 травня, 2014р., м. Чернігів), *усна доповідь*.
15. VI з'їзд інфекціоністів Республіки Білорусь, 29-30 травня 2014 р., м. Вітебськ) *публікація тез*

16. Національний конгрес «Людина та ліки» (Україна, 1-3 квітня 2014р., м. Київ), *публікація тез*:
17. Всеукраїнська науково-практична інтернет конференція інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (Україна, жовтень 2014 р., м. Харків), *публікація тез*.
18. Наукова конференція «Інноваційні технології в діагностиці, лікуванні нейроінфекцій» в рамках проведення ХХІІІ Міжнародної медичної виставки «Охорона здоров'я – 2014», (Україна, 1 жовтня 2014 р., м. Київ), *усна доповідь*.
19. Науково-практична конференція «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського» (Україна, 8-9 жовтня 2014 р., м. Київ), *публікація тез, усна доповідь*.
20. Медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (14-16 жовтня 2014р., м. Київ) *усна доповідь, тези*.
21. Науково-практична конференція «Інфекційні хвороби у ХХІ сторіччі: нові досягнення в епідеміології, діагностиці, лікуванні, профілактиці» в рамках V Міжнародного медичного форуму (Україна, 16 жовтня, 2014 р., м. Київ), *публікація тез, усна доповідь*.
22. Науково-практична конференція «Фармакотерапія інфекційних захворювань»(Україна, 9–10 квітня 2015 р., м. Київ) *усна доповідь*.
23. Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Україна, 15-17 квітня, 2015 р., м. Київ), *публікація тез, усна доповідь*.
24. Міжнародному мікологічному форумі, (Росія, 14-15 квітня, 2015 р., м. Москва), *публікація тез, усна доповідь*.
25. Науково-практична конференція «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями: матеріали науково практичної конференції

присвяченої 170-й річниці з дня народження І. І. Мечнікова» (Україна, 24–25 травня 2015 р., м. Харків) *публікація тез*.

26. Науково-практична конференція «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Україна, 9–10 квітня 2015 р., м. Київ) *публікація тез, усна доповідь*.

27. Всеукраїнська науково-практична конференція та пленум Асоціації інфекціоністів Сумщини «Інфекційні хвороби в практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти» (Україна, 27-28 травня, 2015р., м. Суми), *публікація тез*.

28. III міжнародному конгресі “Розсіяний склероз та інші демієлінізуючі захворювання”, (Росія, 11-13 вересня 2015 р., м. Ярославль), *публікація тез*.

29. Науково-практична конференція «Сучасні принципи діагностики, лікування та профілактики інфекційних хвороб» (Україна, 18 вересня, 2015 р., м. Київ), *усна доповідь*.

30. IX з’їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (Україна, 7-9 жовтня, 2015р., м. Тернопіль), *публікація тез, усна доповідь*.

31. Науково-практична конференція, присвячена щорічним «Читанням» пам’яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», (Україна, 15–16 жовтня 2015 р., м. Київ) *публікація тез, усна доповідь*.

32. Конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки-Україна», (Україна, 31 березня – 1 квітня 2016 р.. м. Київ), *публікація тез*.

33. Науково-практична конференція «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (Україна, 7-8 квітня, 2016 р., м. Київ), *усна доповідь*.

34. Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (Україна, 29-30 вересня, 2016р., м. Вінниця), *публікація тез*.

35. Науково-практична конференція, присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (Україна, 12-13 жовтня, 2016р., м. Київ), *публікація тез, усна доповідь*.

36. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах» (Україна, 24-25 листопада, 2016 р., м. Київ), *публікація тез, усна доповідь*.

37. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань», (Україна, 7-8 квітня 2017 р., м. Київ), *усна доповідь*.

38. VI Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Україна, 25-27 квітня, 2017р., м. Київ), *усна доповідь*.

39. Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (Україна, 5-6 жовтня, 2017р., м. Житомир), *усна доповідь*.