

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

на правах рукопису

**БЕРЕЗІНА ЛАРИСА ВЯЧЕСЛАВІВНА**

УДК 615.849.19:616.8]:616-036.8

**ФОТОННІ ТЕХНОЛОГІЇ В ТЕРАПІЇ НЕЙРОІНФЕКЦІЙ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Науковий консультант:

**Матяш Віктор Іванович**

доктор медичних наук, професор,

Заслужений лікар України

**Київ 2017**

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	20
1.1. Принципи та недоліки терапії хворих на нейроінфекції	20
1.2. Механізми терапевтичної дії лазерного опромінення на організм людини на молекулярно-клітинному, тканинному, системно-органному рівнях	31
1.3. Сучасні можливості лазеротерапії нейроінфекцій	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
2.1. Характеристика експериментальних методів дослідження	59
2.1.1. Вивчення імуномодуючої дії фотонів світла	59
2.1.2. Дослідження впливу фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної дії вірусу грипу	60
2.1.3. Вивчення безпечності екстракорпорального опромінення крові фотонами світла	61
2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих	65
2.3. Характеристика методів дослідження	74
2.4. Методики лазерного опромінення	77
2.5. Статистична обробка результатів	80
РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ ДІЇ ОПРОМІНЕННЯ ФОТОНАМИ СВІТЛА ДОВЖИНОЮ ХВИЛІ 635 НМ ЗРАЗКІВ КРОВІ ДОНОРІВ ТА ХВОРИХ НА ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ В СИСТЕМІ IN VITRO НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ПРИРОДНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ	81
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ IN VITRO ВПЛИВУ ФОТОНІВ СВІТЛА ЩОДО ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КЛІТИН ПЕРЕЩЕПЛЮВАЛЬНОЇ КУЛЬТУРИ MDCK ТА ЦИТОПАТОГЕННОЇ ДІЇ ВІРУСУ ГРИПУ А (H3N2)	86

РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ ФОТОНАМИ СВІТЛА ДОВЖИНОЮ ХВИЛІ 405 НМ НА ПІДСТАВІ ОЦІНКИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ОРГАНІВ І СИСТЕМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН	91
5.1. Вживання тварин при внутрішньовенному введенні ауто- та аллогенної крові	91
5.2. Вплив аллогенної опроміненої крові на соматичні показники тварин, масові коефіцієнти внутрішніх органів, функціональний стан органів та систем щурів	93
РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ХВОРИХ ЗА ДОСЛІДЖУВАНИМИ ПОКАЗНИКАМИ	108
РОЗДІЛ 7. ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ФОТОННИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕЙРОІНФЕКЦІЇ	124
7.1. Визначення терапевтичної ефективності фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції при використанні технології екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі	124
7.1.1. Тривалість клінічних і неврологічних синдромів на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії	124
7.1.2. Динаміка загальноклінічних та біохімічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії	127
7.1.3. Динаміка імунологічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії	129
7.2. Визначення терапевтичної ефективності фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції при використанні технології екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 635 нм у	

неперервному режимі	146
7.2.1. Тривалість клінічних і неврологічних синдромів на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії	146
7.2.2. Динаміка загальноклінічних та біохімічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії	149
7.2.3. Динаміка імунологічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії	151
7.3. Визначення терапевтичної ефективності фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції при використанні технології екстракорпорального опромінення крові перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі	166
7.3.1. Тривалість клінічних і неврологічних синдромів на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії	166
7.3.2. Динаміка загальноклінічних та біохімічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії	169
7.3.3. Динаміка імунологічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії	171
7.4. Визначення терапевтичної ефективності фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції при використанні технології опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі	186
7.4.1. Тривалість клінічних і неврологічних синдромів на фоні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса і базисної терапії	186
7.4.2. Динаміка загальноклінічних та біохімічних показників на фоні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса і базисної терапії	189
7.4.3. Динаміка імунологічних показників на фоні опромінення фотонами	

світла зони проекції тімуса і базисної терапії	191
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	209
ВИСНОВКИ	254
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	257
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	259

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

абс. - абсолютний  
АЕ - арахноенцефаліт  
АЛТ - аланінамінотрансфераза  
АНПП - ациклічні нуклеозидні протівірусні препарати  
АСТ - аспартатамінотрансфераза  
АТ - антитіла  
АЦ - ацикловир  
БД - біологічна дія  
ВЛОК - внутрішньовенне лазерне опромінення крові  
ВНС - вегетативна нервова система  
ГВ - герпесвіруси  
ГВІ - герпесвірусні інфекції  
ГД - група дослідження  
ГЕ - герпетичний енцефаліт  
ГЕБ - гематоенцефалічний бар'єр  
ГП - група порівняння  
ГЦ - ганцикловир  
ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота  
ДЦП - дитячий церебральний параліч  
ЕКГ - електрокардіографія  
ЕЛОК - екстракорпоральне лазерне опромінення крові  
ЕМ - енцефаломієліт  
ЗБМ - загальний білок мієліну  
ІФ - інтерферон  
ІФА - імуноферментний аналіз  
ІЧ - інфрачервоний  
КТ - комп'ютерна томографія  
ЛО - лазерне опромінення  
ЛТ - лазеротерапія

МЕ - менінгоенцефаліт  
МРТ - магнітно-резонансна томографія  
НІЛО - низькоінтенсивне лазерне опромінення  
НС - нервова система  
НСТ-тест - тест з нітросинім тетразолієм  
СП - спонтанний НСТ-тест  
СТ - стимульований НСТ-тест  
ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція  
РЕМ - розсіяний енцефаломієліт  
РНК - рибонуклеїнова кислота  
СМР - спинномозкова рідина  
ССС - серцево-судинна система  
УЗД - ультразвукове дослідження  
УЗДС - ультразвукове дуплексне сканування  
у.о. - умовні одиниці  
УФ - ультрафіолетовий  
УФОК - ультрафіолетове опромінення крові  
ФІ - фагоцитарний індекс  
ФР - функціональний резерв  
ФЧ - фагоцитарне число  
ЧН - черепні нерви  
ЦК - імунні комплекси, що циркулюють  
ЦНС - центральна нервова система  
ЦПД - цитопатогенна дія  
СМV - цитомегаловірус  
СD - кластер диференціювання лімфоцитів  
EBV - вірус Епштейна-Барр  
HHV6 - вірус герпесу 6 типу  
HHV7 - вірус герпесу 7 типу  
HHV8 - вірус герпесу 8 типу

HSV1 - вірус герпесу 1 типу

Ig - імуноглобулін

M - середнє арифметичне

m - помилка середнього арифметичного

MDCK - перещеплювальна культура клітин нирки собаки

MMSE - коротка шкала дослідження психічного стану

NK - натуральні кілери

VZV - вірус варіцела-зостер

$\sigma$  - стандартне відхилення

p - достовірність



## ВСТУП

**Актуальність теми.** Нейроінфекції залишаються серйозною проблемою охорони здоров'я і належать до поліетіологічних захворювань, спричинених різними збудниками, серед яких провідну увагу надають вірусам [39, 74, 101]. Віруси знижують функціональну активність імунної системи, що призводить до тяжкого клінічного перебігу захворювань та виникнення різних ускладнень з боку серцево-судинної системи, легень, нервової системи, і, як правило, є пусковим механізмом аутоімунних захворювань [25, 60, 142, 179, 213]. Незважаючи на успіхи в лікуванні, летальність при нейроінфекціях залишається досить високою 10-28 % [47, 66, 211]. Після перенесеного захворювання у 60-80% хворих зберігаються залишкові неврологічні та психотичні ускладнення: астеничний, психоневротичний, гідроцефалічний синдроми, парези, паралічі, розлади вегетативної нервової системи, що призводить до істотного зниження працездатності та розвитку інвалідності [144, 158, 163, 209].

Різноманітність клінічних форм нейроінфекцій, їх патогенетичних механізмів обумовлена як особливостями збудників, так і фенотипними особливостями організму людини [11, 73, 98, 210]. Усе це впливає на своєчасність точної діагностики, адекватність оцінки виразності патологічного процесу, ускладнює вибір тактики лікування, призводить до тяжких наслідків [18, 170, 193]. Слід зазначити, що органолокалістичність нейроінфекцій: енцефаліт, енцефаломієліт, арахноенцефаліт - недостатньо вмістовні для визначення обсягу та характеру патологічного процесу в цілому, оскільки до патологічного процесу більшою чи меншою мірою залучені усі органи й системи організму [1, 21, 139, 181, 219].

Одна з проблем сучасної медицини - лавиноподібне збільшення споживання лікарських засобів специфічної дії [59]. Тільки за останні десять років обсяг світового ринку фармацевтичних товарів збільшився майже вдвічі і продовжує рости [12]. Ні для кого не секрет, що при тривалому прийомі багатьох лікарських препаратів виникають алергічні реакції [99, 105], зростає толерантність і розвивається рефрактерність до медикаментів [4, 20, 56].

Впровадження в медицину хіміотерапевтичних противірусних препаратів: ацикловіру, ган-, вав-, фамцикловіру та ін. - дозволило досягти значних терапевтичних успіхів, однак, на фоні вирішеної проблеми специфічної терапії згодом вченим відкрилися нові труднощі лікування [19, 22, 100, 231]. Це формування вірусів, резистентних до противірусних препаратів, та недостатня ефективність монотерапії при хронічних формах, особливо при CMV- і EBV-інфекціях [24, 52, 72, 193, 204, 217].

Не можна заперечувати значимість специфічної терапії, але лікувальний ефект не завжди компенсує спричинену нею негативну дію, зокрема зниження власних захисних сил організму [27, 48, 69, 103, 227]. Все це обумовлює зростаючий інтерес лікарів до неспецифічних методів лікування, які забезпечують необхідний результат опосередковано, через підвищення резистентності організму [8, 10, 65, 71, 194]. Терапія хворих на нейроінфекції передбачує комплексний підхід і має на меті не лише пригнітити реплікативну активність інфекційних агентів, а й корекцію різноманітних вірусіндукованих патофізіологічних [55, 93, 145] та імунологічних порушень [22, 112, 167, 232].

У цьому аспекті перспективним є використання в терапії хворих на нейроінфекції фотонів світла, які мають багатогранну дію [7, 29, 44, 87, 239] як на віруси [2, 38, 63, 159], так й на організм людини в цілому [14, 58, 122, 207].

Лазерне опромінення забезпечує значний терапевтичний ефект і широко використовується в багатьох сферах медицини: в терапії запальних [33, 46, 80, 95], пухлинних захворювань [81, 94, 165, 309, 323], при лікуванні різноманітних захворювань дихальної системи [26, 96, 132, 140, 285], при порушенні кровообігу [119, 135, 141, 166, 274], для загоєння ран шкіри та ін. [107, 164, 321, 329]. Висока ефективність, терапевтична широта [131, 189], практична відсутність протипоказів і побічних ефектів [67, 93] показують, що лазерне опромінення є добрим лікувальним методом, з багатими потенційними можливостями [55, 145].

Крім того, на тлі лазеротерапії потреба хворих у лікарських препаратах різко знижується при одночасному посиленні та пролонгації їх фармакологічної

дії [30, 82, 125, 171], також зменшується вірогідність проявів можливих побічних ефектів [16, 43, 106, 134]. За наявності алергічної реакції у пацієнтів на ліки лазерна терапія взагалі безальтернативна [13, 32, 79].

В успішному рішенні питань, пов'язаних з ефективністю лазеротерапії, велика роль відводиться раціонально підібраним параметрам опромінення [3, 31]. Одна з найпідступніших якостей лазеротерапії - виразна залежність ефекту від дози дії та функціонального стану біологічного об'єкта [123, 176]. Позитивна стимулююча дія виявляє себе, як правило, у вузькому інтервалі доз, а потім зникає або навіть змінюється пригнічуваною дією [68, 113, 152].

У клінічній практиці використовуються різні способи доставки фотонів світла: внутрішньовенне лазерне опромінення крові [97, 130]; підведення до патологічного вогнища за допомогою ендоскопічної техніки [51]; черезшкірна дія на больову точку або проекцію органу [35, 184]; дія на рефлекторні точки акупунктури і зони Захар'їна-Геда [127]; надвенна дія на кров [124, 201, 288]; вплив на проекції імунокомпетентних органів [10, 200]. Кожен із цих способів має свої переваги та недоліки. Найоптимальнішим є метод, при якому наявна безпосередня взаємодія фотонів світла з компонентами крові: клітинами, ліпопротеїнами та білками [5, 133, 174]. Таким способом є екстракорпоральне лазерне опромінення крові [34, 126].

На сучасному етапі відсутні рекомендації щодо проведення екстракорпорального опромінення крові в терапії хворих на нейроінфекції. Перспективи використання фотонних технологій в терапії нейроінфекцій цікаві також тим, що вивчаючи взаємодію лазерного опромінення з нервовою тканиною, починаємо розуміти і механізми нейрогуморальної регуляції в цілому [175, 185, 216], механізми опосередкованої (через нервову систему) дії низькоінтенсивного лазерного опромінення на інші фізіологічні субодиниці організму [128, 208]. Актуальним є також використання не тільки фотонів світла червоного та інфрачервоного, а і блакитного, синього, зеленого діапазонів. Досить важливим є виявлення противірусної дії різних фотонів

світла, визначення клініко-імунологічних ефектів при екстракорпоральному опроміненні крові.

Таким чином, дослідження ефектів дії фотонів світла за різними діапазонами дозволить виявити оптимальні параметри, встановити порогові значення, найбільш ефективні для лікування хворих на нейроінфекції, розробити патогенетично обґрунтовані фотонні технології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»: «Застосування лазерних технологій при лікуванні вірусних та аутоімунних захворювань», державна реєстрація № 0111U002007, шифр 127 (2010-2013 рр.), диплом президії НАМН України за кращу науково-дослідну роботу, яка була виконана у 2013 році; «Удосконалення інтенсивної терапії хворих з бактерійними, вірусними мікст-нейроінфекціями», державна реєстрація № 0114U000385, шифр 135 (2014-2016 рр.).

**Мета дослідження:** удосконалити патогенетичну терапію хворих з інфекційними ураженнями нервової системи на основі клініко-експериментальних досліджень терапевтичної ефективності фотонних технологій.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити імуномодулюючу дію фотонів світла заданого діапазону в експерименті.
2. Дослідити на експериментальній моделі *in vitro* вплив фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної дії вірусу грипу.
3. Визначити безпечність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм на підставі оцінки функціонування органів і систем експериментальних тварин.
4. Розробити технологію опромінення екстракорпорального контуру крові хворих фотонами світла заданого діапазону.

5. Дослідити динаміку клініко-лабораторних показників у хворих на нейроінфекції при використанні в лікуванні фотонів світла в залежності від технології опромінення.

6. Визначити терапевтичну ефективність фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції.

7. Розробити патогенетично обґрунтовані технології терапії фотонами світла хворих на нейроінфекції.

*Об'єкт дослідження:* експериментальні моделі (фагоцити периферичної крові людини, перещеплювані культури клітин, експериментальні тварини); нейроінфекції.

*Предмет дослідження:* зміни функціонального стану клітин, органів та систем щурів, динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на нейроінфекції, ефективність лікування хворих при використанні різних технологій опромінення фотонами світла.

*Методи дослідження.*

1. Експериментальні:

- для визначення імуномодулюючої дії вивчали вплив опромінення фотонами світла зразків крові донорів та хворих у системі *in vitro* на функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів;

- дослідження впливу фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної дії вірусу грипу вивчали *in vitro* на експериментальній моделі чутливих клітин та вірусу грипу А (H3N2) (штам А/Texas/50/2012);

- безпечність екстракорпорального опромінення крові на функціонування органів і систем та виживання тварин вивчали на 36 інтактних лабораторних щурах; для цього використовували попередньо опромінену фотонами світла в системі *in vitro* аутологічну та аллогенну кров тварин.

2. Клінічні: загально-клінічне, клініко-неврологічне обстеження. Нейропсихологічне тестування з використанням короткої шкали дослідження психічного стану Mini Mental State Examination (MMSE).

3. Лабораторні: загальні клінічні аналізи крові та сечі; біохімічні дослідження включали показники функціонального стану клітин печінки - концентрація білірубину та його фракцій в сироватці, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гама-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, тимолової проби; нирок - концентрація сечовини, креатиніну; дослідження ліквору та крові на серологічні та молекулярно-біологічні маркери нейроінфекцій проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); імунологічні - визначення субпопуляційного складу лімфоцитів; імуноглобулінів класів G, M, A (Ig G, Ig M, Ig A); функціонального стану фагоцитів (нейтрофільних гранулоцитів, моноцитів); аутоімунізації організму хворого за рівнями сенсibiliзації лімфоцитів і аутоантитіл до тканинних гомогенатів (з міокарду, щитоподібної залози, печінки, нирок, синовіальної оболонки суглобів, загального білку мієліну); циркулюючих імунних комплексів (ЦК).

4. Інструментальні: магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, спинного мозку; електроенцефалографія (ЕЕГ); ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) судин шиї та голови; електронейроміографія (ЕНМГ); спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) органів грудної порожнини, черевної порожнини з контрастуванням; оглядова рентгенографія органів грудної порожнини; ультразвукова діагностика (УЗД) органів черевної порожнини, нирок, серця.

Для статистичної обробки отриманих даних, застосовано параметричні та непараметричні методи (аналіз за критеріями Уїлкоксона, Краскела-Уоліса, Манна-Уїтні).

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Доведено відсутність прямої дії фотонів світла (довжина хвилі 370, 405, 532 і 635 нм у неперервному та імпульсному режимах, експозиції 5-20 хвилин і потужності 5-50 мВт/см<sup>2</sup>) в системі *in vitro* на цитопатогенну дію вірусів грипу. З іншого боку показано, що фотони світла в системі *in vitro* стимулюють поглинальну здатність і метаболічну активність фагоцитів периферичної крові

донорів та хворих на герпесвірусні інфекції.

Вперше на підставі експериментально-клінічних досліджень доведена безпечність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405, 635 нм у неперервному режимі та перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі.

Досліджено динаміку клінічних і неврологічних синдромів, вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів, фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, рівнів аутоімунних антитіл, циркулюючих імунних комплексів та проведено співставлення у хворих на нейроінфекції при використанні в лікуванні фотонів світла в залежності від технології опромінення і базисного лікування.

Вперше доведена терапевтична ефективність дії фотонів світла в терапії хворих на нейроінфекції за наступними технологіями: екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі; екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі; екстракорпорального опромінення крові перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі.

Встановлені деякі особливості терапевтичної дії фотонів світла різної довжини хвилі з використанням технології екстракорпорального опромінення крові в лікуванні хворих на нейроінфекції. Найкращий терапевтичний ефект технології екстракорпорального опромінення крові був отриманий при використанні довжини хвилі 405 нм.

Вперше встановлено клініко-імунологічну ефективність використання технології опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі у хворих на нейроінфекції. При цьому зазначена технологія не потребує інвазивних втручань, що значно розширює можливості її застосування.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Розроблено та випробувано технологію проведення екстракорпорального опромінення крові фотонами світла в комплексній терапії хворих на нейроінфекції.

Впроваджено способи лікування хворих з ураженнями нервової системи вірусної етіології з використанням екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм та 635 нм у неперервних режимах.

Запропоновано та впроваджено методику лікування хворих на нейроінфекції вірусної етіології затяжного і хронічного перебігу з використанням опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі.

Впроваджено технологію патогенетичної терапії хворих на нейроінфекції, у клінічній картині яких провідними є неврологічні синдроми, з використанням екстракорпорального опромінення крові фотонами світла в фемтосекундному режимі перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм.

Удосконалено патогенетичну терапію хворих на нейроінфекції шляхом використання фотонних технологій в комплексному лікуванні, що дозволяє зменшити тривалість клінічних та неврологічних синдромів, рівень аутоімунних реакцій.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», Української військово-медичної академії.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Автором розроблено основну ідею та концепцію дисертаційного дослідження, обговорено результати досліджень та висновки. Здобувач особисто сформулював мету та завдання дослідження, провів патентно-інформаційний



пошук, в тому числі за електронними базами даних, проаналізував наукову літературу за темою дослідження, обґрунтував основні теоретичні та практичні положення роботи.

Автором самостійно проведені формування груп дослідження, розробка карти спостереження і обстеження 285 хворих на нейроінфекції; обробка результатів, їх логічний та статистичний аналіз. Проведені клінічні дослідження. Здобувач приймав безпосередню участь у експериментальних дослідженнях. Обґрунтовані та сформульовані головні положення, висновки та практичні рекомендації. Оформлені дисертація та автореферат. Усі розділи дисертації написані та оформлені автором особисто.

Автор висловлює щирю подяку за допомогу у виконанні експериментальних досліджень провідному науковому співробітнику відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» к.мед.н., с.н.с. Фільчакову І.В.; завідувачу відділу респіраторних та інших вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» д.мед.н., с.н.с. Міроненко А.П. та д.мед.н. Серединській Н.М. завідувачу відділу фармакології серцево-судинних препаратів ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України». Дисертант дякує директору ТОВ «Біофізика-Україна» к.ф.-м.н. В.О. Каневському та директору ПМВП «Фотоніка Плюс» В.В. Холіну за надане обладнання.

#### **Апробація результатів дисертації.**

Матеріали дисертації повідомлені та обговорені на: Щорічному всеросійському конгресі «Інфекційні хвороби у дітей: діагностика, лікування і профілактика», м. Санкт-Петербург, 2010р.; у матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції в практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», м. Харків, 2011р.; на Ювілейній науково-практичній конференції, присвяченій 115-річчю кафедри інфекційних хвороб Військово-медичної академії імені Кірова С.М. «Інфекційні хвороби: проблеми, досягнення та перспективи», м. Санкт-Петербург, 2011р.; на Другому Конгресі

Євро-Азійського Товариства з Інфекційних Хвороб, м. Астана, Казахстан, 2012р.; на засіданнях Київського міського й обласного товариства інфекціоністів (м. Київ, 2011, 2012р.); на Щорічному всеросійському конгресі «Інфекційні хвороби у дітей: діагностика, лікування і профілактика», м. Санкт-Петербург, 2012р.; у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів «Природно осередкові інфекції», м. Ужгород, 2012р.; у тезах II Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я», м. Київ, 2013р.; у матеріалах науково-практичної конференції присвяченій пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Інфекційні хвороби: невирішені проблеми (діагностика, етіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика)», м. Київ, 2013р.; у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД», м. Алушта, 2013р.; у матеріалах науково-практичної конференції військового клінічного госпіталю, м. Київ, 2013р.; у матеріалах VI з'їзду інфекціоністів республіки Білорусь, м. Вітебськ, 2014р.; на Міжнародному конгресі «Інфузійна терапія в сучасній медицині», Казахстан, 2013р.; у матеріалах Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ, 2014, 2015, 2016р.; у матеріалах Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб»; Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ, 2015р.; у матеріалах Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», м. Київ, 2016р.

**Публікації.** Результати проведених досліджень викладені в 37 наукових працях, в т.ч. - 21 статті, опублікованих у фахових журналах, та збірниках внесених до переліку МОН України, включаючи 6 статей в іноземних журналах, а також у 16 тезах доповідей за матеріалами науково-практичних

конференцій. Отримано 3 патенти, 3 інформаційних листа.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертація викладена на 294 сторінках друкованого тексту, включає: вступ, 7 розділів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел. Робота ілюстрована 79 таблицями, 2 рисунками. Список використаних джерел - 333 найменувань, в тому числі, 205 кирилицею, 128 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Нейроінфекції відносяться до найбільш важкої патології. Останніми роками в світі спостерігається збільшення випадків інфекційних уражень нервової системи у імунокомпетентних пацієнтів [25, 47]. Враховуючи, що інфекційні ураження нервової системи частіше спостерігаються у пацієнтів молодого та середнього віку, дану патологію можна віднести не тільки до медичних, а і до соціальних проблем [60, 142]. Клінічні прояви нейроінфекцій варіюють від легких, субклінічних форм [101, 211] до важких, хронічно рецидивуючих енцефалітів, менінгітів, мієлітів [66, 158] з розвитком поліорганної недостатності [74, 209], вони супроводжуються високою летальністю (до 80 %) [39, 163] та інвалідизацією хворих (до 50 %) [144, 179, 213].

Патогенез нейроінфекційного процесу полісистемний з особливостями, які має кожний тип збудника [11, 98], але загальними патофізіологічними механізмами є: пряма цитопатична дія вірусів на нервові клітини [21, 170], пригнічення імунної відповіді організму [73, 181], індукція аутоімунних реакцій [18, 219], патогенна дія на клітини крові, на фактори згортання крові та на судину стінку [193]. Усі перераховані вище особливості патогенезу нейроінфекцій відображають складність та актуальність проблеми їх лікування [1, 139, 210].

#### **1.1 Принципи та недоліки терапії хворих на нейроінфекції**

У терапії нейроінфекцій вірусної етіології застосовують 4 групи антивірусних препаратів: 1) хіміопрепарати; 2) ІФ; 3) індуктори ІФ; 4) імуномодулятори [20, 59, 104, 197, 205, 262].

Впровадження хімічних протівірусних препаратів дозволило зменшити летальність уражень нервової системи з 80–100% до 50%, а у випадках

комплексної терапії - до 2-5% [69, 73, 147, 160]. За хімічною структурою усі противірусні препарати розподілені на кілька груп: ациклічні аналоги нуклеозидів (а-, вал-, ган-, фам-, пенцикловір), аналоги піримідинових нуклеозидів (йодоксирудин, трифлуоромідин, бривудин, соривудин), ациклічні фосфонати нуклеозидів (цидофовір, адефовір), карбоциклічні аналоги нуклеозидів (лобукавір), аналоги пірофосфату (фоскарнет) [21, 25, 187, 195, 198, 294]. В Україні зареєстровані і дозволені для клінічного застосування тільки ацикловір, валцикловір, ганцикловір і йодоксиуридин у вигляді очних крапель [50, 69].

Мішенню дії АЦ, як й інших противірусних препаратів, є ферменти вірусів, що спричиняє переривання процесу їх розмноження [24, 47, 72, 74, 109]. У літературі наведено дані про можливість проведення тривалої супресивної терапії АЦ (6-12 місяців) у пацієнтів з частими рецидивами або у хворих на тлі імунодефіцитного стану. Але ці дані викликають сумнів, оскільки АЦ має низьку біодоступність (15–20%) за умови орального застосування [20, 53, 180, 251]. Достатньої концентрації АЦ в крові і СМР досягають лише за умови внутрішньовенного введення [206, 237, 281], а тривалі, безсистемні курси застосування препарату, переважно з внутрішньовенним його введенням, можуть призвести до формування резистентних штамів ГВ (від 4,7 % до 25 % випадків) [28, 163, 254, 311].

Деякі дослідники спостерігали розвиток рецидивів після відміни АЦ та інших хімічних противірусних препаратів. Швидке зниження концентрації препарату в крові може викликати реактивацію вірусів у період до 10 днів після відміни препарату [69]. Особливу проблему такі ранні рецидиви становлять для пацієнтів з ураженнями нервової системи, оскільки кожна наступна реактивація вірусів призводить до погіршення стану і наростанню невідворотних морфологічних змін в тканинах головного мозку [73]. Однак, незважаючи на недоліки у фармакокінетиці, АЦ, як і раніше, вважають золотим стандартом противірусної терапії [147, 160, 198].

Валцикловір є L-валініновим ефіро АЦ і має вищу біодоступність (70-80 %), що дозволяє скоротити кратність прийому з 5 до 1-2 разів на добу. Встановлено, що за клінічною ефективністю лікування гострих і профілактики герпесвірусних інфекцій, що рецидивують, даний препарат на 25-40 % переважає АЦ [74]. На цей час це основний хімічний протівірусний препарат, який широко використовується як для лікування під час гострого періоду, так і для проведення пролонгованої супресивної терапії [70, 72]. Але широке застосування даного препарату обмежує його висока вартість та можливість розвитку токсичних гепатитів і нефритів при тривалому застосуванні.

Ганцикловір - ациклічний нуклеозид, синтетичний аналог гуаніну, який також ефективно пригнічує реплікацію герпесвірусів [48, 59]. ГЦ ефективніший проти ЦМВ, у якого відсутній ген тимідинкінази, проте, незважаючи на широкий спектр чутливих до нього вірусів, даний препарат має високу гемо- і гепатотоксичність, що обмежує його застосування [69]. Це зумовлено тим, що ГЦ, на відміну від АЦ, є оптимальним субстратом для клітинної тимідинкінази і фосфорилується нею. Завдяки цьому він включається в пул фосфорильованих нуклеозидів в неінфікованих клітинах. Особливо інтенсивно цей процес здійснюється в клітинах, що швидко діляться, наприклад в клітинах кісткового мозку. З цим пов'язана його гемотоксичність. Експериментальні дослідження показали, що ГЦ може викликати також хромосомні мутації в клітинах ссавців і пригнічувати сперматогенез у чоловіків і репродуктивну функцію у жінок. У зв'язку з цим під час лікування і протягом 90 днів після його закінчення пацієнтам рекомендується користуватися контрацептивними засобами. Препарат також без життєвих показань не рекомендується вводити новонародженим, дітям до двох років, хлопчикам до дев'яти років і вагітним жінкам [20, 25]. Ще до однієї проблеми застосування даного препарату належить розвиток стійкості CMV до ГЦ (до 38 % у хворих з ВІЛ-інфекцією) [74]. Для попередження резистентності рекомендується комбіноване застосування протівірусних препаратів з різним механізмом дії (фоскарнет,

цидофовір, відарабін), але в результаті такої терапії істотно зростає їх токсичність.

Відарабін, фоскарнет, цидофовір, адефовір, трифлюридин, соривудин, бривудин - препарати, не зареєстровані на Україні [224, 315]. За кордоном дана група препаратів застосовується, в основному, тільки у терапії захворювань, викликаних АЦ-резистентними штамми, оскільки ширше призначення обмежує їх висока токсичність [253, 279, 319].

Отже, незважаючи на значні відкриття протівірусної терапії і достатнє розмаїття етіотропних препаратів, лікування герпесвірусних нейроінфекцій з рецидивами є складною проблемою, оскільки монотерапія хімічними протівірусними препаратами не дає стійкого терапевтичного ефекту. На підставі цього і результатів вивчення патогенезу дослідники з різних країн дійшли думки про необхідність комплексного застосування антигерпетичних препаратів і імунобіологічних засобів (інтерферонів, індукторів ІФ, імуномодуляторів і імуноглобулінів) [70, 78, 102].

Імунотерапія та інтерферонотерапія нині є основними напрямками патогенетичного підходу до лікування герпесвірусних нейроінфекцій [74, 149]. В інтерферонотерапії використовують ІФ і їх індуктори.

Серед ІФ у терапії герпесвірусних нейроінфекцій використовуються переважно ІФ, створені генною інженерією, різні субтипи -2-ІФ (Інтрон-А, роферон, бєрофор, егіферон, ферон, реаферон, реальдирон) [19, 28, 161]. Незважаючи на патогенетичну обґрунтованість застосування ІФ, дана терапія не позбавлена побічних ефектів і негативних наслідків системного характеру. Так, за даними деяких авторів [182, 229], небажані ефекти при терапії ІФ спостерігаються приблизно в 90 % випадків. Найчастіше це грипоподібний синдром (75-90 %), цитолітичний криз з підвищенням рівня трансаміназ в 5-20 разів (10-45 %), явища внутрішньопечінкового холестазу (12-15 %), диспепсичні розлади (14-18 %), тромбоцито- і лейкопенії (9-17 %) [154, 196, 212, 223]. ІФ здатні також підсилювати явища астєнічного синдрому, викликати судоми, запаморочення, парестезії, порушувати пізнавальні функції (33 %),

посилювати депресивний синдром аж до суїцидальних спроб [265, 266]. Окрім цього, ІФ не рекомендують призначати пацієнтам з важким ураженням нервової системи і з активними аутоімунними процесами, що обмежує їх застосування у пацієнтів з нейроінфекцією, особливо при хронічному перебігу з рецидивами. Серйозною проблемою інтерферонотерапії є також неоднакова чутливість герпесвірусів до дії ІФ [275, 277]. Високо чутливими є HSV1 і HSV2. Питання про чутливість CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8 до ІФ відкрите, оскільки відсутні чіткі експериментальні дані і підтвердження випадків їх клінічної ефективності [289, 291, 298, 314].

Велике значення в комплексній терапії має застосування індукторів інтерферону та імуномодуляторів [20, 48, 55], оскільки індуктори ендogenous ІФ мають низку переваг перед рекомбінантними ІФ: 1) активні відносно широкого спектру ДНК- і РНК-вірусів; 2) не мають антигенності; 3) не викликають гіперінтерферонемії; 4) індують синтез  $\alpha$ - і  $\gamma$ -ІФ; 5) продукція ІФ контролюється організмом. Індуктори ІФ рекомендовано застосовувати як в гострий період у комплексній терапії з противірусними препаратами, так і у вигляді монотерапії в міжрецидивний період [23, 69].

Група імуномодуляторів, так само, як і індукторів ІФ, достатньо велика. Механізм дії імуномодуляторів у більшості випадків пов'язаний з їх здатністю впливати на активність внутріклітинних АМФ/ЦАМФ [220, 249]. Встановлено також, що ці препарати, беручи участь практично в усіх імунних реакціях, можуть збільшувати утворення антитіл, стимулювати фагоцитоз, підсилювати цитотоксичну активність лімфоцитів, пригнічувати гіперчутливість сповільненого типу, впливати на процеси реалізації імунологічної пам'яті [69, 226, 246, 255]. Крім імуномодуляторної дії, низка препаратів має здатність включати систему інтерферону, що дозволяє розглядати їх і як індуктори ІФ [93, 102]. У терапії нейроінфекцій вірусної етіології найчастіше застосовуються циклоферон, неовір, аміксин, амізон, поліоксидоній, імунофан, ларифан, полудан, галавіт, ербісол [99, 112, 115, 143].



Незважаючи на широке впровадження в практику індукторів ІФ і імуномодуляторів, дотепер ведуться суперечки про доцільність їх застосування для лікування нейроінфекцій вірусної етіології. Так, деякі автори [305, 310, 317] вважають, що механізм дії імуномодуляторів неспецифічний і до кінця не вивчений, не визначені також оптимальні покази за часом застосування і за тривалістю використання імуномодуляторів на різних фазах інфекційного процесу. Отже, дане питання, як і раніше, є недостатньо вивченим і вимагає наукового уточнення.

Особливе місце серед апробованих протигерпетичних засобів посідає протигерпетична вакцина, доцільність призначення якої останнім часом викликає значні суперечки. Під час вивчення механізму дії даної вакцини було встановлено, що вакцинація стимулює клітинну ланку імунітету без істотного впливу на гуморальний імунітет. Показами для вакцинації були часті рецидиви герпесвірусних уражень очей, шкіри, слизових оболонок [24, 39, 69]. За даними авторів, така лікувальна тактика забезпечує виражений імуностимулюючий ефект і дозволяє уникнути ускладнень. Проте, незважаючи на вказану терапевтичну ефективність, у науковому світі, як і у випадку з імуномодуляторною терапією [48], виникли суперечки про доцільність вакцинотерапії. Підставою для цього були недостатні властивості вакцини і можливість розвитку аутоімунної реакції. На думку групи вчених [48], усі досі створені вакцини здатні стимулювати продукцію антитіл, але не здатні стимулювати продукцію й активність найважливіших для імунітету клітин-кілерів. Крім того, опубліковані дані про те, що протигерпетична вакцинотерапія призводить до надстимуляції антитілогенезу, наслідком чого є розвиток у вакцинованих хворих системних аутоімунних хвороб, частіше всього демієлінізаційних захворювань ЦНС [48, 52, 65, 218, 228].

У лікуванні нейроінфекцій вірусної етіології застосовуються також імуноглобуліни людини нормальні, неспецифічні полівалентні і специфічні. Останніми роками перевагу при проведенні пасивної імунізації надають специфічним імуноглобулінам. Цьому сприяла поява на фармакологічному

ринку України серії імунобіологічних препаратів проти HSV, CMV, EBV [93, 99]. Усі імуноглобуліни раціонально використовувати на ранніх етапах для гострих форм та рецидивів герпесвірусних інфекцій, особливо при ураженні ЦНС, або з метою профілактики інфекції. Таке використання імуноглобулінів дає, на думку деяких авторів, виражений клінічний ефект: полегшує перебіг і скорочує тривалість захворювання, запобігає розвитку небажаних побічних ефектів і симптомів [20, 22].

Викладений вище короткий огляд відображає, з одного боку, різноманітність препаратів і достатнє вивчення проблеми фармакотерапії нейроінфекцій вірусної етіології [39, 121, 146, 214], а з іншого - відсутність єдиних схем лікування [52, 150, 230], які б гарантували запобігання повторних рецидивів. У зв'язку з цим вдосконалення схем лікування продовжується [25, 48, 69, 153, 238].

Як було зазначено раніше, нині застосовують комплексні схеми терапії нейроінфекцій вірусної етіології, які включають кілька препаратів з різним механізмом дії. Але у низці випадків навіть комплексна терапія виявляється малоефективною, окрім цього виникають труднощі у фармакологічному поєднанні і в послідовності застосування препаратів.

Але терапія нейроінфекцій - це не тільки боротьба з вірусами і корекція роботи імунної системи, а і лікування уражень нервової системи, які розвинулися та є основною причиною інвалідизації хворих [162].

Важливим синдромом, характерним для нейроінфекцій, є астеничний синдром - найбільш частий і неспецифічний патологічний стан, що визначається послабленням енергетичних можливостей центральної нервової системи, що обумовлює характер і тривалість відновного періоду [76, 88, 108, 110, 117]. Крім того, астеничний синдром значною мірою впливає на включення людини до навчально-трудоваї діяльності після перенесеного захворювання, якість життя, його працездатність та соціалізацію [110]. За даними літератури та нашими спостереженнями, частота його при нейроінфекціях становить 100 %. Астенія частіше виявляє себе зниженням загальної резистентності

організму на фоні звичних фізичних та розумово-емоційних навантажень, супроводжується виснаженням основних інтелектуальних, мнестичних та когнітивних функцій центральної нервової системи і зазвичай не зникає після відпочинку [169]. Для лікування астеничного синдрому на сучасному фармакологічному ринку представлено багато фармакологічних препаратів, останнім часом з'явилися комбіновані препарати, які включають молекули двох і більше діючих речовин. Науково обґрунтовані рекомендації для лікування більшості астеничних станів включають призначення психостимуляторів і ноотропів. Явища синдрому відміни, розвиток залежності та зловживання, ризик виникнення соматичних ускладнень і багато інших небажаних реакцій виникають при терапії групою психотропних препаратів нейрометаболічної дії, у психофармакологічному спектрі яких виявляється психостимулюючий ефект [162].

Одним з найбільш частих неврологічних симптомів при нейроінфекціях є порушення когнітивних функцій. Оскільки когнітивні функції пов'язані з інтегрованою діяльністю головного мозку в цілому, когнітивна недостатність закономірно розвивається при різноманітних вогнищевих та дифузних ураженнях головного мозку [42, 49, 62].

Під когнітивними функціями прийнято розуміти найбільш складні функції головного мозку, з допомогою яких здійснюється процес раціонального пізнання світу. До когнітивних функцій належать: гнозис (сприйняття інформації, здатність розпізнавати інформацію, що надходить від органів чуття, і поєднувати елементарні сенсорні відчуття у цілісні образи); пам'ять (здатність запам'ятовувати, зберігати і багаторазово відтворювати отриману інформацію); інтелект (здатність до аналізу інформації, виявлення подібностей і відмінностей, загального і приватного, головного і другорядного, здатність до абстрагування, вирішення завдань, побудови логічних умовиводів); мова (здатність розуміти звернену мову і висловлювати свої думки словами); праксис (здатність набувати, зберігати та використовувати різноманітні рухові навички, в основі яких лежать завчені і автоматизовані послідовності рухів);

увага (здатність підтримувати оптимальний для розумової діяльності рівень психічної активності) [45, 64, 83, 120]. Виділяють легкі, помірні і тяжкі когнітивні порушення. Серед неврологічних пацієнтів синдром помірних когнітивних порушень зустрічається в 44% випадків [84, 155, 280]. Легкі когнітивні порушення відображаються у скаргах хворого, але не привертають уваги оточуючих; не викликають труднощів у повсякденному житті, навіть у найбільш складних її формах. Популяційні дослідження поширеності легких когнітивних порушень до теперішнього часу не проводилися, однак можна припустити, що їх поширеність не поступається поширеності помірних когнітивних порушень [86, 156, 203].

Вибір терапевтичної тактики визначається тяжкістю когнітивних порушень та їх етіологією. Загальноприйнятого підходу при нейроінфекціях на сьогоднішній день не існує [172, 192, 236, 300]. Очевидно, що патогенетична терапія повинна залежати від основного захворювання і починатися як можна раніше. У вітчизняній неврологічній практиці традиційно прийнято курсове призначення вазоактивних і нейрометаболических препаратів. Використання ацетилхолинергических препаратів у хворих показало суперечливі результати [136, 202, 282].

Рухові розлади є також найбільш частими симптомами нейроінфекцій у вигляді паралічів і парезів різного ступеня вираженості. Паралічі та парези часто поєднуються з іншим неврологічним дефіцитом – порушенням чутливості [6, 74, 90, 114]. За даними літератури, у хворих з нейроінфекціями у більшості випадків спостерігається картина нижнього парапарезу і параплегії, з підвищенням м'язового тону та високими сухожильними рефlekсами, клонусами стоп і колінних чашечок, наявністю патологічних рефлексів. Меншою мірою реєструються паралічі і парези нижніх кінцівок периферичного характеру зі зниженням чи згасанням сухожильних і шкірних рефлексів та зниженням м'язового тону [92, 111, 157]. Розлади чутливості в основному проявляються зміною глибокої та поверхневої чутливості у вигляді гіпестезії,

гіперестезії, парестезії, анестезії, порушень суглобово-м'язового відчуття [25, 39, 89, 116, 221].

Одним з частих неврологічних симптомів при нейроінфекціях є ураження черепно-мозкових нервів. За даними літератури, у хворих з нейроінфекціями симптоми ураження черепних нервів визначають більш ніж у половини хворих [263, 264, 269, 313]. Найчастіше спостерігається ураження ококорухового [75, 151, 233], трійчастого [85, 222], відвідного і лицьового нервів [178, 243, 257, 261], рідше — бульбарної групи нервів [225, 260, 316]. Зустрічаються також ураження зорового нерву, що характеризуються, як правило, гострим одно- або двостороннім зниженням гостроти зору [270, 281, 287, 308, 318]. Вони можуть коливатися від легкого відчуття «туману» перед очима, до одно- або двосторонньої атрофії зорового нерву [66, 148, 190, 242, 250, 256].

Важливим синдромом, характерним для нейроінфекцій, є координаторні порушення. Під координацією рухів розуміють процеси узгодження активності м'язів тіла, спрямовані на успішне виконання рухового завдання. Порушення координації рухів позначають терміном «атаксія». Атаксія - це неузгодженість роботи різних м'язових груп, що призводить до порушення точності, пропорційності, ритмічності, швидкості й амплітуди довільних рухів, а також до порушення здатності підтримувати рівновагу. Порушення координації рухів можуть виникати внаслідок ураження мозочка та його зв'язків, розладів чутливості, асиметрії вестибулярних впливів. Відповідно, розрізняють мозочкову, сенситивну і вестибулярну атаксії [41, 57]. Мозочкові порушення характеризується статико-локомоторною та динамічною атаксією [40, 296]. Статико-локомоторна атаксія проявляється в порушенні стояння і ходьби. Цей вид атаксії пов'язують з переважним порушенням функції хробака мозочка, який відіграє провідну роль у регуляції мускулатури тулуба і підтримці рівноваги тіла. Порушення статичної координації м'язів тіла виявляють за допомогою дослідження симптому Ромберга та оцінки ходьби. Порушується поєднання простих рухів, послідовний ланцюг яких утворює складні рухові акти (асинергія або диссинергія) [41]. Для виявлення іншої форми мозочкової

атаксії (виникає при ураженні в основному півкуль мозочка) - динамічної атаксії, при якій порушується точність і плавність довільних рухів у гомолатеральних кінцівках, користуються такими координаційними тестами: пальце-носова проба; колінно-п'яtkової проба; вказівна проба; проба на адиадохокінез; проба на домірність рухів [40, 57, 60, 109]. Вибір терапевтичної тактики визначається тяжкістю пацієнта і координаторних порушень та етіологією уражень нервової системи. Загальноприйнятого підходу при нейроінфекціях на сьогоднішній день не існує [57, 109, 258]. Очевидно, що патогенетична терапія повинна залежати від основного захворювання і починатися як можна раніше. У вітчизняній неврологічній практиці традиційно прийнято курсове призначення вазоактивних і нейрометаболічних препаратів [73, 118, 252]. Але бажаного ефекту досягнути не вдається.

Синдром вегетативної дисфункції, за даними літератури, зустрічається при нейроінфекціях у 55,0 % - 90,0 % випадків [17, 47, 108, 235, 278]. Для синдрому вегетативної дисфункції характерними є коливання артеріального тиску і пульсу [295], неприємні відчуття в ділянці серця за відсутності на ЕКГ ознак патології [248], дистальна гіпотермія і акроціаноз, гіпергідроз, зміни забарвлення шкірних покривів, метеозалежність, іноді відчуття «нестачі повітря», зниження або підвищення апетиту, шлунково-кишкові розлади, загальна слабкість, що наростає навіть після незначних фізичних і емоційних навантажень, різні парестезії, головний біль, запаморочення, порушення сну [27, 168, 244, 268]. В основі патології вегетативної нервової системи лежать як функціональні [73, 234], так і органічні порушення різних вегетативних структур [158], які є регулятором внутрішньої діяльності організму, що забезпечують відносну стабільність внутрішнього середовища [25, 241, 247, 271].

Разом з симптомами ураження центральної і периферичної нервової системи у хворих на нейроінфекції спостерігаються ознаки залучення до патологічного процесу внутрішніх органів [24, 93, 216, 322], які характерні для інфекційного процесу [112, 303, 328], але потребують корекції терапії [47, 69].

Аналіз літературних джерел свідчить, що найбільш частими синдромами порушення стану органів і систем є гемодинамічні порушення [245], дисфункція шлунково-кишкового тракту [198], збільшення печінки і селезінки [72], лімфаденопатія [267], лихоманка [240, 307].

Для вибору адекватної терапії при нейроінфекціях ефективним вбачаємо індивідуальний [59, 120, 286], патогенетично і фізіологічно обґрунтований добір фармакологічних засобів [57, 91, 292, 301]. Нині традиційна терапія включає противірусні [65, 73], імуномодуючі [77, 136, 299], ноотропні [109, 273, 327], нейропротективні [70, 160], вазоактивні [293, 304], реопозитивные препарати [283], антиоксиданти [302], вітаміни [276]. При цьому сучасні стандарти фармакотерапії у більшості пацієнтів не дозволяють досягти належного лікувального ефекту [103, 297, 306].

## **1.2 Механізми терапевтичної дії лазерного опромінення на організм людини на молекулярно-клітинному, тканинному, системно-органному рівнях**

На даний час у більшості країн світу спостерігаємо інтенсивне впровадження лазерного опромінення в біологічних дослідженнях і практичній медицині. Унікальні властивості лазерного променя відкрили широкі можливості його застосування в різних областях: хірургії, терапії та діагностиці. Клінічні спостереження показали ефективність лазера ультрафіолетового, видимого та інфрачервоного для місцевого застосування на патологічний осередок і для впливу на весь організм [2, 7, 14].

В Україні лазери застосовують в біології і медицині вже більше як 30 років. За останні 15 років механізми дії багато в чому розкрито та уточнено. Вплив низькоінтенсивних лазерів спричиняє швидке стихання гострих запальних явищ, стимулює репаративні (відновні) процеси, покращує мікроциркуляцію тканин, нормалізує загальний імунітет, підвищує

резистентність (стійкість) організму. Доведено, що низькоінтенсивне лазерне опромінення має виражену терапевтичну дію [13].

Лазер або оптичний квантовий генератор - це технічний пристрій, що випускає світло у вузькому спектральному діапазоні у вигляді спрямованого, сфокусованого, високо когерентного, монохроматичного, поляризованого пучка електромагнітних хвиль, що дозволяє створити велику концентрацію енергії в потрібному місці. Залежно від характеру взаємодії лазерного світла з біологічними тканинами розрізняють три види фітобіологічних ефектів.

1. Фотодеструктивний вплив, при якому теплової, гідродинамічний, фотохімічний ефекти світла викликають деструкцію тканин. Цей вид взаємодії лазерного використовує лазерної хірургії.

2. Фотофізична і фотохімічна дія, при яких поглинене біотканинами світло збуджує в них атоми і молекули, викликає фотохімічні та фотофізичні реакції. На цьому виді взаємодії ґрунтується застосування лазерного випромінювання як терапевтичного.

3. Урівноважений вплив, коли біосубстанція не змінює своїх властивостей у процесі взаємодії зі світлом. Це такі ефекти, як розсіювання, відбиття і проникнення. Цей вид використовують для діагностики (наприклад, лазерна спектроскопія). Фітобіологічні ефекти залежать від параметрів лазерного опромінення: довжини хвилі, інтенсивності потоку світлової енергії, часу впливу на біотканини [58, 68, 82, 106, 122].

У лазеротерапії застосовують світлові потоки низької інтенсивності, не більше від 100 мВт/кв. см, що можна порівняти з інтенсивністю випромінювання Сонця на поверхні Землі в ясний день [123].

Фітобіологічні процеси досить різноманітні і специфічні. Їх налічують кілька десятків. У їх основі лежать фотофізичні і фотохімічні реакції, що виникають в організмі під дією світла [124].

Для максимально ефективного та безпечного застосування лазерної терапії необхідно знати у всіх деталях і подробицях механізми біологічної (терапевтичної) дії низькоінтенсивного лазерного світла, теоретичну основу,



яка закладена в методиках лікування. Тільки глибокі знання механізму біологічної дії (БД) НІЛО, особливо його первинної ланки, дозволяють робити прогнози щодо оптимізації параметрів методики та їх корекції, а вивчення вторинних процесів необхідно для ефективного контролю результатів лікування [125].

За визначенням, лазерна терапія – метод фізіотерапії, заснований на ініціюванні за допомогою впливу НІЛО відповідних фізіологічних реакцій організму людини, спрямованих на відновлення порушень на всіх рівнях регулювання. Тобто саме по собі лазерне світло не є терапевтичним агентом, а ніби усуває перешкоди на шляху саморегулювання, саногенезу. Нічого нового, з точки зору біохімії і фізіології людини, не відбувається, окрім подолання бар'єрів, що перешкоджають організму самостійно, за рахунок активації власних резервів впоратися з виниклими порушеннями [126].

Біологічну дію НІЛО розглядають, як правило, у вигляді послідовного ланцюжка тривалих у часі процесів, починаючи з живої клітини і закінчуючи «терапевтичним» ефектом, коли йдеться вже про конкретний практичний результат клінічного застосування. Взаємодія лазерного світла з біологічною системою відбувається у два основних етапи: первинний механізм, що полягає у безпосередньому поглинанні світлової енергії, і вторинні механізми, за яких, значною мірою вже після закінчення опромінення, розвивається каскад вторинних відповідних реакцій, котрі є, власне, основним «лікувальним фактором» [128].

Лазерне опромінення дозволяє усвідомлено і контрольовано викликати ефективний відгук потрібної сили і спрямованості практично всіх систем, що підтримують гомеостаз, що в результаті зумовлює найкращий лікувальний результат. Світло лазера має максимальну ступінь монохроматичності і поляризованості, що дозволяє найкращим способом контролювати, доставляти і розподіляти енергію в потрібному місці, забезпечуючи при цьому необхідну селективність і ефективність впливу. Це і гарантує максимальний і стабільний терапевтичний результат [127].

Лазерне світло у терапії – це зовнішній регулятор клітинної біохімічної активності і фізіологічних функцій організму в цілому. Взаємодія НІЛО з біологічними об'єктами відбувається у вигляді багатоступінчастого процесу, що розвивається після первинного акту поглинання енергії фотона. Зазвичай виділяють два незалежних етапи зі своїми механізмами: первинний процес і вторинні реакції. Оскільки при вивченні терапевтичних ефектів лазерного впливу також розглядається післядія, клінічні аспекти, то у медичній літературі найчастіше їх також враховують:

1) первинні процеси (зміна стану електронних рівнів молекул живої речовини, стереохімічна перебудова молекул, локальні термодинамічні зрушення, виникнення підвищеної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у цитозолі);

2) вторинні ефекти (поширення хвиль підвищеної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у клітині і між клітин, стимуляція (або пригнічення)  $\text{Ca}^{2+}$ -залежних біопроцесів на клітинному рівні, зміна функціонального стану як окремих систем біологічної клітини, так і організму в цілому);

3) ефекти післядії (утворення продуктів тканинного обміну, відгук систем імунного, нейрогуморального, ендокринного регулювання тощо).

Усе це і визначає широкий спектр відповідних реакцій організму на лазерний вплив, починаючи від первинного акту поглинання енергії фотона і закінчуючи реакцією різних регулюючих систем організму (рис. 1) [127, 128, 129].

Вивчення вторинних ефектів триває, багато що ще належить зрозуміти, у першу чергу з точки зору оптимізації параметрів терапевтичних методик, але саме після практично загального визнання моделі термодинамічного запуску  $\text{Ca}^{2+}$ -залежних процесів як первинного механізму БД НІЛО, лазерна терапія отримала потужний імпульс для розвитку. З'явилася можливість обґрунтування і розробки нових, вискоелективних методик на базі сучасних апаратів, що дозволяють забезпечувати найбільш оптимальні характеристики впливу, в яких використовуються тільки лазери з параметрами, необхідними саме для цілей і задач лазерної терапії.

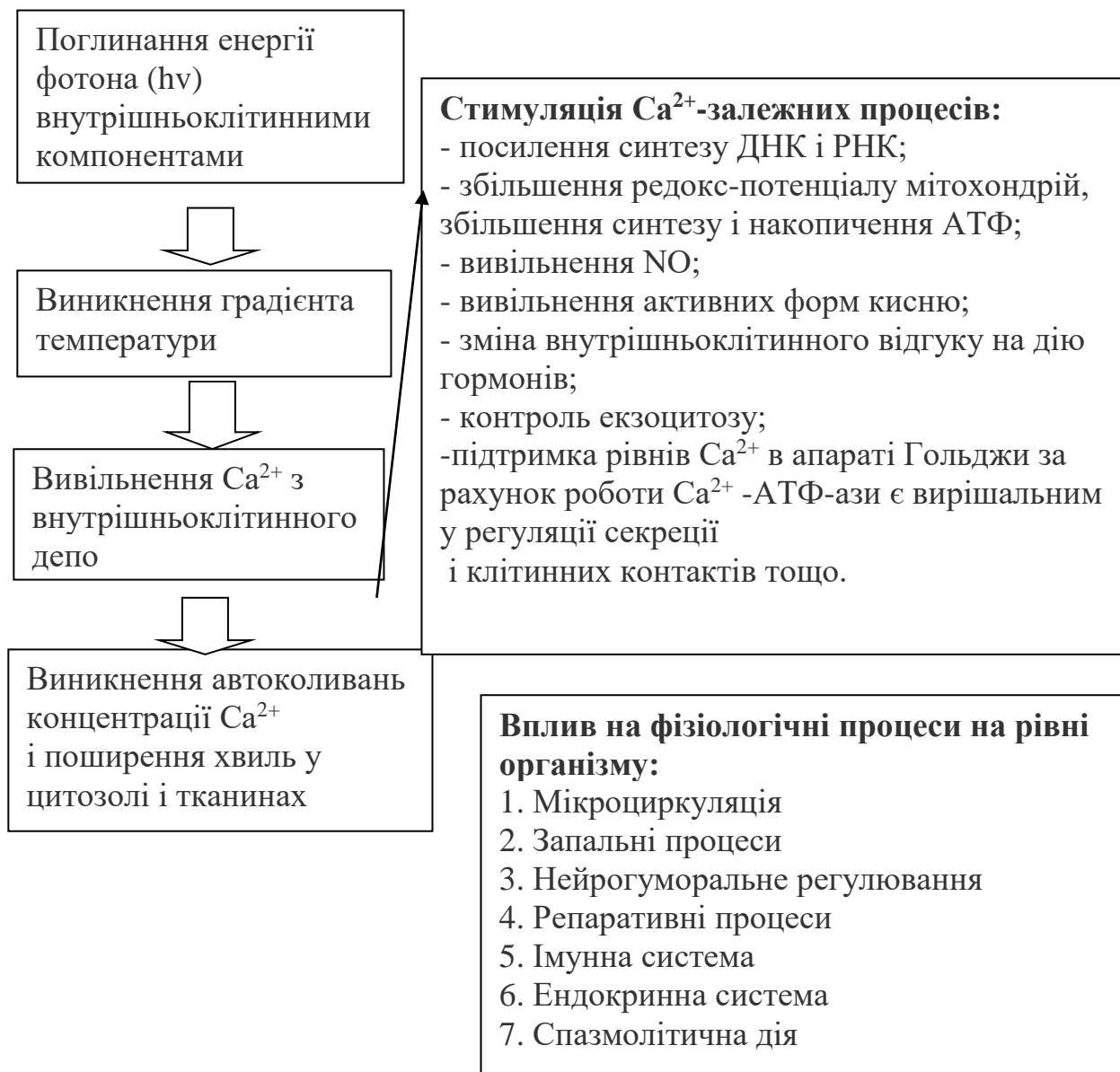


Рис. 1. Послідовність розвитку біологічних ефектів після дії НІЛО (механізми біологічної і терапевтичної дії НІЛО)

На рис. 1 представлена практично вся послідовність процесів, починаючи з первинного акту поглинання фотона і закінчуючи подальшою реакцією різних систем організму [126, 128, 129].

Факти та експериментальні дані переконливо доводять, що подібні ефекти можуть бути викликані тільки термодинамічними зрушеннями при

поглинанні лазерного (когерентного, монохроматичного і поляризованого) світла внутрішньоклітинними компонентами. Теоретичні оцінки показують, що в процесі освітлення навіть з малою енергетичною щільністю в місцях поглинання можливе виникнення температурного градієнту в десятки градусів. Хоча час релаксації макромолекули невеликий (10-12-10-13 с), цього цілком достатньо для досить значних термодинамічних зрушень як у групі хромофорів безпосередньо, так і навколо них, що веде до істотних змін властивостей молекул і є пусковим моментом індукованої лазерним світлом реакції біологічної системи. Привертає увагу те, що в якості акцептора може виступати будь-якій внутрішньоклітинний компонент, що має смугу поглинання для даної довжини хвилі, оскільки кальцієвими депо заповнена практично вся клітина [126, 133].

Наслідком лазеріндукованої «поведінки» макромолекул, що входять до складу внутрішньоклітинних депо кальцію, або у близьких до них областях ділянках, є вихід і збільшення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у цитозолі, що відбувається у вигляді поширюються хвиль з напівперіодом 100 с [177, 185]. Збільшення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у цитозолі є саме первинним, базовим, універсальним механізмом (після поглинання фотонів, звичайно), запускає вторинні лазеріндуковані процеси, а також усі фізіологічні зміни, що відбуваються внаслідок цього на самих різних рівнях [188, 272, 312].

Що ж відбувається після того, як хвилі підвищеної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  починають поширюватися під впливом НІЛВ у цитозолі мітохондрій і клітини в цілому, а також у різних органах і тканинах? Цей надзвичайно універсальний за своєю природою, вже вторинний процес, викликає найрізноманітніші біохімічні і фізіологічні реакції в організмі. Вторинні ефекти являють собою цілий комплекс адаптаційних і компенсаторних реакцій у тканинах, органах та цілісному живому організмі, спрямованих на його відновлення, що виникають в результаті лазеріндукованих змін початково на клітинному рівні:

- 1) посилення метаболізму клітин та підвищення їх функціонального стану;

- 2) активація проліферації, синтезу і вивільнення факторів росту;
- 3) придушення надлишкової проліферативної активності (іноді);
- 4) нормалізація репаративних процесів;
- 5) протизапальна дія;
- 6) поліпшення мікро- і макрогемодинаміки;
- 7) підвищення рівня трофічного забезпечення тканин;
- 8) аналгезія;
- 9) імуномодуюча дія;
- 10) підвищення функціонального стану різних органів і систем через рефлекторні механізми регулювання.

Вивчаючи первинний процес і його закономірності, можна багато що сказати про його вплив на подальші відповідні реакції організму і отримати можливість прогнозувати результати впливу при зміні параметрів вихідної методики, що вкрай важливо для підвищення ефективності лазерної терапії [126, 129, 320].

Розглянемо деякі вже відомі закономірності, що реалізуються на різних рівнях організації живого, що відбуваються в результаті впливу НІЛО.

1. Активізація метаболізму клітин та підвищення їх функціональної активності відбувається, у першу чергу, внаслідок  $\text{Ca}^{2+}$ -залежного підвищення редокс-потенціалу мітохондрій, їх функціональної активності та синтезу АТФ [324, 326]. Вільний кальцій поступає з ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР), причому між мітохондріями та ЕПР виникає автоколивальний процес хвилеподібної зміни концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  [325].

2. Стимуляція репаративних процесів залежить від  $\text{Ca}^{2+}$  на різних рівнях. Крім активізації роботи мітохондрій при підвищенні концентрації вільного внутрішньоклітинного кальцію активуються протеїнкінази, які беруть участь в утворенні мРНК [127]. Також іони кальцію є алостерічними інгібіторами мембранозв'язаної тиоредоксинредуктази - ферменту, який контролює процес синтезу пуринових динуклеотидів у період активного синтезу ДНК і поділу клітин [128]. У фізіології ранового процесу активно бере участь

основний фактор росту фібробластів (bFGF), синтез якого і активність залежать від концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  [126, 330].

3. Протизапальну дію НІЛО і його вплив на мікроциркуляцію обумовлено, зокрема,  $\text{Ca}^{2+}$ -залежним вивільненням медіаторів запалення, таких як цитокіни [331], або також  $\text{Ca}^{2+}$ -залежним виділенням клітинами ендотелію оксиду азоту - попередника фактору розслаблення стінок кровоносних судин (EDRF) [126, 128]. Тільки це не первинні ланки та механізми БД НІЛО, як вважають ряд авторів [80, 128], а наслідок підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію.

4. Відомо, що екзоцитоз і ендоцитоз –  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні процеси [129, 330]. Оскільки процес вивільнення нейромедіаторів з синаптичних везикул контролюють іони кальцію (Нобелівська премія 2013 р. з фізіології і медицини «За дослідження механізмів, що регулюють везикулярний транспорт» [87]), то управління цим процесом можливо і лазерним світлом [125]. Прямий вплив НІЛО на нейрогуморальну регуляцію і механізми везикулярного перенесення біологічно активних речовин дозволяють пояснити багато дуже важливих клінічних ефекти лазерного впливу. Крім того, відомо, що іони кальцію є внутрішньоклітинними посередниками дії низки гормонів, у першу чергу медіаторів ЦНС і ВНС [94], що також передбачає участь лазеріндукованих процесів нейрогуморальної регуляції і використовується у відповідних методиках ЛТ.

5. Активізація НІЛО транскітозу пояснює, зокрема, процес черезшкірного проникнення молекул при лазерофорезі, дозволяючи оптимізувати параметри давно відомої методики, підвищити її ефективність. Винятково перспективна технологія лазерофорезу після усвідомлення механізмів її реалізації вийшла на якісно новий рівень і знаходить все більш широке застосування як у медицині, так і в косметології [95, 97, 126].

6. Взаємодія нейроендокриної та імунної систем вивчена недостатньо, але цілком вірогідно встановлено, що цитокіни, зокрема ІЛ-1 і ІЛ-6, діють в обох напрямках, граючи роль модуляторів взаємодії обох систем [95, 129]. Таким

чином, НІЛО може впливати на роботу імунної системи як безпосередньо, через імунокомпетентні клітини (що доведено в численних експериментах *in vitro* та *in vivo*), так і опосередковано – через нейроендокринну регуляцію.

7. До числа ранніх пускових моментів бласттрансформації лімфоцитів відноситься короткочасне підвищення концентрації вільного внутрішньоклітинного кальцію, який активує протеїнкіназу, що бере участь в утворенні мРНК в Т-лімфоцитах [126, 325], що, в свою чергу, є ключовим моментом лазерної стимуляції Т-лімфоцитів [128, 331]. Вплив НІЛО на клітини фібробластів *in vitro* призводить також до підвищеної генерації внутрішньоклітинного ендогенного гамма-інтерферону [95, 330]. Наявні наукові дані дозволяють стверджувати, що цей вплив виявляється опосередковано і саме через  $Ca^{2+}$ -процеси. На здібності імпульсного ІЧ НІЛО підвищувати активність імунокомпетентних клітин при дії на тимус, лімфатичні вузли і селезінку [126] базуються відомі методики впливу на проєкції імунокомпетентних органів.

Таким чином, в біологічних (терапевтичних) ефектах НІЛО в якості первинного діючого фактору виступає термодинамічний зсув (виникнення локального градієнта температури), що приводить до вивільнення  $Ca^{2+}$  із внутрішньоклітинних депо з подальшою активацією  $Ca^{2+}$ -залежних біохімічних і фізіологічних процесів. Причому спрямованість відповідних реакцій може бути неоднаковою, що визначається локалізацією впливу, а також вихідним станом організму (клітини).

Дія низькоінтенсивного лазерного опромінення на біологічні об'єкти неспецифічна і, як наслідок цього, максимально універсальна. Саме лазерне світло не є терапевтичним агентом і нічого не лікує, а лише ініціює відповідну реакцію організму. Викликані лазерним світлом біоефекти, при всьому своєму розмаїтті зрозумілі з точки зору електромагнітної взаємодії, є лише наслідком індукованої НІЛО самономалізації фізіологічних процесів. Механізми фотобіорегуляції різною мірою існують у всіх живих клітинах, що утворилися в процесі еволюції під впливом сонячного світла, і НІЛО слід сприймати як

найтонший інструмент потенційно майже безмежного впливу на біологічні процеси. Є один первинний механізм БД НІЛО і безліч вторинних процесів, ланцюжків відповідних реакцій організму.

### **1.3 Сучасні можливості лазеротерапії нейроінфекцій**

Нейроінфекції різного генезу, зокрема вірусного, дуже поширені. При цьому залишається досить високою летальність і значний відсоток ускладнень з боку практично всіх органів і систем, що призводить до зниження працездатності та до інвалідизації хворих.

Вказані стани вимагають удосконалення терапії нейроінфекцій, що в більшості випадків здійснюється за рахунок збільшення споживання лікарських засобів специфічної дії. Це супроводжується почастищенням алергічних реакцій та рефрактерності до медикаментів. Формування резистентності збудників до противірусних препаратів вимагає пошуку немедикаментозних методів лікування нейроінфекцій з корекцією вірус-індукованих патофізіологічних та імунологічних порушень.

Усе це обумовлює зростаючий інтерес лікарів до неспецифічних методів лікування, які забезпечують необхідний результат опосередковано, через підвищення резистентності організму [20, 99].

Досі актуальними залишаються слова відомого вченого Ганса Сельє про те, що спонукало його до пошуку нових способів лікування: «Я не міг зрозуміти, чому лікарі з незапам'ятних часів концентрували свої зусилля на розпізнавання окремих нозологічних форм і пошуках специфічних ліків, придатних для лікування лише цих окремих хвороб, не приділяючи жодної уваги «синдрому становлення хвороби... Адже якщо важливо знайти засоби, що допомагають при тому чи іншому захворюванні, то набагато важливіше вивчити механізм виникнення хвороби і знайти засоби лікування того «загального синдрому хвороби», який, мабуть, більш суттєвий, ніж все специфічне в ній!» [126].



Тому одним з перспективних варіантів лікування є використання фотонів світла, які діють як на віруси, так і на організм людини в цілому.

Опромінення фотонами світла все ширше застосовується у різних сферах медицини завдяки численным експериментально-клінічним даним, що свідчить про високу терапевтичну ефективність когерентного електромагнітного опромінення оптичного діапазону [2, 29, 38, 43, 106, 239]. Про відсутність ускладнень і побічних ефектів при дії НІЛО відомо ще з початку 70-х років минулого століття [14, 30, 58, 63, 82]. Цілющі властивості сонячного світла були відомі людству з давнини [7, 122, 159, 207]. Численні згадки про використання променів Сонця в лікувальних цілях можна знайти у Геродота, Гіппократа, Галена, Авіценни та інших [44, 87, 125, 134, 171].

Лазери без перебільшення справили переворот в багатьох галузях науки і техніки, зокрема у медицині [26, 33, 119, 131, 135, 140, 164]. Можна зробити однозначний висновок про формування у наш час якісно нового етапу розвитку світлотерапії [46, 107, 165, 329]. Лазерна терапія актуальна нині як ніколи, оскільки деякі з відомих методів лікування якщо не вичерпали себе, то стали суворо обмеженими у застосуванні з об'єктивних причин [81, 95, 131, 189, 285, 321]. Лазерне опромінення дозволяє усвідомлено і контрольовано викликати ефективний відгук потрібної сили і спрямованості практично усіх систем, що підтримують гомеостаз, що в результаті зумовлює найкращий лікувальний результат [13, 16, 32, 79].

Усе це і визначає широкий спектр відповідних реакцій організму на лазерний вплив, починаючи від первинного акту поглинання енергії фотона і закінчуючи реакцією різних регулюючих систем організму [26, 81, 135, 329].

Універсальність біологічної дії НІЛО в цілому, і методу ВЛОК безпосередньо, обумовлена впливом на нижчі (субклітинний і клітинний) рівні регулювання і підтримки гомеостазу, а при виникаючих порушеннях цих механізмів, є справжньою причиною багатьох захворювань, вплив НІЛО коригує і стратегію адаптації (фізіологічних реакцій) більш високого рівня організації живого. Наприклад, поліпшення під дією НІЛО киснево-

транспортної функції еритроцитів і реологічних властивостей крові забезпечує, у свою чергу, поліпшення трофічного забезпечення та мікроциркуляції практично в усіх органах і тканинах [33, 35]. А вже залежно від конкретної локалізації патологічного вогнища ми говоримо про ту чи іншу сферу медицини, в якій отримано позитивний ефект від застосування ВЛОК [32, 34].

Основними механізмами лікувальних факторів ВЛОК є: корекція клітинного і гуморального імунітету; підвищення фагоцитарної активності макрофагів; посилення бактерицидної активності сироватки крові і системи комплементу; зниження рівня С-реактивного білку, рівня середніх молекул і токсичності плазми; зростання у сироватці крові вмісту імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, а також зміна рівня циркулюючих імунних комплексів; збільшення кількості лімфоцитів і зміна їх функціональної активності; збільшення здатності Т-лімфоцитів до розеткоутворення і ДНК – синтетичної активності лімфоцитів, стабілізація співвідношення субпопуляції Т-хелперів/Т-супресорів; підвищення неспецифічної резистентності організму; покращення реологічних властивостей крові і мікроциркуляції; регулювання гемостатичного потенціалу крові; судинорозширювальна дія; протизапальна дія; аналгезуюча дія; нормалізація іонного складу крові; підвищення киснево-транспортної функції крові, а також зменшення парціального напруги вуглекислого газу; збільшення артеріовенозної кисневої різниці, що є ознакою нормалізації тканинного метаболізму; нормалізація протеолітичної активності крові; підвищення антиоксидантної активності крові; нормалізація процесів ПОЛ в мембранах клітин; стимуляція еритропоезу; стимуляція внутрішньоклітинних систем репарації ДНК при радіаційних ураженнях; нормалізація обмінних процесів (білкового, ліпідного, вуглеводного, внутрішньоклітинного енергетичного балансу); нормалізація і стимуляції регенераторних процесів [32, 35, 126, 128, 330].

Для забезпечення максимально високого ефекту від ВЛОК необхідно враховувати три основних параметри: довжина хвилі випромінювання, потужність і час впливу. До недавнього часу варіації параметрів у переважній

більшості методичних рекомендацій були в межах 1-2 мВт за потужністю, і 10-20 хвилин. І все лише для однієї довжини хвилі лазерного випромінювання - 630 нм. Дійсно, такі параметри найбільш ефективні для переважної кількості захворювань, що і показали численні дослідження. Однак при деяких патологічних станах ці дози (назвемо їх стимулюючими) виявилися не зовсім такими, які необхідні для забезпечення найкращих результатів лікування. Пошук оптимальних доз привів до усвідомлення необхідності значного збільшення як потужності, так і часу впливу [34, 126, 129, 325].

З наявних даних численних незалежних досліджень цілком очевидно випливає зв'язок між зміною дози впливу зі ступенем поглинання компонентами крові та іншими тканинами НІЛО, а також довжиною хвилі. Наприклад, для довжини хвилі лазерного опромінення 635 нм оптимальний час стимуляції синтезу ДНК в лімфоцитах становить 1 хв, а для ультрафіолетової (УФ) ділянки найбільш оптимальним є час 5 хв, тоді як при дії протягом 15-20 хв починають розвиватися деструктивні процеси [95]. Для УФ (337 нм) та синього (441 нм) областях спектру оптимальний час (визначається по максимуму каталазного індексу еритроцитів) становить – 3-5 хв при значно меншій потужності, ніж для довжини хвилі 630 нм [5, 14]. При впливі протягом цього часу запобігається трансформація еритроцитів з дискоїдної форми в стоматоцитну [5, 126]. Близькі параметри лазерного опромінення в зеленій (530 нм) області спектра [5, 14, 126, 129]. Ці дослідження показують, що ефективна доза безпосередньо пов'язана з довжиною хвилі, отже, і ступеню поглинання.

Таким чином, для кожної довжини хвилі опромінення існують свої, суто біофізичні і «фізіологічні» особливості взаємодії НІЛО з кров'ю. Справа в тому, що ультрафіолетове опромінення в діапазоні 310 - 400 нм краще поглинається лімфоцитами, і як показали дослідження, саме для цього спектру спостерігається максимум стимуляції синтезу ДНК і поділ клітин [126]. На довжині хвилі 635 нм посилюється окислювальна активність пірідиннуклеотидів, що беруть участь в мітохондріальному ланцюгу

перенесення електронів [124, 126]. Еритроцити, як відомо, не мають ні ядер, ні мітохондрій, і найкращий ефект для цих клітин досягається при поглинанні ними НІЛО з довжиною хвилі 532 нм і 635 нм, для яких є максимуми поглинання гемоглобіну. При впливі ЛО даного спектрального діапазону, ми вправі очікувати більшою мірою зміну киснево-транспортної функції та деформованості мембран еритроцитів, а також поліпшення реологічних властивостей крові в цілому. Із викладеного вище випливає, що при опроміненні крові в ультрафіолетовій області (365 нм) ми вправі очікувати великих зрушень в імунному відгуку, а для довжини хвилі 635 нм - змін в реології і трофічному забезпеченні тканин.

Наведемо приклади деяких досліджень та практичних рекомендацій щодо використання методики ВЛОК різних довжин хвиль і потужностей ЛО.

Л.Я. Лівшиць зі співавторами (2001) показали можливість досить ефективного купування вертеброгенного поперекового болю за рахунок включення до лікувального комплексу методу лазерного опромінення крові в ультрафіолетовій області спектра. Пацієнти вказували на значне зменшення болю вже до кінця сеансу ВЛОК при збереженні ефекту в найближчі години і закріпленні його при наступних процедурах (всього 7-10). Запропонована терапія привела в середньому до зниження інтенсивності болю на 52 % [126].

Е.Н. Миколаївський із співавторами (2006) застосували при лікуванні інфекційного ендокардиту внутрішньовенне лазерне з довжиною хвилі 630 нм (ВЛОК) та ультрафіолетове опромінення крові (УФОК), виявивши певні особливості кожного типу впливу. Застосування ВЛОК показано за наявності у хворих синдрому імунодефіциту, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові 1-2 стадії, серцевої недостатності II–III ступенів [124, 126].

До комплексної терапії хворих на ревматоїдний артрит з анемією аутоімунного генезу доцільно включати УФО крові у зв'язку з можливістю погіршення клініко-лабораторних проявів анемії при застосуванні імуносупресивної терапії [137, 166, 184].

На великому експериментальному матеріалі доведено імуномодельючій

та імунокоригуючий ефекти внутрішньовенної лазерної терапії у тварин з хребтно-спинномозковою травмою комбінацією двох довжин хвиль 0,63 і 0,83 мкм [184]. Залежно від стадії перебігу ранового процесу та класифікації пролежнів, використовувалася різна довжина хвилі. На стадії інфільтрації м'яких тканин з вираженим гнійним виділенням застосовувалося інфрачервоне опромінення з довжиною хвилі 830 нм (від 12 до 1 сеансів). Після купування запального процесу в м'яких тканинах і при поверхневих, епітелізованих пролежнях без гнійного відокремлювання з млявими грануляціями, використовувалося ЛО з довжиною хвилі 635 нм. Застосування методики сприяло загоєнню поверхневих і глибоких пролежнів відповідно у 57 і 30 % випадків.

У комплексному лікуванні хворих з вертеброгенним поперековим болем доцільно використовувати як внутрішньовенне лазерне (0,63 мкм) опромінення, так і УФО крові (екстракорпорально). Обидва види впливу приблизно однаково сприяють досягненню більш вираженого і швидкого терміни анталгічного ефекту. За наявності вираженого, важкокерованого больового синдрому найбільш ефективним виявився почерговий, через день вплив ВЛОК і УФОК [126].

Застосування ВЛОК і УФОК до хворих з середньоважкою і важкою формами вірусного гепатиту В має купуючу дію на інтоксикаційний і холестатичний синдроми, а також сприяє зменшенню вираженого цитолітичного синдрому. Застосування зазначених методів показано в першу чергу хворим з супутньою патологією, головним чином, з бактеріальними ускладненнями. Зазначають більш високу ефективність ВЛОК порівняно з УФОК, що обумовлено, на думку дослідників, більш досконалою методикою проведення (внутрішньовенно) і перевагами ЛО порівняно з некогерентними джерелами [80].

На думку Л.С. Свекло (1997), поєднане та/або комбіноване застосування методів ВЛОК з різною довжиною хвилі є пріоритетним у 82 % випадків невідкладних станів при своєчасному включенні їх до комплексу лікувальних

заходів. Найкращий детоксикаційний ефект досягається при сумісному і комбінованому впливі (включаючи плазмаферез і гемосорбцію) [126].

Сучасні лазерні апарати дозволяють здійснювати вплив «чистим кольором» завдяки практично повній відсутності інших компонентів в їх опроміненні. Вплив, таким чином, здійснюється вибірково, залежно від заданої довжини хвилі (кольору) [123, 126].

Червоний колір активує печінку, стимулює сенсорні нерви, збуджує ліквор і центральну нервову систему. Енергія червоного кольору стимулює кістково-м'язову систему, підвищує внутрішні ресурси організму, життєвий тонус. Чинить стимулюючу дію на імунітет, кістковий мозок, теплоутворення, сексуальну активність; регулює діяльність печінки і нирок; сприяє підвищенню м'язового тону. Червоне світло активізує органи кровообігу, підвищує знижений кров'яний тиск; усуває застійні явища в органах; посилює терапевтичні ефекти при традиційному лікуванні скарлатини. Нормалізуються процеси на молекулярному рівні, стимулюється метаболізм. Червоне світло ефективно використовується при хворобах, що виникають на тлі загального фізичного виснаження і слабкості. Допомагає при далекозорості. Лікувальний ефект спостерігається у вогнищі патології, хоча вплив може здійснюватися і у віддаленій від джерела зоні. Має місце і системний ефект. Червоний колір адекватно діє на організм через рефлексогенні зони стопи. Він використовується при хронічних захворюваннях внутрішніх органів, шкіри і центральної нервової системи, для лікування дисменореї, для стимуляції імунітету. Червоний колір зміцнює пам'ять, надає бадьорості та енергії, збільшує силу м'язів. Високий лікувальний ефект застосування червоного кольору виявлено при млявих паралічах, спазмах м'язів очного яблука. Показаний червоний колір і для лікування анемії, кишкових та шлункових захворювань, селезінки, для зміцнення зору, покращення кольору шкіри [123, 126].

Жовтий колір релаксує шлунково-кишковий тракт, апарат зору і нервову систему, стимулює інтелектуальні здібності людини; чинить очищувальну дію

на органи травлення, печінку, селезінку і шкіру; стимулює лімфатичну систему; сприяє виділенню жовчі; відновлює запаси мінеральних речовин, знижує кислотність в організмі, помірно знижує підвищений артеріальний тиск. При впливі жовтим кольором збільшується м'язова активність (на третину порівняно з звичайним світлом). Цей колір – антипод негативних почуттів [123, 126].

Зелений колір – прекрасний засіб для відновлення і регенерації м'язів, кісток, тканин всього організму. Його вплив стабілізує емоції; виявляє антисептичні та протимікробні властивості; зміцнює м'язи та інші тканини (зокрема, сполучну); стимулює гіпофіз; ефективний при хронічних захворюваннях. Зелений колір нормалізує діяльність серцево-судинної системи, знімає сильне серцебиття, лікує аритмію, знижує судинний тонус, розширює капіляри, стабілізує артеріальний тиск, функції нервової (зокрема симпатичної системи). Зелений колір ефективний також при головних болях, безсонні, виснажування, стомленні очей, порушенні зору. Омолоджує і тонізує статеву діяльність, м'язову активність (порівняно зі звичайним світлом), покращує дотик. Зеленим кольором можна лікувати гострі застудні захворювання. При відсутності зеленого кольору можливий розвиток підвищеної збудливості, нервозності, дратівливості. Зелений колір показаний, коли сприйняття життя людиною носить більшою мірою негативний характер, коли людина байдужа до оточуючих; не може сприймати себе такою, якою вона є; якщо людина відчуває, що вона не здатна викликати любов або обдарувати когось своєю любов'ю [123, 126].

Синє світло не рекомендується направляти в очі із-за високої інтенсивності і біологічної активності! Синє світло - ефективний фізіотерапевтичний фактор, який має протизапальну, седативну, релаксуючу дією переважно на шкіру, слизові оболонки, легені, кишківник, центральну нервову систему (особливо у інтровертів) і кров людини [123, 126]. Синє світло ефективно при зайвій емоційності, слабкому контролі реакцій, неадекватності вчинків, схильності до песимізму, почутті провини; використовується при лікуванні захворювань, що виникають на ґрунті різних неврозів. Чинить

позитивний вплив на органи дихання (ефективний при бронхіті, пневмонії, астмі); регулює діяльність щитоподібної залози; зменшує запальні процеси в сліпій кишці і мигдалинах; сприяє зупинці кровотечі, швидкому рубцюванню і загоєнню ран, має знеболюючу дію [123, 126].

Перспективи використання лазерної терапії нейроінфекцій цікаві також тим, що вивчаючи взаємодію лазерного опромінення з нервовою тканиною, ми починаємо розуміти і механізми нейрогуморальної регуляції в цілому, механізми опосередкованої (через нервову систему) дії НІЛО на інші фізіологічні субодиниці організму. Розглянемо деякі дані наукових досліджень за темою, щоб зрозуміти: ми знаходимося лише на порозі усвідомлення тих можливостей, які нам надасть виявлення закономірностей взаємодії НІЛО і нервової системи. Лазерне опромінення, залежно від дози і довжини хвилі, може викликати стимуляцію, гальмування або необоротне блокування імпульсації нейрона річкового рака [26], а багаточастотна модуляція опромінення виявляється ще більш ефективним керуючим фактором у даній моделі. Аналіз імпульсної активності нейронів довгастого мозку щурів після впливу гелій-неонового лазера виявив, що біоелектрична активність нейронів проявляється у трьох видах: реакція активації (у 50 % клітин), реакція гальмування (у 37 %), нейтральна реакція (при якій частотні характеристики біоелектричної активності не змінюються) спостерігається у 13 % клітин. Характер реакції кожного конкретного нейрона залежить насамперед від місця, займаного даною клітиною в нервовому центрі, та її ролі у міжцентральної інтеграції [31]. Виявлені зміни є наслідком неспецифічних змін метаболічних процесів у нервовій тканині.

За дослідженнями Даллакян І.Г., Анищенко Г.Я. (1991), при впливі на аурикулярні точки людини світлом гелій-неонового лазера спостерігаються зрушення в біоелектричній активності різних ділянок головного мозку (за даними ЕЕГ), при цьому характер змін істотно залежить від частоти модуляції опромінення і наявності тієї чи іншої патології нервової системи [51, 107]. Це доводить можливість включення ЦНС та ВНС у процеси стимульованих



лазерним опроміненням змін гомеостазу на рівні організму в цілому [174], що також було обґрунтовано Скупченко В.В. (1991) [173, 176].

С.М. Зубкова та інші (1994) встановили, що при впливі імпульсного інфрачервоного НІЛО на тім'яну ділянку голови щурів з частотою 10 Гц (близькою до альфа-ритму головного мозку) створюється оптимальне пластичне забезпечення для високої функціональної активності як нейронів кори головного мозку, так і міоцитів скелетних м'язів, що знаходяться під регулюючим впливом рухового центру [126].

І.Р. Власовою (2000) показано виражену антигіпоксичну дію НІЛО на нейрони головного мозку щурів та мишей, залежну від дози. При впливі опроміненням лазера на периферичний нерв спостерігаються два основні ефекти: знеболююча дія як наслідок протизапального ефекту НІЛО і стимуляція посттравматичної регенерації нервових волокон [26].

Більшість дослідників вважають, що стимуляція посттравматичної регенерації відбувається за рахунок поліпшення мікроциркуляції та інтенсивності місцевого кровотоку, стимуляції проліферації і диференціювання різних клітинних типів – від макрофагів до шванівських і периневральних клітин, зміни морфофункціональних властивостей осьового циліндра і аксонного транспорту в ньому. В ході уоллерівської дегенерації макрофаги усувають залишки дистальної ділянки нервового волокна, включаючи фрагменти мієліну, який містить чинники, що гальмують регенерацію. Крім того, макрофаги впливають на шванівські клітини, підтримуючи їх у стані, найбільш адекватному активному росту нервового волокна [7,14].

Незважаючи на численні труднощі в теоретичній частині, лазерна терапія в практичній неврології знаходить все ширше застосування.

При вегето-судинній дистонії використовуються судинорозширювальний та спазмолітичний ефекти ВЛОК, відбувається нормалізація вегетативно-судинних розладів [29,32].

Ефективність ВЛОК при вібраційній хворобі, в основі патогенезу якої лежить складний механізм нервових і рефлекторних порушень, що призводять

до стійких змін периферичної нервової системи, судинного тону, мікроциркуляторної системи, гемостазу та електролітного обміну, підтверджується позитивною динамікою клінічних проявів захворювання, стану периферичного кровообігу, біостимулюючою дією на нервово-м'язову систему, поліпшенням реологічних властивостей крові, гіпокоагуляційним ефектом, оптимізацією концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ -плазми. Основні кількісні показники реологічних властивостей крові (в'язкість цільної крові, в'язкість плазми, агрегація еритроцитів) можуть служити інформативним критерієм для ранньої діагностики вібраційної патології, а також оцінки ступеня виразності захворювання та ефективності проведеного лікування [126].

Фахівці у своїй практиці досить часто зустрічаються з гіпоталамічним синдромом, який являє собою багатофакторний комплекс вегето-судинних, трофічних і нервово-психічних розладів. Вони, як правило, не перебігають самостійно, а супроводжують низку соматичних, метаболічних і ендокринних захворювань та патологічних станів або служать їх своєрідним ускладненням (конституційно-екзогенна та інші форми ожиріння і синдроми, в яких воно є невід'ємним патогенетичним компонентом; цукровий діабет, порушення функції залоз внутрішньої секреції, включаючи пухлини тощо). Синдром дуже різноманітний за характером і ступенем виразності клініко-синдромологічних проявів, що обумовлено провідною роллю гіпоталамічної ділянки головного мозку в регуляції вегетативних, трофічних і сполучених психічних функцій. ВЛОК впливає на центральну і регіональну гемодинаміку, а також седативну та спазмолітичну дію, відбувається скорочення прийому лікарських препаратів і термінів лікування [34, 79, 95].

Велика кількість причин і клінічних форм цефалгічного синдрому ускладнює його швидку етіологічну ідентифікацію. Визначають кілька десятків різновидів головного болю, для більшості з яких не виявлено однозначної причини, а лікування, як правило, носить тривалий характер і не завжди приносить успіх. Провідним патогенетичним механізмом головного болю, на думку деяких авторів, є подразнення екстра- і інтракраніальних артерій, твердої

оболонки, V, IX, X черепних нервів і трьох верхніх шийних корінців; близько 90 % всіх випадків головного болю має в своїй основі судинний генез [107, 119]. Інші автори вважають, що провідним механізмом є психоемоційні перенапруження через часті стреси, приховані депресії або тривожність, а також напругу при неправильному положенні тіла людини, і найчастішим видом головного болю є головний біль напруги (78 % всіх випадків головного болю) [95, 122, 125]. При головному болю напруги застосовують декілька методик: дія на рефлекторні точки (в зону опромінення потрапляють нижній косий м'яз, потиличний нерв, міжхребцевий суглоб C1-C2 зі зв'язковим апаратом; грудинно-ключично-сосковий м'яз, підпотиличні короткі косі і прямі м'язи, хребетна артерія зі задньою потиличною мембраною, атланта-окципітальний суглоб зі зв'язковим апаратом), на проекцію сонної артерії, а також акупунктура [107, 129].

Факторами, що провокують напад пучкового головного болю, найчастіше є алкоголь, прийом нітроглицерину або введення гістаміну. Але нерідко провокуючі фактори виявити не вдається. Іншою важливою особливістю пучкового головного болю є його часта приуроченість до нічного сну: від 50 до 75 % нападів виникають у фазі «швидкого сну». Базова методика лазерної терапії аналогічна методиці лікування головного болю напруги. Додатково щодня проводять вплив на проекцію печінки і підшлункової залози [126].

Головний біль переважно оболонкового походження і обумовлений дилатацією гілок зовнішньої сонної артерії. Зовнішніми атрибутами цієї вазодилатації є напруженість і підвищена пульсація поверхневої скроневої артерії, гіперемія кон'юнктиви і набухання слизової носа на боці цефалгії. На користь вазодилатації як причини головного болю свідчить і майже незмінний ефект купування вазоконстрикторними речовинами (ерготаміном). Істотну роль в патогенезі мігрени відіграє порушення обміну серотоніну, що документовано надлишковим виділенням з сечею після нападу мігрени 5-гідроксиіндолуксусної кислоти – продукту метаболізму серотоніну. Приуроченість у деяких хворих нападів мігрени до менструального періоду вказує на значення

дисгормональних порушень і, мабуть, затримку рідини в організмі [140, 159]. Застосовують поєднану методику лазеротерапії: на ділянку жовчного міхура і сліпої кишки, паравертебрально на ділянку C1–Th1, далі виконується акупунктура.

При корінцевих синдромах вплив спрямований на вертебральне вогнище у відповідному відділі хребта і паравертебральні зони, а також на дисциркуляторні явища в здавленому корінці [126].

При м'язово-компресійних (тунельних) синдромах А.А. Дочія зі співавторами (2005) рекомендують поєднувати методику внутрішньовенного лазерного опромінення крові з зовнішнім впливом імпульсного інфрачервоного НІЛО (паравертебрально на уражений хребетно-руховий сегмент, на уражений передній сходовий і малий грудний м'язи) [7, 31, 51].

При дитячому церебральному паралічі І.З. Самосюк зі співавторами (1997), незалежно від форми захворювання, рекомендують під час лазеротерапії впливати на такі п'ять зон. Перша - так зване кістковомозкове море – зона, що проєкційно відповідає підкорково-стовбуровим структурам та корі великого мозку. Вплив на кістковомозкове море в традиційному уявленні є найбільш ефективним при нервово-психічних захворюваннях. З урахуванням патогенезу ДЦП (постнатальна патологічна гетерохронія) вплив на цю зону цілком виправданий. Стимуляція тих структур, взаємодія між якими, зважаючи на патологічний процес, ускладнена, надає антигетерохронічний ефект. Друга зона - задній і передній серединні меридіани і точки меридіана сечового міхура, розташовані на тулубі. Використання даних зон пояснюється тим, що статична м'язова тканина тулуба (філогенетично більш давня) іннервується не лише корковими відділами (довільні рухи), але і стріопалідарною системою. Отже, вплив на зазначені зони – це своєрідне тренування (стимуляція) статички, що надзвичайно важливо при ДЦП. На третьому місці - аурикулярні зони, що дозволяють цілеспрямовано через систему черепних нервів (V, VII, IX, X пари) стимулювати підкорково-стовбурові структури. Четверта - зони скальпа, на які за принципом зовнішньо-внутрішніх взаємин можна надавати цілеспрямований

вплив на визначені функції кіркової речовини великого мозку. П'ята - дистальні меридіальні точки, що використовуються для загальноенергетичного впливу і стимуляції або розслаблення конкретних м'язових груп або окремих м'язів. Залежно від форми ДЦП застосовують різні схеми лікування [126, 135, 165, 175].

При лікуванні дисциркуляторної енцефалопатії А.В. Кочетков з співавторами (2005) показали високу ефективність впливу надартеріальної матричної лазеротерапії на проекцію магістральних артерій голови. Його локалізація залежить від клініко-гемодинамічних особливостей розвитку та перебігу захворювання. Лазеротерапію на проекцію обох загальних сонних артерій проводили при переважанні синдрому каротидної недостатності у хворих (передня локалізація) [94, 96]. При синдромі вертебрально-базиллярної недостатності впливали на обидві задньобоківі поверхні шиї (задня локалізація). Також використовували ВЛОК [95, 97].

Лазерна терапія при спінальній травмі сприяє не тільки поліпшенню мікроциркуляції в зоні ушкодження спинного мозку (знімається вагоспазм), але і застосовується для лікування або профілактики пролежнів, а також інфекційних ускладнень з боку сечовивідних шляхів і дихальної системи. В.В. Ступак (1999) показав, що ВЛОК сприяє якнайшвидшій нормалізації імунологічних показників хворих зі спінальною травмою, що сприяє профілактиці розвитку гнійних легеневих ускладнень. Поєднання ВЛОК з місцевим опроміненням контузіонних вогнищ спинного мозку інфрачервоного НІЛО дозволяє швидше відновити втрачену функцію спинного мозку з вираженим регресом неврологічної симптоматики, уникнути розвитку пролежнів і в три рази швидше, порівняно з контролем, відновити мимовільне сечовипускання [ 95, 126, 184].

Лазерна терапія може бути застосована в якості базисного методу лікування міофасціальних больових синдромів, а також як додатковий метод у комплексному лікуванні хронічних вертеброгенних люмбоішіалгій [ 95, 126].

При нейропатіях та невралгії трійчастого нерва дані літератури свідчать

про те, що в результаті лазеротерапії відбувається прискорення регресу симптоматики. Відновлення рухових функцій спостерігається у більшості хворих вже на другому тижні захворювання, у третини пацієнтів – на п'ятому-шостому сеансі. НІЛО сприятливо впливає на регіонарний кровотік в ділянці ураження. До 5-7-ої процедури позитивні гемодинамічні зрушення набувають стійкого характеру, а до моменту закінчення лікування у більшості хворих спостерігається достовірне підвищення амплітуди пульсового кровонаповнення на ураженій стороні обличчя, зниження судинного тону, зменшення коефіцієнта асиметрії. Найбільш виражені позитивні гемодинамічні зрушення спостерігаються у хворих в гострій стадії захворювання при ранньому початку курсу ЛТ. Одночасно спостерігаються клінічні та електроміографічні ознаки поліпшення функцій м'язів. Лазерна терапія проводиться у гострому, відновному і резидуальному (залишкові явища) періодах, при постневритичній контрактурі м'язів I-II ступеня. [126, 129, 186, 200].

При неврастенії використовують контактну методику. Впливають послідовно: паравертебрально на комірцеву зону, на проекцію підключичної вени, на проекцію вилочкової залози, печінки, підшлункової залози, сліпої і сигмоподібної кишок [126, 201].

При вегетативно-сенсорній пострадіаційній полінейропатії застосовують лазерну акупунктуру. При діабетичній полінейропатії застосовують ВЛОК, комплексну магнітолазерну терапію, лазерну рефлексотерапію на тлі медикаментозного лікування [95, 126, 208].

Дослідження, що оцінюють ефективність застосування низькоінтенсивного лазерного опромінення для регенерації шванівських клітин і нейронів при ушкодженні периферичних нервів тварин, дали позитивні результати. За даними Rochkind S. (1989, 2002), опромінення НІЛО викликає проліферацію шванівських клітин і посилення метаболізму нейронів з активним ростом нервових волокон. Вивчення результатів впливу НІЛО з довжинами хвиль 632,8 і 780 нм на пошкоджені периферичні нерви лабораторних щурів показало: безпосередню захисну дію з посиленням функціональної активності

пошкодженого нерва; тривале підтримання функціональної активності пошкодженого нерву; вплив НІЛО на процес утворення рубців у пошкодженому нерві; запобігання або зменшення процесу дегенерації відповідних нейронів спинного мозку; вплив на зростання аксонів і мієлінізацію. Крім того, пряме опромінення лазером спинного мозку покращує відновлення відповідного пошкодженого нерва. Експериментальна робота з імплантації органічного каналу в місце пошкодження периферичного нерва та застосування культури нервових клітин у вогнищі ушкодження спинного мозку з наступним опроміненням низькоенергетичним лазером показала його високу ефективність для процесів регенерації. Значення результатів цих досліджень полягає в новому підході до застосування НІЛО і біологічних тканин при лікуванні тяжких ушкоджень периферичних нервів і спинного мозку. Проте для широкого клінічного застосування методики поки що не розроблено – відсутні об'єктивні критерії вибору методу і, найголовніше, не проведена оптимізація параметрів впливу [126, 184, 207, 215, 288].

ВЛОК дозволяється застосовувати в комплексній інтенсивній терапії гострого періоду тяжкої черепно-мозкової травми. Лазерна терапія може бути використана також і для вторинної профілактики ускладнень (ішемія мозку, пневмонія, пролежні тощо). Для зменшення внутрішньочерепної гіпертензії або утруднення венозного відтоку з порожнини черепа, а також при гіперпродукції ліквору рекомендується стимулювати верхній шийний симпатичний вузол [ 26, 29, 34, 95, 126, 184].

ВЛОК сприяє більш гладкому перебігу посттравматичного та післяопераційного періодів. У клінічному плані ефективність ВЛОК у комплексному лікуванні нейрохірургічних хворих (черепно-мозкова травма, пухлини, судинні захворювання) виявляється, насамперед, регресом загально мозкової симптоматики: зменшення ступеня порушення свідомості, прояву психомоторних розладів та інтенсивності головного болю. Після ВЛОК істотно знижується артеріо-венозна різниця парціального тиску кисню і значно збільшується вено-артеріальна різниця по вуглекислоті, що забезпечує

збільшення дихального коефіцієнта більш ніж в 3 рази. Це свідчить про відновлення нормальної ефективності окислювально-відновних процесів, сприятливе для організму перемикає катаболічних процесів на анаболічні. У результаті рівень білка підвищується при зниженні рівня глюкози, ліквідується ацидоз в артеріальній і істотно знижується у венозній крові, збільшуються до норми буферні резерви. За дослідженнями Спасиченко П.В. зі співавторами (1989), нормалізується осмолярність крові, зменшується кількість недоокислених продуктів обміну речовин, знижується концентрація глюкози та сечовини. ВЛОК має також нормалізуючий вплив на вміст фракцій вільної і зв'язаної води при збереженні загальної кількості води в крові [ 32, 34, 82, 95, 126].

Розсіяний склероз - аутоімунне захворювання, при якому уражається мієлін, а за останніми даними □ і аксони, що призводить до атрофії головного мозку і необоротному неврологічному дефіциту. Лазерна терапія показана хворим з тривалістю захворювання не більше як 7 років [ 173, 175]. За даними Скупченко В.В. зі співавторами (1990), кращі результати лікування у хворих, які мають вегетативний фон адренергічної спрямованості, а з боку імунної системи напругу переважно на рівні В-рецепторів, підвищення класу імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів. Застосовується ВЛОК. Параметри впливу варіюють, виходячи зі стану пацієнта [174, 176].

При синдромі хронічної втомлюваності використовують ВЛОК, а також лазерну акупунктуру [126].

ВЛОК при ішемічних ураженнях головного мозку чинить позитивний вплив на центральну та регіональну гемодинаміку, а також має седативну та спазмолітичну дію. У 86 % випадків досягається позитивний результат лікування, зниження смертності в 1,5-2,0 рази порівняно з контролем, уже на 2-3-му сеансі ВЛОК відбувається значний регрес (на десятки відсотків) основних клінічних симптомів та синдромів (біль голови, запаморочення, шум у голові, тахікардія, тремор, артеріальна гіпертензія). ВЛОК найбільш ефективно у хворих з терміном виявленого захворювання до 1 року [85,126]. Застосування



ВЛОК при цереброваскулярних захворюваннях (атеросклероз судин головного мозку, артеріальна гіпертензія, остеохондроз шийного відділу хребта з синдромом хребетних артерій, дисциркуляторна енцефалопатія, порушення мозкового кровообігу різного рівня) показало переважну ефективність в осіб молодого віку (до 45 років), в яких спостерігається більш виражене регресування неврологічної симптоматики. Зазначено переважання ваготропного ефекту, якнайшвидша нормалізація реографічних показників, що вказує на поліпшення кровонаповнення, зниження тону і зменшення периферичного опору судин головного мозку, згладжуються відмінності в кровообігу симетричних відділів мозку [126, 175].

Лазерна терапія при епілепсії, застосована в оптимальних для конкретного хворого режимах, забезпечує підвищення енергетики нейронів і їх біопотенціалу, коригує ритмічну активність. НІЛО має седативну, помірну снодійну, спазмолітичну і антиконвульсантну дію, оскільки безпосередньо впливає на головний мозок і вегетативні центри. Підтвердженням є проведені репрезентативні динамічні дослідження доплерографічних і ЕЕГ-показників при багатовогнищевому епілептичному комплексі з придушенням при лазерному впливі в кінцевому підсумку вогнищ збудження. У результаті цих досліджень з'ясовано, що при лікувальному низькоінтенсивному лазерному впливі на кров, епілептогенні зони і точки акупунктури відбуваються корекційні зміни активності нейрональних утворень й інших структур головного мозку [126].

В.В. Скупченко і Т.Т. Маховська (1993) першими обґрунтували застосування ВЛОК при лікуванні хворих з ішемічним інсультом в гострому періоді. Зіставлення результатів лікування в основній і контрольній групах дозволило встановити, що лазерна терапія виявилася більш ефективною, ніж традиційний медикаментозний спосіб лікування [175].

Підсумовуючи все сказане вище, можна констатувати, що лазеротерапія успішно використовується при багатьох неврологічних станах, які також є провідними синдромами при інфекційних ураженнях нервової системи.

У результаті використання імпульсних режимів роботи, а також лазерів ультрафіолетового діапазону встановлено, що низькоінтенсивне лазерне опромінення має значний дезінтоксикаційний ефект, бактеріостатичну та бактерицидну дію за рахунок активації перекисного окислення ліпідів, що є причиною розриву і деструкції оболонок інфекційних агентів [43].

Тому, на нашу думку, перспективним методом терапії нейроінфекцій, доступним для великої кількості хворих, може стати використання в лікуванні фотонів світла [126], які мають багатогранну дію [85] як на віруси [44], так і на організм людини в цілому [32, 34, 126].

#### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:**

1. Березіна Л.В. Сучасні можливості лазеротерапії нейроінфекцій / Інфекційні хвороби. – 2016. - №2(84). – С.65-72.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційне дослідження проводилося протягом 2010-2016 рр. у ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України». Для реалізації поставлених завдань проведені експериментальні та клінічні дослідження.

#### 2.1 Характеристика експериментальних методів дослідження

##### 2.1.1 Вивчення імуномодуючої дії фотонів світла

У процесі експерименту вивчали вплив опромінення фотонами світла зразків крові донорів та хворих на герпесвірусні інфекції в системі *in vitro* на функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів периферичної крові. Зразки донорської крові було отримано з відділу переливання крові ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України». Зразки крові хворих було відібрано у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» після підтвердження діагнозу герпесвірусної інфекції.

У дослідках для опромінення крові в системі *in vitro* використовували лазер «Ліка-терапевт» (ПМВП «Фотоніка Плюс», Украна). Спектральний діапазон дії: 635 нм, потужність опромінення 25–40 мВт/см<sup>2</sup>.

Гепаринізовану кров донорів в об'ємі 10 мл поділяли на дві частини, одна з яких піддавалася лазерному опроміненню в скляній чашці Петрі (діаметром 50 мм). Використовували потужність опромінення у 25 мВт/см<sup>2</sup>. Така потужність була обрана на основі раніше отриманих нами даних при екстракорпоральному опроміненні крові фотонами світла. В якості контрольних використовували клітини, виділені з неопромінених зразків крові.

Функціональну активність фагоцитів периферичної крові (нейтрофільних

гранулоцитів і моноцитів) вивчали за допомогою тестів з визначення поглинальної і метаболічної активності [37, 191, 259]. В якості тест-культури використовували музейний штам бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, отриманий з музею патогенних для людини мікроорганізмів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України». Поглинальну здатність оцінювали за двома показниками: відсоток фагоцитозу і фагоцитарне число. Метаболічну активність визначали в НСТ-тесті в спонтанному і стимульованому варіантах з визначенням функціонального резерву клітин [54, 138, 239].

### **2.1.2 Дослідження впливу фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної дії вірусу грипу**

Вплив фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної дії вірусу грипу вивчали *in vitro* на експериментальній моделі чутливих клітин та вірусу грипу А (H3N2) (штам А/Texas/50/2012). Ці дослідження проведені на базі відділу респіраторних та інших вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (керівник д.мед.н., с.н.с. А.П. Міроненко). У досліджах використовували культуру клітин MDCK (перещеплювальна культура клітин нирки собаки), яка є чутливою до вірусів грипу. Використовували культуральне середовище DMEM з додаванням ембріональної телячої сироватки, глютаміну та антибіотиків (пеніцилін/стрептоміцин). Накопичення вірусів проводили на культурі клітин для одержання культуральної рідини, яка б містила віруси грипу у титрах 1:32 і вище. Вірус грипу вносили до пробірок з моношаром клітин MDCK та витримували в термостаті при 29°C 2 години, після чого пробірки опромінювали фотонами світла.

У дослідженнях використовували опромінення фотонами світла у неперервному або імпульсному режимах. В якості його джерел були

застосовані: лазерний комплекс виробництва ТОВ «Біофізика-Україна» (ТУ У 33,1-34413533001.2008; свідоцтво про державну реєстрацію № 8445/2008, від 24.12.2008р.), розроблений на базі фемтосекундного лазера Mira Optima 900-F (Coherent) з перестроюваною довжиною хвилі (350-450 нм), частотою імпульсів 76 МГц та їх фемтосекундною тривалістю; використана середня щільність потужності опромінення від 5 до 20 мВт/см<sup>2</sup>; лазер «Ліка-терапевт» з довжиною хвилі 405 нм або 635 нм у неперервному або імпульсному режимах (модуляція з частотою 0,1-99 Гц та скважністю 0,5; середня щільність потужності 25-50 мВт/см<sup>2</sup>); лазер Laser Pointer LG 009 (модернізований, з живленням від зовнішнього стабілізованого блоку) неперервної дії з довжиною хвилі 532 нм та щільністю потужності 5-10 мВт/см<sup>2</sup>. Було досліджено чотири режими експозиції опромінення - 5, 10, 15 і 20 хвилин та потужності опромінення - 5, 10, 15, 30 і 50 мВт/см<sup>2</sup>. Після опромінення пробірки тримали в умовах термостату. Для кожного з режимів опромінення проби дублювали двома пробірками. В якості контрольних були взяті незавірусовані клітини та неопромінені клітини з вірусами грипу. Оцінку результатів цитопатогенної дії (ЦПД) на культурі клітин MDCK при опроміненні фотонами світла проводили візуально на протязі 24-72 годин за методом «++++»: «+» - моношар культури клітин MDCK не пошкоджений під впливом дії вірусу, але спостерігається поява набухлих та збільшених за розмірами клітин; «++» - поява перших ознак пошкодження моношару (поява «дірок»); «+++» - збільшення кількості «дірок» та їх розміру; «++++» - майже повне руйнування моношару клітин, присутність окремих острівців клітин [152, 154].

### **2.1.3 Вивчення безпечності екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм**

Безпечність екстракорпорального опромінення крові вивчали на 36 інтактних лабораторних щурах. Для цього використовували попередньо опромінену фотонами світла в системі *in vitro* аутологічну та аллогенну кров

тварин.

У дослідях використовували опромінення фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі роботи лазера «Ліка-терапевт» (ПМВП «Фотоніка Плюс», Україна), потужність – 5-40 мВт/см<sup>2</sup>.

Досліди проводилися на нелінійних білих щурах обох статей, масою тіла 190-220 г. Вивчення впливу опроміненої та неопроміненої аллогенної та аутогенної крові тварин проводили за участю д.мед.н. Серединської Н.М. у відділі фармакології серцево-судинних препаратів ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України». Дослідження проводилися відповідно до вимог ДСТУ ISO 10993-1: 2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів». Тривалість гострого періоду з вивчення впливу опроміненої крові становила 14 діб. У вказаний період протягом перших 6-8 годин проводилося постійне візуальне обстеження піддослідних тварин. Зокрема, спостерігали за зовнішнім виглядом тварин, їх руховою активністю, спроможністю та здатністю споживати корм та воду, зоосоціальними відносинами тварин в групі, реакцією на зовнішні подразники (звукові, світлові, больові тощо); проводилася реєстрація загибелі тварин [9, 29, 37, 54]. Далі, крім указаних характеристик, зважували тварин та визначали температуру їх тіла. Дослідження безпечності впливу опроміненої аллогенної крові у тривалому хронічному експерименті передбачали фіксацію фактів загибелі тварин, а також включали спостереження за змінами їх зовнішнього вигляду, поведінки, маси тіла та інших показників, а також вживання їжі та води. Тварини були розділені на групи по 4-11 особин, кожна з яких піддавалася дії тих чи інших факторів:

- тварини першої групи - інтактні щури - слугували контрольними для всіх наступних груп і після одноразового введення фізіологічного розчину за ними проводили спостереження на предмет виживання та впливу на окремі соматичні показники;

- тваринам другої групи вводили внутрішньовенно гепаринізовану аутогенну кров. Останню отримували безпосереднього із хвостової вени або ж збирали з надрізаного (1-3 мм) кінчика хвоста; ці щури теж були контрольними

для наступних експериментальних груп, коли вводили аутогенну опромінену кров;

- тваринам третьої групи вводили внутрішньовенно гепаринізовану аллогенну кров; ці щури теж слугували контрольною групою для наступних експериментальних груп, коли вводили аллогенну опромінену кров; (аллогенною у даному разі називаємо ту кров, яку забирали з надрізаного кінчика хвоста або з хвостової вени одного щура і вводили до хвостові вени іншої тварині);

- тваринам четвертої та п'ятої груп аналогічним чином вводили відповідно ауто- та аллогенну опромінену кров.

Для попередження згортання крові інтактним тваринам за 10 хвилин до досліду внутрішньовенно вводили гепарин у дозі 5000 од./кг. Отриману аутогенну та аллогенну кров розміщували у стерильні вакуумуванні пробірки з гепарином для забору крові. Кров опромінювали фотонами світла потужністю 10 мВт протягом 10 хвилин і однократно внутрішньовенно вводили тваринам опитних груп в об'ємі 500 мкл.

Візуальний огляд зовнішнього вигляду тварин, зоосоціального стану, рухливість, летальність, активність у споживанні їжі та води оцінювалися щоденно в один і той самий час - вранці; фізіологічні, біохімічні, гематологічні та інші діагностичні показники досліджувалися в динаміці через 2 тижні, один, два та три місяці від моменту введення опроміненої крові. Віддалені результати впливу опроміненої крові на функціонування органів і систем організму оцінювалися через три місяці після її введення.

У хронічному експерименті оцінювали динаміку стану тварин за наступними клінічними та біохімічними показниками, які свідчать про функціонування життєво важливих органів і систем: виживання; зміни маси й температури тіла; морфологічний склад периферичної крові [58]; частота дихання; частота серцевих скорочень, тривалість інтервалів та величина зубців на ЕКГ [68]; стан ЦНС (поведінкова та рухова активність; вегетативні функції) [29]; функції печінки [79, 82, 87].

Визначення активності АСТ і АЛТ в сироватці крові проводилося спектрофотометричним методом, який базується на тому, що кінцеві продукти трансамінування (оксалоацетат або піруват) реагують з динітрофенілгідразином з утворенням забарвленого гідразинового комплексу в лужному середовищі [87]. Інтенсивність забарвлення при 550 нм перераховували на активність ферментів за допомогою калібрувальної кривої. Визначення активності лужної фосфатази базується на розщепленні лужною фосфатазою фенілфосфату з утворенням фенолу і фосфату [79]. При роботі використані набори АТ "Реагент" (м. Дніпропетровськ).

Вміст глюкози визначали за здатністю глюкози при нагріванні з орто-толуїдином у розчині оцтової кислоти давати забарвлення, інтенсивність якого пропорційна до концентрації глюкози [82]. У роботі використані набори АТ "Реагент" (м. Дніпропетровськ).

Метод визначення молочної кислоти ґрунтується на взаємодії фенолята заліза фіолетового кольору і молочної кислоти з утворенням жовтувато-зеленого забарвлення, інтенсивність якого визначали при довжині хвилі 425 нм [82, 106]. Розрахунок вмісту проводили за калібрувальною кривою.

Для біохімічних досліджень використовували спектрофотометр СФ-26, іономір універсальний. Показники периферичної крові визначали стандартними методами [125].

Клінічні прояви після введення експериментальним тваринам опроміненої ауто- та аллогенної крові оцінювали візуально за поведінковою та руховою активністю, реакціями на зовнішні подразнення (дотик, біль, фізичне навантаження тощо), здатністю поглинати корм та воду, реакцією на "конфліктні" ситуації.

Функцію зовнішнього дихання оцінювали за зміною частоти дихання (ЧД) методом тетраполярного відведення. Вплив опроміненої крові на функцію дихання було вивчено за узагальнюючим тестом "частота дихання за хвилину" в період 0-90 діб. Частоту дихання реєстрували за допомогою реоплетизмографа РПГ2-02 методом тетраполярного відведення.



## 2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих

У клінічних дослідженнях для вирішення поставлених завдань обстежено 285 хворих на інфекційні ураження нервової системи вірусної етіології з затяжним і хронічним перебігом, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України».

Хворі поступали в стаціонар як в плановому порядку для поглибленого обстеження та лікування, так і за невідкладними показаннями при розвитку загострення або декомпенсації захворювання. Залучення пацієнтів до програми лікування і обстеження проводилося за спеціально розробленими критеріями відбору.

Критерії включення: 1) наявність патологічної неврологічної симптоматики, характерної для арахноенцефаліту, енцефаломієліту; 2) етіологічне підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності вірусів методами ПЛР, ІФА в крові, лікворі; 3) добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: 1) гострий перебіг нейроінфекцій; 2) наявність супутніх захворювань, що впливають на вірогідну оцінку імунного статусу пацієнта; 3) застосування пацієнтами перед надходженням до стаціонару імуносупресивної терапії; 4) наявність декомпенсованих станів уражень органів та систем; 5) наявність судомного синдрому; 6) наявність вираженого цефалгічного синдрому; 7) наявність хронічних вірусних гепатитів В і С; 8) прийом фотосенсибілізуючих препаратів.

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, етичного кодексу лікаря України, добровільної участі, інформованої згоди хворого.

З метою вирішення поставлених завдань було сформовані п'ять груп пацієнтів (чотири дослідних та одна для порівняння) з ураженнями нервової системи вірусної етіології затяжного і хронічного перебігу. Групи хворих

формувалися випадковим чином, із урахуванням необхідності дотримання однорідності за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів.

Розподіл хворих за групами:

- група дослідження 1 (ГД 1) - 30 хворих, у лікуванні яких використовували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі;

- група дослідження 2 (ГД 2) - 30 хворих, у лікуванні яких використовували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі;

- група дослідження 3 (ГД 3) - 30 хворих, у лікуванні яких використовували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі;

- група дослідження 4 (ГД 4) - 135 хворих, у лікуванні яких використовували опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі;

- група порівняння (ГП) - 60 хворих, в лікуванні яких використовували тільки базисну терапію.

У хворих чотирьох груп дослідження використовували опромінення фотонами світла за різними технологіями в комплексі з базисним лікуванням. У хворих групи порівняння використовували тільки базисну терапію. Тривалість курсу опромінення з 6-8 процедур складала 21 день.

Базисна терапія включала етіотропні препарати, 25 % розчин магнія сульфата, глюкокортекоїди, дезінтоксикаційні засоби (5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин NaCl, розчин Рінгера, реосорбілакт та ін.), спазмолітики, нестероїдні протизапальні, решта препарати - за показами. Тривалість базисної терапії в усіх групах складала 21 день.

Пацієнти були у віці від 18 до 60 років (середній вік -  $38,20 \pm 9,30$ ). Розподіл пацієнтів у групах за віком представлений у таблиці 2.1. Під час аналізу вікових періодів визначено, що найбільшу кількість хворих склали особи працездатного віку: від 31 до 50 років - 178 (62,4 %), що підтверджує

соціально-економічне значення даної патології. При цьому частота хворих даної вікової категорії в групах - від  $(23,3 \pm 8,8) \%$  до  $(40,0 \pm 11,5) \%$ . За частотою даного показника групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на нейроінфекції у досліджуваних групах за віком  
(у роках)

Вік	Розподіл хворих за віком по групах									
	Група порівняння (n=60)		Групи дослідження							
			1 (n=30)		2 (n=30)		3 (n=30)		4 (n=135)	
	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %
18-30	12	20,0±5, 7	8	26,7± 9,4	7	20,0± 8,1	5	16,7± 7,4	34	25,2 ±4,3
31-40	22	36,7±7, 8	9	30,0± 10,0	10	36,7± 11,0	12	40,0± 11,5	52	38,5 ±5,3
41-50	16	28,3±6, 8	7	23,3± 8,8	9	30,0± 10,0	10	33,3± 10,5	31	23,0 ±4,1
51-60	10	15,0±5, 0	6	20,0± 8,1	4	13,3± 6,6	3	10,0± 5,7	18	13,3 ±3,1

Серед усіх обстежених пацієнтів чоловіків було 127 (44,6 %), при цьому частота даного показника в групах - від  $(43,3 \pm 12,0) \%$  до  $(48,0 \pm 12,6) \%$ , жінок - 158 (55,4 %) (частота показника в групах - від  $(53,3 \pm 13,3) \%$  до  $(62,0 \pm 14,3) \%$ ). Розподіл пацієнтів по групах за статтю представлений в таблиці 2.2. Як видно з наведених даних, за частотою даного показника групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих на нейроінфекції у досліджуваних групах за статтю

Стать	Розподіл хворих за статтю по групах									
	Група порівняння (n=60)		Групи дослідження							
			1 (n=30)		2 (n=30)		3 (n=30)		4 (n=135)	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
	%		%		%		%		%	
чоловіки	27	45,0± 8,6	12	48,0± 12,6	13	43,3± 12,0	14	46,7± 12,4	61	45,2± 5,8
жінки	33	55,0± 9,5	18	62,0± 14,3	17	56,7± 13,7	16	53,3± 13,3	74	54,8± 6,3

Діагноз нейроінфекцій був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду. Клінічне формулювання діагнозу проводилося з урахуванням характеру ураження центральної і периферичної нервової системи. На підставі поєднання інфекційного, загальномоозкового, лікворологічного, осередкових симптомів і даних МРТ головного мозку були виділені такі форми ураження нервової системи: арахноенцефаліт, енцефаломієліт (МКХ 10: G05, G09). Розподіл пацієнтів у групах за нозологією представлений в таблиці 2.3.

Як видно із наведених даних, найбільший відсоток склали хворі на арахноенцефаліт 181 (63,5 %). При цьому частота даного показника в групах - від (53,3±13,3) % до (68,9±7,1) %. Енцефаломієліт було діагностовано у 104 (36,5 %) випадках та частота цього показника в групах - від (31,1±4,8) % до (46,7±12,4) %. За частотою даного показника групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих на нейроінфекції у досліджуваних групах за нозологією

Форми ураження нервової системи	Розподіл хворих за нозологією по групах									
	Група порівняння (n=60)		Групи дослідження							
			ГД 1 (n=30)		ГД 2 (n=30)		ГД 3 (n=30)		ГД 4 (n=135)	
	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %
Арахноенцефаліт	36	60,0 ±10,0	16	53,3 ±13,3	17	56,7 ±13,7	19	63,3 ±14,5	93	68,9 ±7,1
Енцефало мієліт	24	40,0 ±8,1	14	46,7 ±12,4	13	43,3 ±12,0	11	36,7 ±11,0	42	31,1 ±4,8

Затяжної перебіг враховували при тривалості захворювання від 3-х тижнів до 3-х місяців, хронічній - від 3-х місяців до 2-х років.

Ступінь тяжкості стану пацієнтів оцінювали за наступними критеріями [85]:

- 1) вираженість неврологічної симптоматики;
- 2) рівень свідомості за шкалою Глазго;
- 3) ступінь порушення вітальних функцій;
- 4) вираженість соматичних порушень;
- 5) характер і вираженість лабораторних змін.

Розподіл хворих в групах за тяжкістю перебігу представлений в таблиці 2.4. Найбільший відсоток склали хворі з середньо-тяжким перебігом - 85,3 % (243), при цьому частота даного показника в групах хворих знаходилася в межах від (81,5±7,7) % до (93,3±17,6) %. Тяжкій перебіг встановлено в 14,7 % (42) випадків та частота цього показника в групах хворих - від (6,7±4,7) % до (18,5±3,7) %. За частотою вищезазначених показників групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на нейроінфекції у досліджуваних групах  
за тяжкістю перебігу

Тяжкість	Розподіл хворих за тяжкістю перебігу по групах									
	Група порівняння (n=60)		Групи дослідження							
			1 (n=30)		2 (n=30)		3 (n=30)		4 (n=135)	
	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %
Середньо-тяжкій	52	86,7±12,0	26	86,7±16,9	27	90±17,2	28	93,3±17,6	110	81,5±7,7
Тяжкій	8	13,3±4,7	4	13,3±6,6	3	10,0±5,7	2	6,7±4,7	25	18,5±3,7

Патологічні зміни в лікворі: наявність цитозу більше 20 клітин в полі зору (при цьому нейтрофілів було менш 50 %), наявність білку більше 0,33 г/л, позитивна реакція Панді - спостерігалися лише у 89 (31,2 %) пацієнтів. Лікворологічні показники у хворих на інфекційні ураження нервової системи вірусної етіології затяжного і хронічного перебігу в групах представлені у таблиці 2.5. Наведені дані свідчать, що цитоз більше 20 клітин в полі зору відмічався у хворих досліджуваних груп у межах від (5,9±2,1) % до (10,0±5,7) %; білок більше 0,33 г/л виявлявся в межах від (8,9±2,6) % до (16,7±7,4) %; позитивна реакція Панді - в межах від (25,0±6,4) % до (36,7±11,0) %. За частотою зазначених показників групи дослідження і порівняння не відрізнялися між собою.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих на нейроінфекції у досліджуваних групах за лікворологічними показниками

Показники	Розподіл хворих за лікворологічними показниками по групах									
	Група порівняння (n=60)		Групи дослідження							
			1 (n=30)		2 (n=30)		3 (n=30)		4 (n=135)	
	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %
Наявність цитозу > 20 клітин в полі/зору	4	6,7±3,3	3	10,0±5,7	3	10,0±5,7	2	6,7±4,7	8	5,9±2,1
- наявність нейтрофілі в >50 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Наявність білку > 0,33 г/л	6	10,0±4,1	5	16,7±7,4	4	13,3±6,6	3	10,0±5,7	12	8,9±2,6
- р-ція Панді + і більше	15	25,0±6,4	11	36,7±11,0	9	30,0±9,9	8	26,7±9,4	46	34,1±5,0

Частота виявлення вірусів у крові і лікворі методом ПЛР на наявність активності інфекційного процесу у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах була невисокою, вона представлена у таблиці 2.6. Як бачимо з наведених даних, фрагменти ДНК/РНК вірусів методом ПЛР у лікворі виявлено у 37 (13 %) хворих, при цьому частота даного показника в групах хворих знаходилася в межах від (23,3±6,2) % до (36,7±11,0) %, у крові - в 79 (27,7 %) випадків (частота показника в групах хворих - від (8,3±3,7) % до (16,7±7,4) %). За частотою вищезазначених показників групи дослідження і порівняння статистично достовірно не відрізнялися між собою.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих на нейроінфекції у досліджуваних групах за частотою виявлення фрагментів ДНК/РНК вірусів

Фрагменти ДНК/РНК	Розподіл хворих за частотою виявлення фрагментів ДНК/РНК вірусів по групах									
	Група порівняння (n=60)		Групи дослідження							
			1 (n=30)		2 (n=30)		3 (n=30)		4 (n=135)	
	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %
ПЛР у крові МО/мл	14	23,3 ±6,2	11	36,7±11,0	9	30,0 ±9,9	8	26,7±9,4	37	27,4±4,5
ПЛР у лікворі МО/мл	5	8,3±3,7	5	16,7±7,4	3	10,0 ±5,7	3	10,0±5,7	21	15,6±3,4

Етіологічний чинник нейроінфекцій був представлений вірусами. Розподіл хворих у групах за етіологією нейроінфекцій представлений в таблиці 2.7. У пацієнтів усіх груп, за результатами дослідження крові і ліквору за допомогою імуноферментного аналізу та методу полімеразної ланцюгової реакції, переважали інфекційні ураження нервової системи EBV етіології і склали в середньому 44,2 % (126), при цьому частота показника в групах – від (36,6±7,8) % до (53,3±13,3) %. У 20 % хворих виявлявся - HSV I і частота даного показника в групах - від (16,7±7,4) % до (23,4±8,8) %. В 8,8 % випадків визначено CMV, при цьому частота показника в групах - від (5,9±2,1) % до (13,3±6,6) %. У 7% хворих було діагностовано HHV 6 - інфекцію (частота цього показника в групах - від (2,2±1,3) % до (16,7±7,4) %). За частотою вищезазначених показників групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

VZV виявлено тільки у хворих ГД 1 і ГП в 6,7 % випадків. У хворих ГД 2, ГД 3, ГД 4 і ГП етіологічним фактором були віруси кору і краснухи, при цьому частота показника в групах знаходилася в межах від (3,3±3,3) % до (5,9±2,1) %.



Також, у хворих ГД 2, ГД 4 і ГП було виявлено асоційовану (вірусно-вірусну) етіологією (частота цього показника в групах знаходилася в межах від  $(3,3\pm 3,3)$  % до  $(6,7\pm 2,2)$  %). У хворих ГД 3, ГД 4 і ГП від  $(8,3\pm 3,7)$  % до  $(13,3\pm 6,6)$  % випадків з'ясувати вірусний етіологічний чинник не вдалося.

Таблиця 2.7

Розподіл хворих на нейроінфекції у досліджуваних групах за етіологією

Етіологія	Розподіл хворих за етіологією по групах									
	Група порівняння (n=60)		Групи дослідження							
			1 (n=30)		2 (n=30)		3 (n=30)		4 (n=135)	
	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %
HSV I	12	20,0 ±5,7	6	20±8, 1	7	23,4± 8,8	5	16,7± 7,4	27	20±3, 8
CMV	7	11,7 ±4,4	2	6,7±4, 7	4	13,3± 6,6	2	6,7±4, 7	8	5,9±2, 1
EBV	22	36,6 ±7,8	16	53,3± 13,3	13	43,4± 12,0	13	43,3± 12,0	64	47,5± 5,9
HHV6	4	6,7± 3,3	4	13,3± 6,6	4	13,3± 6,6	5	16,7± 7,4	3	2,2±1, 3
VZV	4	6,7± 3,3	2	6,7±4, 7	-	-	-	-	-	-
Віруси кору, краснух и	3	5,0± 2,9	-	-	1	3,3±3, 3	1	3,3±3, 3	8	5,9±2, 1
Асоціо вана	3	5,0± 2,9	-	-	1	3,3±3, 3	-	-	9	6,7±2, 2
Не з'ясован а	5	8,3± 3,7	-	-	-	-	4	13,3± 6,6	16	11,8± 2,9

Критеріями терапевтичної ефективності використання фотонних технологій в лікуванні хворих на нейроінфекції вірусної етіології з затяжним і хронічним перебігом були: скорочення термінів регресу клінічних і

неврологічних синдромів, підвищення вмісту Т- і В-лімфоцитів, підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, зниження рівней ЦК і аутоімунних антитіл. Для кожної технології проводилося зіставлення цих результатів у дослідних групах та групі порівняння.

### **2.3 Характеристика методів дослідження**

Нейроінфекційний процес було діагностовано на підставі анамнестичних даних, скарг, в поєднанні з аналізом динаміки перебігу захворювання; загальноклінічного огляду; даних об'єктивного неврологічного статусу; магнітно-резонансної томографії; молекулярно-біологічних і серологічних досліджень, що підтверджують етіологію захворювання.

Усіх хворих із інфекційними ураженнями нервової системи вірусної етіології з затяжним і хронічним перебігом спостерігали та обстежували – перед початком лікування, в динаміці та на 28 добу від початку лікування.

Для визначення безпечності дії протоколів лікування на життєво важливі органи і системи організму через добу після початку лікування визначалися рівень лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, АЛТ, АСТ, сечовини, креатиніну у периферичній крові хворих.

Оцінку клінічних та неврологічних синдромів проводили перед початком лікування, у процесі проведення терапії шляхом оцінки та підрахунку тривалості симптомів на фоні лікування.

Для аналізу дії технологій лікування на імунологічні показники, обстеження пацієнтів проводили перед початком лікування (1 доба) та на 28 добу від початку лікування.

Клінічне дослідження було проведено у всіх 285 пацієнтів безпосередньо на початку лікування, з наступним щоденним суб'єктивним і об'єктивним моніторингом загального стану хворих, аналізом анамнезу.

Оцінка об'єктивного статусу пацієнтів базувалася на даних:

1) терапевтичного обстеження хворого (огляд, пальпація, перкусія,

аускультация органів і систем);

2) неврологічного обстеження відповідно до стандартних методик, за якими оцінювалися наступні параметри: загально мозкові, чутливі та моторні функції, наявність астенічного синдрому, уражень черепно-мозкових нервів, координаторних і когнітивних порушень, розладів ВНС; когнітивні порушення оцінювали за короткою шкалою дослідження психічного стану (Mini Mental State Examination - MMSE);

3) лабораторного загальноклінічного, біохімічного, гемостазіологічного (4560 досліджень), імунологічного обстеження крові (у 285 пацієнтів), загальноклінічного дослідження ліквору (у 285 пацієнтів);

4) інструментального обстеження: МРТ головного (370 досліджень) і спинного (72 досліджень) мозку; ЕЕГ(89 досліджень); УЗДС судин головного мозку (107 досліджень); ЕНМГ (114 досліджень); ЕКГ (501 досліджень), УЗД органів черевної порожнини (167 досліджень); серця (42 досліджень); СКТ органів грудної клітки (28 досліджень);

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

Загальноклінічне, гемостазіологічне, біохімічне дослідження крові в динаміці виконане у 285 пацієнтів (у перший день перед початком лікування, через добу від початку лікування, з подальшим контролем через кожні 7 днів). Загальноклінічне дослідження спинномозкової рідини провели 285 пацієнтам під час госпіталізації до стаціонару, у 37 хворих - у динаміці. Дослідження проводилися в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» відповідно до загальноновизнаних методик. Гематологічні тести проводилися на автоматичному аналізаторі («Mythic 22AL», Китай). Біохімічні дослідження виконані на автоматичному аналізаторі («Rayto chamray 240», Китай).

Дослідження ліквору та крові на маркери збудників нейроінфекцій проводили за допомогою імуноферментного аналізу та методу полімеразної ланцюгової реакції. Антитіла до HSV 1/2, CMV, EBV, VZV, HHV 6, вірусів

кору і краснухи в сироватці крові та лікворі визначали методом ІФА з використанням тест-систем виробництва «Вектор Бест» (РФ). Якісне та кількісне визначення фрагментів РНК/ДНК вірусів проводили методом ПЛР з використанням зареєстрованих в Україні комерційних наборів. Дослідження проводили в ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр» (ліцензія МОЗ України АГ №570240, атестат акредитації № ПТ –380/11, сертифікат ISO 9001:2008 № 7510060100).

Відбір матеріалу (кров, спинномозкова рідина) для дослідження проводився напередодні та під час госпіталізації пацієнта в стаціонар, повторне обстеження — після закінчення курсу терапії (через 15-20 днів).

Визначальним для встановлення етіології захворювання вважалося виявлення фрагментів ДНК вірусів в лікворі і в крові методом ПЛР і/чи антитіл класу IgM до антигенів вірусів методом ІФА в діагностичних титрах у крові. Діагностичним також вважали виявлення у лікворі підвищених титрів антитіл класу IgG до вірусів (більше 1:20).

Імунологічне обстеження було проведене у 285 пацієнтів двічі: під час госпіталізації до стаціонару (до початку лікування) і через 28 днів після початку лікування. Проводилися імунологічні дослідження для визначення: субпопуляційного складу лімфоцитів; функціонального стану фагоцитуючих клітин (нейтрофілів, моноцитів); аутоімунізації організму хворого за рівнем сенсibiliзації лімфоцитів і аутоантитіл до тканинних гомогенатів (з міокарду, щитоподібної залози, печінки, нирок, синовіальної оболонки суглобів, загального білку мієліну) і циркулюючих імунних комплексів. Робота проводилася на сучасному обладнанні: проточному цитофлюориметрі BektonDickenson, імуноферментном аналізаторі EMS LabSystems, Берінг-Нефелометре-Аналізаторі в лабораторії наукового відділу імунології НЦЦ «Інститут каріології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (завідувач д.мед.н., професор Гавриленко Т.І.).

Імуноглобуліни класів А, М, G у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням антитіл проти імуноглобулінів людини, виробництва «Вектор

Бест» (РФ). 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).

Функціональну активність фагоцитів периферичної крові хворих вивчали в тестах по визначенню поглинальної і метаболічної активності [37, 191, 259]. 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 [54, 138, 239].

Рівень аутоімунних антитіл 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.

## **2.4 Методики лазерного опромінення**

У дослідженнях використовували: «Комплекс лазерний медико-біологічний», виробництва ТОВ «Біофізика-Україна» (ТУ У 33,1-34413533-001.2008; свідоцтво про державну реєстрацію № 8445/2008, від 24.12.2008) розроблений на базі унікального фемтосекундного лазера з перестроюваною довжиною хвилі опромінення (спектральний діапазон дії: 350-450 нм; потужність опромінення 5-20 мВт/см<sup>2</sup>); гелій-неоновий лазер «Ліка-терапевт» (спектральний діапазон дії: 405 нм, 635 нм; потужність опромінення 20-40 мВт/см<sup>2</sup>).

Спосіб проведення екстракорпорального опромінення крові фотонами світла включає забір крові у ємність із використанням допоміжної речовини, шляхом пункції периферичної вени, опромінення відібраної крові за

допомогою лазера та реінфузію обробленої крові. Перед процедурою формують положення тіла пацієнта (лежачи на спині) за 10-15 хвилин до початку процедури. Перед забором крові внутрішньовенно крапельно вводять суміші, що складається із 0,9 % фізіологічного розчину та 5 тисяч міжнародних одиниць гепарину на 0,5 л розчину. Проводять пункцію периферичної вени катетером розміром не менше 18 G, і зазначену суміш вводять із швидкістю 5-6 мл на хвилину об'ємом 300-350 мл. Після закінчення введення суміші, починають забір крові з вени в пакет, самопливно протягом 5-10 хвилин в об'ємі 300-350 мл. Опромінення крові здійснюють із застосуванням вибраної для конкретної патології довжини хвилі, при потужності опромінення 20-25 мВт. Після забору зазначеної кількості крові, здійснюють реінфузію крові зі швидкістю 10 мл на хвилину (рис. 2).

Методика проведення екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 405 нм та 635 нм: венозну кров хворих з груп дослідження опромінювали в магістралі системи ПК 21-02 (ТУ 64-0716-20-91) для переливання крові, кровозамінників та інфузійних розчинів інтенсивністю 25 мВт/см<sup>2</sup> при заборі крові у стерильний контейнер та при реінфузії (об'єм крові 300 мл).

Методика проведення екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі: венозну кров хворих групи дослідження опромінювали в магістралі системи ПК 21-02 (ТУ 64-0716-20-91) для переливання крові, кровозамінників та інфузійних розчинів інтенсивністю 20 мВт/см<sup>2</sup> при заборі крові в стерильний контейнер та при реінфузії (об'єм крові 300 мл).

Такі потужності опромінення були вибрані за результатами попередніх досліджень, проведених у системі *in vitro*. Було встановлено, що така інтенсивність опромінення не викликала гемолізу та не змінювала кількісний склад елементів крові.

Сумарна тривалість процедури екстракорпорального опромінення крові складала 55 хвилин.

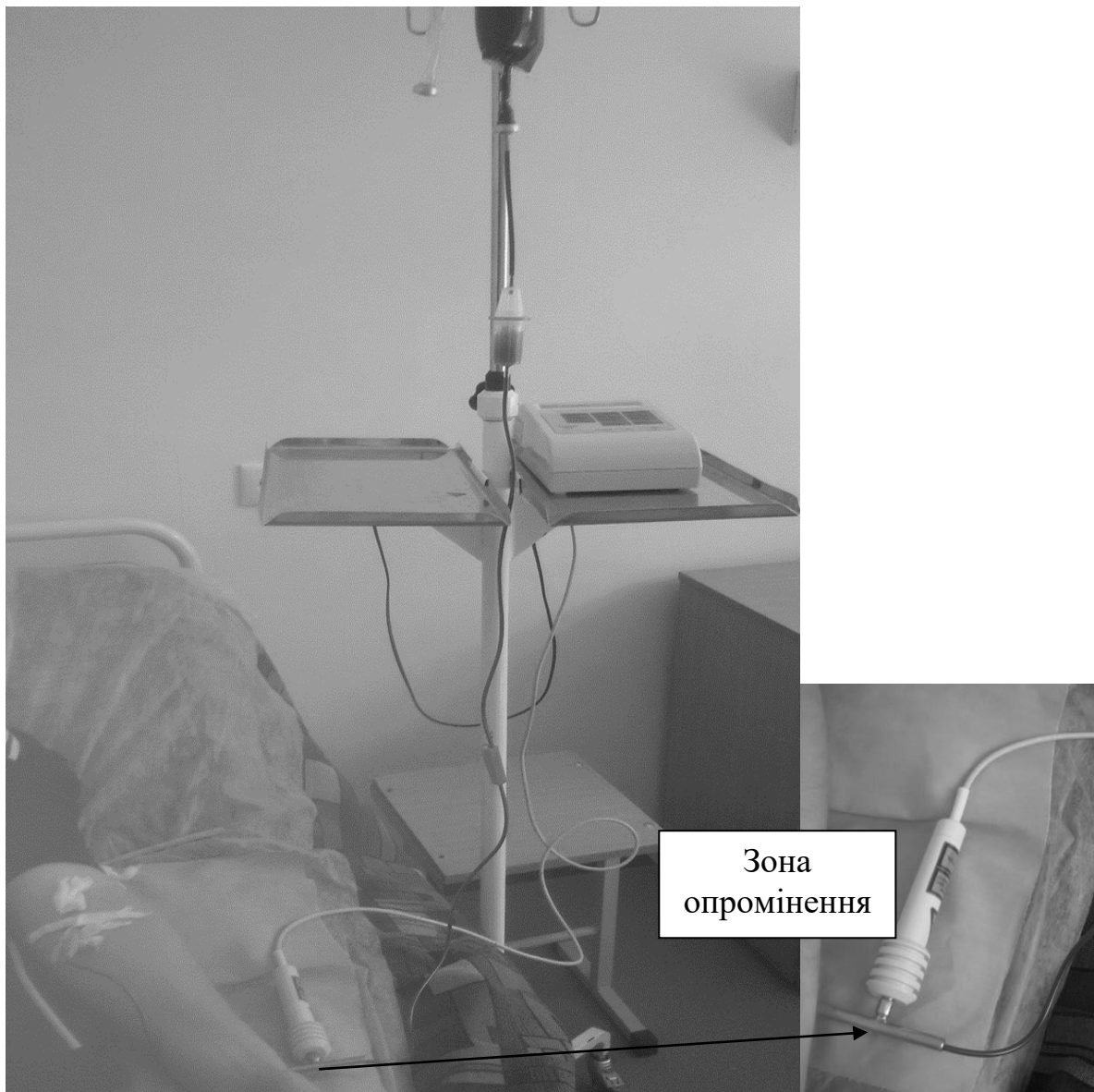


Рис. 2. Спосіб проведення екстракорпорального опромінення крові фотонами світла

Опромінення зони проєкції тімусу фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі проводили через *Incisura jugularis* за грудину під кутом 130-150° потужністю 15 мВт впродовж 15 хвилин.

## 2.5 Статистична обробка результатів

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики (для категоріальних змінних - кількість, частка у %; для кількісних даних -  $n$ , середнє арифметичне, помилка середнього арифметичного, стандартне відхилення; абсолютний зсув, відносний зсув) у динаміці до- та після лікування. При порівнянні двох груп було застосовано критерій Стюдента для незалежних вибірок (якщо дані були розподілені нормально) та непараметричний критерій Уїлкоксона (у разі, якщо розподіл даних не узгоджувався з нормальним). Загальну міжгрупову різницю оцінювали за допомогою критерію Краскела-Уолеса. Подальше попарне порівняння проводили із застосуванням критерію Мана-Уїтні для виявлення пари, яка робить важливий внесок до фактичної статистичної значущості результату [15, 183]. Статистично значимими вважали дані з рівнем достовірності  $p < 0,05$ .

Отримані у процесі дослідження клінічні та лабораторні показники були оброблені методом математичної статистики за допомогою комп'ютерних програм: Excel та пакету SPSS-17.



## РОЗДІЛ 3

**ВИВЧЕННЯ ДІЇ ОПРОМІНЕННЯ ФОТОНАМИ СВІТЛА  
ДОВЖИНОЮ ХВИЛІ 635 НМ ЗРАЗКІВ КРОВІ ДОНОРІВ ТА ХВОРИХ  
НА ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ В СИСТЕМІ IN VITRO НА  
ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ПРИРОДНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ  
ОРГАНІЗМУ**

Відомо, що система мононуклеарних фагоцитів має вирішальне значення у формуванні природної резистентності організму до інфекцій. Останнім часом, не меншу увагу стали приділяти поліморфноядерним лейкоцитам як факторам захисту організму не тільки від патогенних мікроорганізмів, а і як ефекторам протівірусної резистентності. З метою визначення імуномодуючої дії фотонів світла була вивчена функціональна активність фагоцитів (нейтрофільні гранулоцити і моноцити) периферичної крові донорів і хворих на герпесвірусні інфекції при опроміненні зразків крові (табл. 3.1 та 3.2).

Таблиця 3.1

Вплив опромінення фотонами світла in vitro на поглинальну здатність  
нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів крові донорів

Період дослідження	Показники поглинальної здатності			
	Нейтрофільні гранулоцити		Моноцити	
	ФІ (%)	ФЧ (у.о.)	ФІ (%)	ФЧ (у.о.)
До опромінення (n=12)	63,2±1,7	6,6±0,2	46,8±1,0	3,8±0,3
Після опромінення (n=12)	68,6±1,0*	8,3±0,3*	51,7±1,3*	3,9±0,3

Примітка. \* - розбіжності з показником до опромінення статистично достовірні ( $p < 0,05$ ).

Як видно з даних, представлених у таблиці 3.1, поглинальна здатність нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів крові донорів при опроміненні

фотонами світла довжиною хвилі 635 нм, щільністю потужності 25–40 мВт/см<sup>2</sup>, підсилюється. Спостерігається підвищення відсотка фагоцитозу як у нейтрофілів, так і моноцитів. Однак збільшення фагоцитарного числа спостерігалось лише в нейтрофільних гранулоцитів.

Разом з тим, фотоопромінення зразків крові донорів призводить до підвищення метаболічної активності нейтрофілів і моноцитів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Метаболічна активність нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів крові донорів при її опроміненні фотонами світла *in vitro*

Період дослідження	Показники НСТ-тесту					
	Нейтрофільні гранулоцити			Моноцити		
	СП (%)	СТ (%)	ФР (у.о.)	СП (%)	СТ (%)	ФР (у.о.)
До опромінення (n=12)	14,5±0,6	37,0±1,2	22,3±1,6	10,4±0,4	27,5±0,5	17,9±0,6
Після опромінення (n=12)	20,8±1,0*	48,0±1,4*	27,3±1,6*	15,6±1,5*	30,6±2,5*	24,0±2,0*

Примітка. \* - розбіжності статистично достовірні (p<0,05).

Як видно з даних таблиці, спостерігається статистично достовірне підвищення функціонального резерву клітин, що вказує на зростання бактерицидності фагоцитів.

У наступній серії експериментів, досліджували вплив опромінення фотонами світла на фагоцитарну активність лейкоцитів периферичної крові, що опромінювали світлом гелій-неонового лазера з щільністю потужності 0,5 Вт/м<sup>2</sup> протягом 15 і 60 секунд після їх виділення з цільної крові. Контролем служили інтактні лейкоцити (табл. 3.3).

Результати проведених дослідів показали, що опромінення фотонами світла довжиною хвилі 635 нм достовірно підвищує функціональну активність фагоцитів, збільшуючи як відсотковий вміст фагоцитуючих клітин (ФІ), так і їхню поглинальну здатність (ФЧ).

Таким чином, опромінення фотонами світла зразків крові донорів в системі *in vitro* (у зазначеному режимі) призводить до стимуляції поглинальної здатності і метаболічної активності фагоцитів. У більшому ступені стимулююча дія опромінення виявляється на функціональній активності нейтрофільних гранулоцитів, ніж моноцитів крові донорів.

Таблиця 3.3

Вплив опромінення фотонами світла на фагоцитарну активність лейкоцитів

Термін (хвилина) інкубації	Термін опромінення (секунда)					
	0		15		60	
	ФІ (%)	ФЧ (у.о.)	ФІ (%)	ФЧ (у.о.)	ФІ (%)	ФЧ (у.о.)
20	21,6±1,3		21,2±1,6		21,2±2,3	
		3,10±0,15		3,9±1,6*		3,10±0,21
30	21,2±1,7		25,0±1,9*		22,0±1,6*	
		2,60±0,08		3,00±0,12*		3,00±0,16*
60	22,4±1,1		27,6±1,8*		24,6± 2,0*	
		2,60±0,10		3,40±0,21*		3,30±0,13*
120	22,1±1,5		35,6±1,9*		26,6±1,3*	
		2,60±0,12		3,60±0,10*		3,10±0,20*

Примітка. \* - розбіжності між середніми показниками в контролі (без опромінення) і досліді (при опроміненні) статистично достовірні ( $p < 0,05$ ).

Фотоопромінення зразків крові (у тому ж режимі) хворих на герпесвірусні інфекції також свідчить про стимуляцію як поглинальної здатності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів (табл. 3.4), так і їх метаболічної активності (табл. 3.5). Проте, статистично достовірного підвищення ФР моноцитів периферичної крові хворих на герпесвірусні інфекції не відзначається.

Наведені дані свідчать про те, що опромінення фотонами світла може розглядатися як ефективний фактор підвищення функціональної активності

нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на герпесвірусні інфекції. У той же час, ефективність впливу фотонів світла на функціональну активність моноцитів крові вимагає подальшого дослідження.

Таблиця 3.4

Показники поглинальної здатності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів крові хворих на герпесвірусні інфекції при її опроміненні фотонами світла *in vitro*

Період дослідження	Показники поглинальної здатності			
	Нейтрофільні гранулоцити		Моноцити	
	ФІ (%)	ФЧ (у.о.)	ФІ (%)	ФЧ (у.о.)
До опромінення (n=12)	53,0±1,0	5,5± 0,2	43,2± 0,8	3,2± 0,1
Після опромінення (n=12)	61,6±1,0*	7,0± 0,2*	49,8±1,2*	3,2± 0,1

Примітка. \*- розбіжності з показником до опромінення статистично достовірні (p<0,05).

Таблиця 3.5

Метаболічна активність нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів крові хворих на герпесвірусні інфекції при її опроміненні фотонами світла *in vitro*

Період дослідження	Показники НСТ – тесту					
	Нейтрофільні гранулоцити			Моноцити		
	СП (%)	СТ (%)	ФР (у.о.)	СП (%)	СТ (%)	ФР (у.о.)
До опромінення (n=12)	16,8±0,7	38,2±0,8	21,4±0,6	9,3±0,4	24,6±1,0	15,3±0,8
Після опромінення (n=12)	20,0±0,9*	44,9±1,9*	24,6±1,3*	11,9±0,7*	29,4±1,7*	17,5±0,9

Примітка.\* - розбіжності статистично достовірні (p<0,05).

Таким чином, фотони світла довжиною хвилі 635 нм в системі *in vitro* стимулюють поглинальну здатність і метаболічну активність фагоцитів периферичної крові донорів у 1,1-1,4 рази; підвищують функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на

герпесвірусні інфекції в 1,2-1,3 рази. У більшому ступені стимулююча дія виявляється на функціональній активності нейтрофільних гранулоцитів, ніж моноцитів периферичної крові донорів. Фотони світла є ефективним фактором підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на герпесвірусні інфекції.

**Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:**

1. Березина Л.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения крови в системе *in vitro* на функциональную активность фагоцитов / Л.В. Березина, В.И. Матяш, И.В. Фильчаков // Ежемесячный научный журнал «Scientific-Researches», Молдова. – 2016. - №3. – С.5-9.

## РОЗДІЛ 4

**ДОСЛІДЖЕННЯ IN VITRO ВПЛИВУ ФОТОНІВ СВІТЛА ЩОДО  
ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КЛІТИН ПЕРЕЩЕПЛЮВАЛЬНОЇ КУЛЬТУРИ  
MDCK ТА ЦИТОПАТОГЕННОЇ ДІЇ ВІРУСУ ГРИПУ А (H3N2)**

З метою визначення можливої противірусної дії фотонів світла досліджено in vitro вплив опромінення з різною довжиною хвилі у неперервному та імпульсному режимах роботи лазера на життєздатність клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенну дію вірусу грипу А (H3N2) (штам А/Texas/50/2012).

Дослідження довели, що опромінення фотонами світла довжиною хвилі 635 нм клітин за 2 години після інфікування не забезпечувало захист чутливих клітин від ЦПД вірусів грипу (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Вплив різних діапазонів опромінення фотонами світла довжиною хвилі  
635 нм на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK			
	Неопромінені проби	Опромінення потужністю		
		5мВт/10хв.	5мВт/20хв.	10мВт/10хв.
Культура клітин MDCK	-	-	-	-
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	++++	++++	+++

Примітка. - відсутність ЦПД; + наявність ЦПД.

Такі дані були отримані при використанні різних діапазонів опромінення, що може свідчити про відсутність дії фотонів світла цієї довжини хвилі на реплікацію вірусів грипу.

Аналогічні результати були отримані при використанні опромінення

фотонами світла довжиною хвилі 405 нм. Як свідчать дані наведені в таблиці 4.2 жодний з використаних діапазонів опромінення не захищав чутливі клітини від ЦПД вірусів грипу.

Таблиця 4.2

Вплив різних діапазонів опромінення фотонами світла довжиною хвилі 405нм на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK			
	Неопромінені проби	Опромінення потужністю		
		5мВт/10хв.	5мВт/20хв.	10мВт/10хв.
Культура клітин MDCK	-	-	-	-
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	++++	+++	++++

Примітка. - відсутність ЦПД; + наявність ЦПД.

Слід зауважити, що опромінення довжиною хвилі 405 нм більшою потужністю у 30-50 мВт також не відміняло цитопатогенну дію вірусів грипу (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вплив опромінення фотонами світла довжиною хвилі 405 нм потужністю 30 та 50 мВт на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK				
	Неопромінені проби	Опромінення потужністю			
		30мВт/10хв.	30мВт/20хв.	50мВт/10хв.	50мВт/20хв.
Культура клітин MDCK	-	-	-	-	-
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	+++	+++	+++	+++

Примітка. - відсутність ЦПД; + наявність ЦПД.

Аналогічні дані були отримані при використанні опромінення фотонами світла довжиною хвилі 405 нм і 635 нм потужністю 50 мВт в імпульсному режимі на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Вплив опромінення фотонами світла довжиною хвилі 405 нм і 635 нм потужністю 50 мВт в імпульсному режимі на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK				
	Неопромінені проби	Опромінення в імпульсному режимі			
		405 нм потужністю 50 мВт/10 хв.		635 нм потужністю 50 мВт/10 хв.	
		40 Гц	90 Гц	40 Гц	90 Гц
Культура клітин MDCK	–	–	–	–	–
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	+++	+++	+++	+++

Примітка. - відсутність ЦПД; + наявність ЦПД.

Аналогічні результати були отримані при використанні опромінення фотонами світла довжиною хвилі 532 нм (табл. 4.5).

Як свідчать дані наведені в таблиці 4.5 жодний з використаних діапазонів опромінення не захищав чутливі клітини від ЦПД вірусів грипу.



Таблиця 4.5

Вплив різних діапазонів опромінення фотонами світла довжиною хвилі 532 нм на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK			
	Неопромінені проби	Опромінення потужністю		
		10мВт/5хв.	10мВт/10хв.	10мВт/20хв.
Культура клітин MDCK	-	-	-	-
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	++++	+++	++++

Примітка. - відсутність ЦПД; + наявність ЦПД.

Використання фемтосекундного лазера для опромінення інфікованої культури клітин MDCK не відміняло цитопатагенну дію вірусів грипу. Такий ефект відмічався при використанні фотонів світла довжиною хвилі 350 нм та 405 нм у різних діапазонах опромінення (табл. 4.6 і 4.7).

Таблиця 4.6

Вплив різних діапазонів опромінення фемтосекундним лазером довжиною хвилі 350 нм на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK			
	Неопромінені проби	Опромінення потужністю		
		5мВт/10хв.	10мВт/10хв.	15мВт/5хв.
Культура клітин MDCK	-	-	-	-
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	+++	+++	+++

Примітка. - відсутність ЦПД; + наявність ЦПД.

Таблиця 4.7

Вплив різних діапазонів опромінення фемтосекундним лазером довжиною хвилі 405 нм на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK			
	Неопромінені проби	Опромінення потужністю		
		5мВт/10хв.	10мВт/10хв.	15мВт/5хв.
Культура клітин MDCK	-	-	-	-
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	++++	+++	+++

Примітка. - відсутність ЦПД; + наявність ЦПД.

Таким чином, у системі *in vitro* на моделі перещеплювальних клітин MDCK та вірусу грипу А(Н3N2) (штам А/Texas/50/2012) встановлено, що досліджені режими застосування фотонів світла (довжина хвилі 370, 405, 532 і 635 нм у неперервному та імпульсному режимах, експозиції 5-20 хвилин і потужності 5-50 мВт/см<sup>2</sup>) не впливають на цілісність моношару, життєздатність клітин та цитопатогенну дію вірусу. Отримані дані свідчать про відсутність прямої противірусної дії.

#### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:**

1. Березіна Л.В. Визначення противірусної дії низько інтенсивного лазерного опромінення на моделі чутливих клітин та вірусу грипу / Л.В. Березіна, І.В. Фільчаков, А.П. Міроненко, Л.В. Радченко, В.С. Войцехович, В.В. Холін // Фотобіологія та фотомедицина. – 2014. - №1-2. - С.59-63.

## РОЗДІЛ 5

### **ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ ФОТОНАМИ СВІТЛА ДОВЖИНОЮ ХВИЛІ 405 НМ НА ПІДСТАВІ ОЦІНКИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ОРГАНІВ І СИСТЕМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН**

З метою експериментального обґрунтування безпеки екстракорпорального опромінення крові фотонами світла, для створення ефективної технології лікування хворих, проведено в експерименті оцінку дії аутологічної та аллогенної крові, попередньо опроміненої лазером в системі *in vitro*, на функціонування органів і систем та виживання лабораторних щурів.

#### **5.1 Виживання тварин при внутрішньовенному введенні ауто- та аллогенної крові**

Впродовж експерименту досліджувані показники у тварин інтактних відносно введення ауто- чи аллогенної крові залишалися в межах фізіологічних норм: вони активно споживали корм та воду, зовні були охайними, зберігалася рухова та пошукова реакція, а також реакція на зовнішні показники; тварини нормально набирали масу тіла (табл. 5.1). Загибелі серед тварин даної групи не було.

Серед тварин, яким вводили кров - як аутогенну так і аллогенну, загибелі також не спостерігалось, вони залишалися живими протягом всього терміну спостереження (90 діб).

Таблиця 5.1

## Вживання щурів при введенні ауто- і аллогенної крові

Умови досліджу	№ п/п	Маса, г		Отриманий ефект*, термін (доба)					
		початкова	кінцева	1	2	5	7	14	загальна смертність(%)
Інтактні щури	1	160	185	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0
	2	172	190						
	3	158	175						
	4	167	188						
	5	175	190						
	6	180	295						
Внутрішньовенне введення аутогенної неопроміненої крові	1	192	215	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0
	2	230	245						
	3	240	262						
	4	180	215						
	5	150	172						
	6	160	185						
	7	142	168						
Внутрішньовенне введення аллогенної неопроміненої крові	1	124	145	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0
	2	120	148						
	3	119	142						
	4	123	150						
	5	120	147						
	6	160	185						
	7	156	178						
	8	163	185						
	9	160	185						
Внутрішньовенне введення опроміненої аутогенної крові	1	192	213	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0
	2	230	242						
	3	240	255						
	4	180	195						
Внутрішньовенне введення опроміненої аллогенної крові	1	190	215	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0
	2	186	215						
	3	162	183						
	4	198	220						
	5	235	258						
	6	217	232						
	7	195	210						
	8	198	218						
	9	195	220						
	10	247	258						
	11	192	220						

Як свідчать дані наведені в таблиці 5.2, загибелі піддослідних тварин у період 14 діб - 3 місяці після введення аллогенної крові не спостерігалось при одноразовому внутрішньовенному введенні як попередньо опроміненої, так і інтактної крові.

Таблиця 5.2

Вплив аллогенної крові після внутрішньовенного введення на виживання тварин у період 14 діб - 3 місяці

Термін спостереження	Вживання тварин при введенні*	
	опроміненої крові	неопроміненої крові
14	0/11	0/9
30	0/11	0/9
60	0/11	0/9
90	0/11	0/9

Примітка. \* - відношення кількості тварин, які загинули, до їх загальної кількості у групі.

Після встановлення впливу опроміненої крові на виживання піддослідних тварин в динаміці проводили дослідження показників функціонального стану органів та систем організму.

## **5.2 Вплив аллогенної опроміненої крові на соматичні показники тварин, масові коефіцієнти внутрішніх органів, функціональний стан органів та систем щурів**

За даними таблиці 5.3 серед досліджуваних показників, відмінностей останніх у тварин, яким внутрішньовенно вводили опромінену чи неопромінену аллогенну кров, не встановлено на 14 добу експерименту.

Таблиця 5.3

Клінічні симптоми впливу введення аллогенної крові білих щурів (14 доба)

Клінічні симптоми	Наявність ефекту*	
	Введена кров	
	Неопромінена	Опромінена
Температура тіла	0/9	0/11
Насторожуваність	0/9	0/11
Дихання: задуха, зміна частоти глибини	0/9 0/9 0/9	0/11 0/11 0/11
Ціаноз	0/9	0/11
Рухова активність: сповільнена підвищена	0/9 0/9	0/11 0/11
Тремор	0/9	0/11
Судоми: клонічні тонічні	0/9 0/9	0/11 0/11
Тонус м'яз	0/99	0/11
Рефлекси	0/9	0/11
Розгинання обіймання больовий	0/9	0/11
Аритмія	0/9	0/11
Дратівливість	0/9	0/11
Екзофтальм	0/9	0/11
Салівація	0/9	0/11
Птоз	0/9	0/11
Витривалість фізична	0/9	0/11
Зміна стану шкірного покриву	0/9	0/11

Примітка. \* - відношення тварин з позитивним відгуком до загальної кількості тварин в групі.

Подальші спостереження базувалися на необхідності дослідження стану тварин при дії опроміненої крові протягом тривалого (віддаленого) періоду (3 місяці) з метою виявлення можливого негативного впливу на функціонування життєво-важливих органів та систем. Результати вимірювання маси тварин протягом 50 діб після введення аллогенної опроміненої крові свідчать про закономірний фізіологічний приріст маси (табл. 5.4), який достовірно не відрізняється від такого для тварин, яким введено аллогенну неопромінену кров.

Таблиця 5.4

Вплив аллогенної крові на масу тварин (г,  $M \pm m$ )

Термін дослідження (доба)	Введена кров	Маса, г ( $M \pm m$ )
Вихідні дані	Неопромінена	189,0 $\pm$ 3,6
14 (n=9)		203,0 $\pm$ 4,2
21 (n=9)		228,3 $\pm$ 4,9
30 (n=9)		238,6 $\pm$ 3,9
50 (n=9)		255,0 $\pm$ 2,7
Вихідні дані	Опромінена	201,5 $\pm$ 8,05
14 (n=11)		227,0 $\pm$ 8,90
30 (n=11)		262,6 $\pm$ 7,49
50 (n=11)		253,2 $\pm$ 10,49
60 (n=11)		268,6 $\pm$ 5,20

Одержані результати вказують на відсутність закономірних статистично значущих змін температури тіла тварин внаслідок введення опроміненої аллогенної крові, за виключенням періоду 50-80 діб після введення опроміненої аллогенної крові. Зниження температури тіла на  $1,0 \pm 0,4$ , очевидно, призводило до згуртування тварин в клітках (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

## Вплив аллогенної крові на температуру тіла білих щурів

Термін дослідження, доба	Введена кров	Температура, °C
Вихідні дані	Інтактна	38,60±0,2
14 (n=9)		38,0±0,13
30 (n=9)		38,40±0,13
50 (n=9)		38,20±0,12
60 (n=9)		38,30±0,10
80 (n=9)		38,60±0,34
Вихідні дані	Опромінена	38,40±0,19
14 (n=11)		38,65±0,09
30 (n=11)		38,70±0,09
50 (n=11)		37,50±0,09*
60 (n=11)		37,40±0,08*

Примітка. \* - достовірні зміни по відношенню до контролю та вихідних даних.

Для визначення впливу крові на масові коефіцієнти внутрішніх органів проведено декапітацію експериментальних щурів на 14 добу після введення ауто- або аллогенної крові (опроміненої та неопроміненої), розтин та макроскопічний огляд [36, 61, 186, 199]. Видаляли внутрішні органи, зважували та визначали масові коефіцієнти (співвідношення маси органу до маси тіла тварин, табл. 5.6). Контролем слугував матеріал, вилучений у інтактних тварин.

Загальний стан дослідних та контрольних тварин був задовільний. На шкірі та слизових оболонках патологічних змін не спостерігалось. При розтині піддослідних тварин серозні оболонки гладкі, блискучі, рідина у плевральних та черевній порожнинах відсутня. Порожнина перикарду вільна від рідини, листки перикарду та епікарду гладкі, блискучі. При макроскопічному дослідженні не виявлено візуально значущих порушень, змін форми та розмірів внутрішніх органів тварин (серце, легені, стравохід, шлунок, тонка та товста кишки, печінка, підшлункова залоза, тімус, селезінка, лімфатичні вузли, нирки, сім'яники,



надниркові залози, щитовидна залоза, головний мозок). Кровонаповнення органів було в нормі.

Таблиця 5.6

Вплив ауто- та аллогенної крові на масові коефіцієнти внутрішніх органів білих щурів (мг/100 г тканини)

Статистичні показники	Групи тварин				
	Інтактні	Неопромінена кров		Опромінена кров	
		аутогенна	аллогенна	аутогенна	аллогенна
Коефіцієнти маси серця					
N	10	3	6	1	4
M	0,34	0,34	0,34	0,30	0,33
±m	0,02	0,02	0,02	-	0,01
P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Коефіцієнти маси печінки					
N	10	3	6	1	6
M	3,62	3,56	4,09	3,62	3,92
±m	0,23	0,36	±0,32	-	0,33
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P2				>0,05	>0,05
Коефіцієнти маси нирок					
N	10	3	6	1	4
M	0,67	0,63	0,62	0,66	0,70
±m	0,03	0,04	0,05	-	0,06
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P2				>0,05	>0,05
Коефіцієнти маси наднирників					
N	10	3	6	1	4
M	0,023	0,025	0,023	0,025	0,024
±m	0,002	0,003	±0,002	-	0,001
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P2			>0,05	>0,05	>0,05
Коефіцієнти маси легенів					
N	10	3	6	1	4
M	0,89	0,75	0,89	0,85	0,88
±m	±0,05	0,07	0,07	-	0,07
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P2				>0,05	>0,05

Примітка. p1 - рівень достовірності зміни по відношенню до даних у інтактних тварин; p2 - рівень достовірності зміни по відношенню до даних тварин, яким вводили неопромінену кров.

Динаміка масових коефіцієнтів усіх досліджених органів тварин в експериментальних групах, яким вводили ауто- чи аллогенну неопромінену чи опромінену кров, не відрізнялась від такої в контрольній групі тварин.

На підставі викладених результатів визначення показників масових коефіцієнтів внутрішніх органів можна зробити припущення, що введення ауто- чи аллогенної крові не має органотропної дії.

Стан периферичної крові оцінювали за вмістом гемоглобіну, кількістю еритроцитів і лейкоцитів, часом згортання крові (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Вплив введення аллогенної крові на морфологічний склад та деякі реологічні показники периферичної крові білих щурів

Термін дослідження	Група тварин	
	Інтактні щури	Введена опромінена кров
Гемоглобін, г/л		
Вихідні дані	140,0±10,2	-
14 діб	144,5±11,9	149,2±10,3
30 діб	148,0±10,8	151,0±9,6
60 діб	145,0±12,9	150,0±10,7
90 діб	145,2±8,60	162,4±9,3
Час згортання, с		
Вихідні дані	75,0±6,2	-
14 діб	65,0±6,7	70,0±6,7
28 діб	69,4±5,8	62,9±5,9
60 діб	73,8±6,7	66,7±4,8
90 діб	76,7±7,7	62,0±3,9
Кількість еритроцитів, $10^{12}/л$		
Вихідні дані	5,6±0,55	-
14 діб	5,3±0,21	4,9±0,75
28 діб	5,5±0,35	5,4±0,35
60 діб	4,95±0,45	4,3±0,44
90 діб	5,6±0,45	5,2±0,28
Кількість лейкоцитів, $10^9/л$		
Вихідні дані	12,5±0,50	-
14 діб	11,50±0,80	17,03±0,66*
28 діб	10,30±0,50	15,40±0,82*
60 діб	11,90±0,60	13,50±0,80
90 діб	12,50±1,10	15,27±0,60*

Примітка. \* - достовірні зміни по відношенню до вихідних даних.

Результати дослідження свідчать про відсутність стійких закономірних змін кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, реологічних властивостей крові та кількості лейкоцитів у крові білих щурів.

Стан серцево-судинної системи в умовах внутрішньовенної ін'єкції крові оцінювали за показниками частоти пульсу при реєстрації електрокардіограми (на багатофункціональному поліграфі). Реєстрацію здійснювали після попередньої адаптації піддослідних тварин до умов фіксації. Отримані результати систематизовані та представлені в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Вплив введення аллогенної крові на частоту серцевих скорочень  
(ЧСС,  $M \pm m$ )

Термін дослідження	Введена кров	
	Неопромінена	Опромінена
Вихідні дані ЧСС, уд./хв.	417,5±27,7	390,5±22,4
14 діб ЧСС, уд./хв.	363,6±18,9	379,0±12,9
30 діб ЧСС, уд./хв.	413,3±6,5	414,2±6,3
60 діб ЧСС, уд./хв.	398,0±40,0	400,6±10,5
90 діб ЧСС, уд./хв.	416,0±40,2	387,0±14,5

Згідно даних літератури, діапазон коливань частоти серцевих скорочень у білих щурів в нормі досить широкий, що спостерігалось і в даних дослідженнях, але істотної закономірної зміни ЧСС при введенні опроміненої крові у тварин не виявлено.

З метою виявлення будь-яких порушень функцій міокарда, в тому числі дистрофічного характеру, проаналізовані показники електрокардіограми (табл. 5.9).

Згідно отриманих даних, у піддослідних тварин спостерігався правильний синусовий ритм, нормальна фізіологічна координація скорочень передсердь і шлуночків. Вихідний інтервал провідності збудження з передсердь у шлуночки був стабільним у всі терміни спостереження.

Висота зубців ЕКГ також свідчить про нормальний функціональний стан

міокарду, а незмінність положення сегменту QRS та зубця Т відносно ізолінії показують відсутність впливу на реполяризаційні і метаболічні процеси в міокарді та його повноцінну енергетичну забезпеченість.

Таблиця 5.9

Вплив аллогенної крові на показники ЕКГ білих щурів в умовах хронічного експерименту ( $M \pm m$ )

Термін спостереження	Введена кров	
	Неопромінена	Опромінена
Передсердно-шлуночкова провідність, P-Q, мс		
Вихідні дані	40,2 ± 3,9	45,2 ± 3,2
14 діб	47,3 ± 2,4	43,6 ± 5,6
28 діб	48,0 ± 2,7	47,9 ± 3,8
60 діб	45,2 ± 2,7	44,3 ± 2,8
Внутрішньо-шлуночкова провідність, QRS, мс		
Вихідні дані	12,2 ± 1,3	11,2 ± 1,8
14 діб	13,4 ± 1,1	14,5 ± 1,9
28 діб	11,7 ± 0,96	13,4 ± 1,09
60 діб	13,7 ± 0,56	12,0 ± 0,60
Вольтаж зубця R, мВ		
Вихідні дані	0,59 ± 0,06	0,55 ± 0,06
14 діб	0,62 ± 0,06	0,62 ± 0,05
28 діб	0,56 ± 0,05	0,63 ± 0,03
60 діб	0,60 ± 0,04	0,65 ± 0,07

Примітка. \*- достовірні зміни по відношенню до вихідних даних.

Таким чином, однократне введення опроміненої та неопроміненої аллогенної крові не призводить до патологічних порушень серцево-судинної системи піддослідних тварин.

За даними таблиці 5.10 достовірних змін частоти дихання у піддослідних щурів не відбулося. Це підтверджує відсутність шкідливого впливу аллогенної крові на систему дихання у тварин.

Таблиця 5.10

## Вплив аллогенної крові на функцію дихання тварин

Термін спостереження	Неопромінена кров	Опромінена кров
Частота дихання за хвилину ( $M \pm m$ )		
Вихідні дані	110,8±7,4	122,5±10,2
14 діб	125,3±9,5	120,5±11,4
28 діб	131,2±14,2	125,8±10,5
60 діб	128,2±13,3	126,3±11,2
90 діб	117,7±8,8	125,4±9,9

Примітка. \* - достовірні зміни по відношенню до вихідних даних.

Функціональний стан центральної нервової системи за умов однократного введення аллогенної крові в динаміці вивчали за загальноприйнятим методом "відкритого поля". Реєстрували рухову та пошукову активність й поведінкові реакції білих щурів за показниками довжини пройденого шляху, кількості стойок, умивань, обстежених "норок", уринацій і дефекацій. Отримані результати представлені в таблиці 5.11.

Всі тварини, включені до експерименту, зберігали характерні поведінкові реакції, рухому й пошукову активність, тестовані кількісні показники яких знаходились у межах фізіологічних коливань. Виявлені окремі відхилення окремих показників мали тимчасовий незакономірний характер. Таким чином, однократне введення аллогенної крові не призводить до порушення реакцій організму центрального генезу.

Таблиця 5.11

Вплив аллогенної крові на деякі показники діяльності ЦНС ( $M \pm m$ )

Термін спостереження	Введена кров	
	Опромінена	Неопромінена
Довжина пройденого шляху, м		
Вихідні дані	1,10±0,10	1,31±0,13
14 діб	1,00±0,10	2,15±0,34
30 діб	1,05±0,10	2,50±0,29*
60 діб	1,52±0,22	1,85±0,24
90 діб	1,98±0,33	2,18±0,27*
Кількість вертикальних стоек		
Вихідні дані	5,0±0,38	5,4±1,90
14 діб	4,6±1,7	7,85±1,70
30 діб	5,6±1,2	5,85±1,13
60 діб	4,9±1,3	4,53±0,82
90 діб	4,2±1,4	4,20±0,62
Кількість уринацій		
Вихідні дані	2,4±0,5	2,2±0,7
14 діб	3,0±0,7	1,8±0,22
30 діб	2,2±0,7	1,7±0,3
60 діб	2,6±0,5	1,0±0,2
90 діб	2,4±0,5	0,9±0,12
Кількість дефекацій		
Вихідні дані	2,0±0,5	62,37±0,5
14 діб	3,2±0,19	3,33±0,38
30 діб	1,8±0,5	2,57±0,43
60 діб	1,6±0,5	3,10±0,62
90 діб	1,6±0,5	4,9±0,62

Примітка. \* - достовірні зміни по відношенню до вихідних даних.

При дослідженні функціонального стану нирок на тлі одноразового введення опроміненої крові критерієм оцінки стану була їх екскреторна активність. Протягом 3-х місяців спостереження періодично визначались такі показники, як добовий діурез, рН сечі, кількість сечовини. Отримані дані представлені в таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

## Показники функціонування нирок при введенні аллогенної крові

Термін спостереження	Неопромінена	Опромінена
Добовий діурез, мл		
Вихідні дані	8,7±0,7	8,7±0,9
14 діб	9,1±0,8	9,4±1,0
30 діб	10,0±0,9	9,8±1,4
60 діб	12,3±0,9	11,3±1,2
90 діб	14,3±1,2*	14,1±1,1*
рН сечі		
Вихідні дані	5,6±0,2	5,6±0,2
14 діб	5,5±0,3	5,2±0,4
30 діб	5,7±0,6	5,5±0,6
60 діб	5,3±0,7	5,0±0,6
90 діб	5,7±0,5	5,2±0,5
Концентрація сечовини, ммоль/л		
Вихідні дані	4,1±0,7	4,10±0,70
14 діб	5,0±0,3	6,36±0,52*
30 діб	5,1±0,4	5,55±0,70
90 діб	4,9±0,4	5,17±0,36

Примітка. \* - достовірні зміни по відношенню до вихідних даних,  $p < 0,05$ .

У піддослідних тварин виділена сеча нормального солом'яно-жовтого кольору. Результати дослідження свідчать про достовірну стабільність величини рН сечі, що обумовлюється відсутністю порушень екскреторної функції

клубочків та пов'язаного з нею ацидозу. Добовий діурез залишається на рівні показників контрольної групи, а зростання об'єму є закономірним, оскільки збільшується маса тварин і кількість сечі на 100 г маси є достатньо стабільною.

Не відбувається також підвищення вмісту в сироватці крові азотвміщуючих речовин, що свідчить про відсутність ознак ниркової недостатності. Мікроскопічні дослідження осаду сечі показали: в полі зору зустрічаються поодинокі епітеліальні циліндри та клітини плоского епітелію, кристали тріпельфосфату, лейкоцити 1-2 в полі зору, що не впливає на колір та на прозорість сечі. Отримана клінічна картина сечі у щурів дозволяє зробити висновок про відсутність патологічних процесів видільної системи.

З огляду на важливість збереження бар'єрної функції печінки на тлі дії опроміненої крові, доцільним було вивчення динаміки дезінтоксикаційної активності печінки протягом 3-х місяців після одноразового внутрішньовенного введення білим щурам аллогенної крові за показником тривалості сну, викликаного тіопенталом натрію. Отримані результати представлені в таблиці 5.13.

Згідно отриманих результатів, введення аллогенної крові не чинить негативної дії на активність захисних окислювально-відновних процесів в гепатоцитах.

Таблиця 5.13

## Вплив аллогенної крові на дезінтоксикуючу функцію печінки щурів

Термін дослідження (доба)	Тривалість сну, хв. (M±m)	
	Введена кров	
	Неопромінена	Опромінена
Вихідні дані	22,8±1,9	22,8±1,9
14	25,7±1,2	28,2±2,4
30	24,1±2,3	27,7±1,8
60	21,9±2,10	29,2±3,7
90	23,8±1,7	30,4±3,3



Одним з важливих об'єктів депонуючої й синтетичної функцій печінки є глікоген, вміст якого відображено при дії опроміненої крові (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Вплив аллогенної крові на вміст глікогену ( $M \pm m$ , мг%)

Термін спостереження (доба)	Неопромінена кров	Опромінена кров
Вихідні дані	12,7±1,4	12,7±1,4
14	9,4±0,97	9,72±2,5
30	13,6±2,9	19,7±1,23*
90	14,6±3,00	15,9±3,2

Примітка. \* - достовірні зміни по відношенню до вихідних даних.

Таким чином, закономірних змін рівня глікогену в умовах введення аллогенної крові не відбувалося, хоч в окремі періоди (30 доба) і встановлено його достовірне зростання.

Для характеристики функції печінки використовували також ряд інших показників: активність амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лужна фосфатаза, загальні білки та ліпіди. Саме ці показники використовуються в лабораторній практиці для дослідження функціонального стану печінки. Підвищення активності амінотрансфераз в крові може свідчити про ушкодження тканин і різний ступінь порушення метаболізму, а тому є діагностичним тестом захворювань, які супроводжуються органічними змінами тканин. Активність АЛТ та АСТ визначали за допомогою біотестів "Lachema" в сироватці крові щурів (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Вплив аллогенної крові на ферментативну активність та синтетичну функцію печінки

Термін дослідження	Введена кров	
	Неопромінена	Опромінена
Аланінамінотрансфераза, мкмоль.год./л		
Вихідні дані	0,46±0,04	0,46±0,02
14 діб	0,48±0,02	0,52±0,05
30 діб	0,42±0,03	0,48±0,04
90 діб	0,42±0,01	0,47±0,02
Аспартатамінотрансфераза, мкмоль.год/л		
Вихідні дані	0,94±0,02	0,86±0,06
14 діб	0,94±0,03	0,86±0,05
30 діб	0,92±0,06	0,88±0,05
90 діб	1,16±0,04	1,10±0,10
Глюкоза, ммоль/л		
Вихідні дані	5,28±0,53	5,28±0,40
14 діб	4,31±0,32	3,95±0,32
30 діб	5,31±0,46	5,19±0,46
90 діб	7,15±0,68	5,86±0,48
Молочна кислота, ммоль/л		
Вихідні дані	1,91±0,20	1,91±0,20
14 діб	2,01±0,11	1,97±0,02
30 діб	2,11 ±0,04	2,68±0,19
90 діб	2,38±0,38	2,46±0,17
Лужна фосфатаза, мкмоль/хв.л		
Вихідні дані	174,5±16,0	144,5±16,0
14 діб	162,5±12,9	150,6±8,9
30 діб	169,5±10,8	134,3±14,1
90 діб	141,2±11,9	106,7±9,1
Загальний білок, г/%		
Вихідні дані	83,4±8,20	83,4±8,20
14 діб	81,7±4,6	97,7±9,6
30 діб	93,0±6,2	95,9±5,3
90 діб	84,7±7,8	82,8±2,9
Загальні ліпіди, г/л		
Вихідні дані	4,20±0,27	4,20±0,27
14 діб	5,49±0,90	5,19±0,65
30 діб	4,61±0,64	6,23±0,57
90 діб	5,08±0,89	6,98±0,81

Встановлено, що однократне введення аллогенної крові істотно не викликало змін активності АСТ і АЛТ, вмісту молочної кислоти, загального білка, ліпідів, глюкози, лужної фосфатази у сироватці крові щурів.

Таким чином, встановлено, що закономірних змін у функціонуванні життєво важливих органів та систем у нелінійних білих щурів при введенні опроміненої крові не виявлено. Введення аутогенної та аллогенної опроміненої крові не спричинило жодного летального випадку тварин.

Наведені дані можна розглядати як експериментальне обґрунтування безпечності екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм для створення ефективної технології лікування хворих.

#### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:**

1. Березіна Л.В. Оцінка дії аутологічної та аллогенної крові, попередньо опроміненої фотонами світла в системі IN VITRO, на виживання та життєдіяльність лабораторних щурів / Л.В. Березіна, І.В. Фільчаков, Н.М. Серединська // Профілактична медицина. – 2015. - №1-2. - С.28-32.

## РОЗДІЛ 6

### ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ХВОРИХ ЗА ДОСЛІДЖУВАНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

До початку лікування проведено перевірку груп дослідження та груп порівняння щодо репрезентативності за частотою клінічних і неврологічних синдромів, значеннями середніх клініко-біохімічних показників, середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів, середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, середніх значень рівнів аутоімунних антитіл та ЦК з визначенням статистично значущих відмінностей.

Під час обстеження до початку лікування у всіх хворих були виявлені клінічні синдроми, що характерні для герпесвірусних інфекцій. Мали місце різного ступеня виразності та частоти гемодинамічні порушення, дисфункція шлунково-кишкового тракту, збільшення розмірів печінки і селезінки, лімфаденопатія, лихоманка. Дані за частотою клінічних синдромів у досліджуваних групах хворих представлені в таблиці 6.1.

Гемодинамічні порушення у середньому виявлялися у 34,7 % випадків (частота цього показника в групах знаходилася в межах від  $(32,6 \pm 4,9)$  % до  $(40 \pm 11,5)$  %) та характеризувалися зниженням або підвищенням систолічного і діастолічного артеріального тиску з помірною зміною пульсового тиску і пульсової хвилі; зниженням периферичного кровотоку, що проявлялося блідістю шкірних покривів.

Дисфункція шлунково-кишкового тракту у середньому визначена у 62,1 % хворих (частота даного показника в групах – від  $(60,0 \pm 9,9)$  % до  $(66,7 \pm 14,8)$  %) і проявлялася відсутністю апетиту, нудотою, важкістю в епігастрії, здуттям живота, послабленням стулу або запорами.

Збільшення розмірів печінки не перевищувало 4 см з-під краю реберної дуги, у середньому було +1,5-2 см, виявлено в 93,0 % випадків, при цьому

частота даного показника в групах знаходилася в межах від (86,7±16,9) % до (94,8±8,3) %.

Таблиця 6.1

Частота клінічних синдромів у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування

Клінічні синдроми	Частота клінічних синдромів у хворих по групах									
	Група порівняння (n=60)		Групи дослідження							
			1 (n=30)		2 (n=30)		3 (n=30)		4 (n=135)	
	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %
Гемодинамічні порушення	22	36,7±7,8	11	36,7±11,0	12	40±1,5	10	33,3±10,5	44	32,6±4,9
Дисфункція шлунково-кишкового тракту	36	60,0±9,9	20	66,7±14,8	18	60±1,4	19	63,3±14,5	84	62,2±6,8
Збільшення розмірів печінки	56	93,3±12,4	28	93,3±17,5	26	86,7±16,9	27	90±17,2	128	94,8±8,3
Збільшення розмірів селезінки	16	26,7±6,6	9	30,0±9,9	8	26,7±9,4	7	23,3±8,8	41	30,4±4,7
Лімфаденопатія	52	86,7±12,0	28	93,3±17,5	27	90±1,7	26	86,7±16,9	121	89,6±8,1
Лихоманка	36	60,0±9,9	21	70±1,5	20	66,7±14,8	18	60±14,1	93	68,9±7,1

Збільшення розмірів селезінки було незначним, не перевищувало 1-1,5 см з під краю реберної дуги і діагностовано у середньому тільки у 28,4 % хворих (частота даного показника в групах – від (23,3±8,8) % до (30,4±4,7) %).

Лімфаденопатія визначена у досить значної кількості хворих – 89,1 %, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від

(86,7±12,0) % до (93,3±17,5) %, в основному виявлено збільшення шийних, пахвових, пахових лімфовузлів до 1,5 см в діаметрі; вони були безболісні, еластичні.

Лихоманка в середньому відзначалася в 66,0 % випадках (частота даного показника в групах знаходилася в межах від (60,0±9,9) % до (70±15,2) %), характеризувалася постійним підвищенням температури тіла до субфебрильних значень, 37,1-37,5 °С.

Представлені дані свідчать, що за частотою зазначених вище показників групи дослідження і порівняння статистично достовірно не відрізнялися між собою.

Не зважаючи на наявність клінічних проявів вірусного інфекційного процесу, визначалися неврологічні ознаки. Поєднання і вираженість даних неврологічних синдромів відображає ступінь і глибину ураження НС. Частота неврологічних синдромів, найбільш типових для запальних процесів центральної і периферичної нервової системи, які спостерігались у хворих дослідних груп і групи порівняння за результатами об'єктивного дослідження неврологічного статусу до лікування, представлені в таблиці 6.2.

Астенічний синдром був діагностований у 100,0 % хворих. Проявлявся підвищеною стомлюваністю, зниженою стійкістю до адекватних або навіть знижених навантажень, втратою апетиту; порушенням сну; дратівливістю; тривожністю; зниженням концентрації, уваги; після нічного сну відчуттям розбитості, браку бадьорості і відпочинку, зниженням інтересу до будь-якого виду діяльності.

Прояви уражень черепних нервів виявлені в середньому у 89,1 % (254) пацієнтів, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від (86,7±16,9) % до (90,0±12,2) %. Переважали окоорухові порушення, причому як обмеження рухів очних яблук, так і слабкість конвергенції, зміна ширини очних щілин. При ураженні лицевого нерву відзначалися класичні симптоми периферичного паралічу. У хворих при ураженні трійчастого нерва виявлялися односторонні порушення чутливості на ділянці обличчя. Нечастим симптомом

була тригеминальна невралгія. Ураження зорового нерву характеризувалися гострим одно- або двобічним зниженням гостроти зору, іноді це поєднувалося з больовим локальним синдромом при рухах очних яблук.

Таблиця 6.2

Частота неврологічних синдромів у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування

Неврологічні синдроми	Частота неврологічних синдромів у хворих по групах									
	Група порівняння (n=60)		Групи дослідження							
			1 (n=30)		2 (n=30)		3 (n=30)		4 (n=135)	
	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %	абс.	M±m %
Астенічний	60	100,0 ±12,8	30	100,0 ±18,2	30	100,0 ±18,2	30	100,0 ±18,2	135	100,0 ±8,6
Ураження черепних нервів	54	90,0± 12,2	26	86,7 ±16,9	27	90,0 ±17,2	26	86,7 ±16,9	121	89,6 ±8,1
Порушення чутливості	45	75,0± 11,1	23	76,7 ±15,9	23	76,7 ±15,9	21	70,0 ±15,2	101	74,8 ±7,4
Моторні порушення	35	58,3± 9,8	17	56,7 ±13,7	15	50,0 ±12,8	14	46,7 ±12,4	74	54,8 ±6,3
Статико-локомоторна атаксія	15	25,0± 6,4	9	30,0 ±9,9	7	23,3 ±8,8	8	26,7 ±9,4	38	27,6 ±4,5
Динамічна атаксія	57	95,0± 12,5	29	96,7 ±17,9	28	93,3 ±17,5	29	96,7 ±17,9	130	96,3 ±8,4
Когнітивні порушення	51	85,0± 11,8	26	86,7 ±16,9	25	83,3 ±16,6	24	80,0 ±16,2	110	81,5 ±7,7
Розлади вегетативної нервової системи	42	70,0± 10,7	24	80±1 6,2	22	73,3 ±15,6	23	76,7 ±15,9	112	83,0 ±7,8

Прояви моторних порушень у середньому виявлено у 54,4 % (155) пацієнтів (частота цього показника в групах знаходилася в межах від  $(46,7 \pm 12,4)$  % до  $(58,3 \pm 9,8)$  %), а порушення чутливості встановлені в 74,7 % випадків, при цьому частота даного показника в групах – від  $(70,0 \pm 15,2)$  % до  $(76,7 \pm 15,9)$  %, у 213 пацієнтів. У хворих з моторними порушеннями переважали нижні моно-, парапарези і моно-, параплегії, з підвищенням м'язового тону та високими сухожильними рефlekсами, клонусом стоп, наявністю патологічних рефlekсів; меншою мірою були виявлені парези і паралічі периферичного характеру зі зниженням чи згасанням сухожильних і шкірних рефlekсів і різною мірою зниженням м'язового тону.

Порушення чутливості в основному проявлялося зниженням або відсутністю, підвищенням чутливості до різних подразників, спонтанними патологічними відчуттями: «повзання мурашок», печіння, поколювання, порушенням суглобо-м'язового відчуття.

У структурі координаторних порушень переважали симптоми динамічної атаксії - у 95,8 % (273) хворих (частота цього показника в групах знаходилася в межах від  $(93,3 \pm 17,5)$  % до  $(96,7 \pm 17,9)$  %), а симптоми статикоо-локомоторної атаксії, тобто «справжнього» ураження мозочка, зустрічалися значно рідше - у 27 % (77) пацієнтів (частота показника в групах - від  $(23,3 \pm 8,8)$  % до  $(30,0 \pm 9,9)$  %). У всіх пацієнтів з координаторними порушеннями були наявні скарги на запаморочення, нестійкість і хиткість при ходьбі. При огляді визначалися горизонтальний ністагм при погляді вбік, порушення координаторних проб (пальце-носової, колінно-п'яткової, пальцевказівної, на адиадохокінез), нестійкість в позі Ромберга, хиткість при ходьбі. Іноді відзначалися зниження м'язового тону в руках і в ногах, порушення почерку хворих, позитивний симптом Стюарта-Холмса з боку ураження. Хворі при ходьбі часто ширше, ніж в нормі, розставляли ноги, похитувалися, ходили з паличкою, іноді утримувалися за навколишні предмети.

За результатами дослідження нейропсихологічного статусу за шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), прояви когнітивних порушень у



середньому виявлено у 82,8 % (236) пацієнтів (частота даного показника в групах знаходилася в межах від  $(80,0 \pm 16,2)$  % до  $(86,7 \pm 16,9)$  %). При цьому легкі когнітивні порушення визначені в 36,9 % випадків (87) і помірні когнітивні порушення встановлені у 63,1 % (149) пацієнтів. У всіх хворих з когнітивними порушеннями були наявні скарги на підвищену стомлюваність при виконанні розумової роботи, зниження пам'яті, уваги, концентрації або здатності до навчання, труднощі зосередження, порушення орієнтації в місцях великого скупчення людей або у малознайомій місцевості, неможливість пригадати зміст бесіди з іншими особами, зміст прочитаної книги або переглянутої телепередачі; неможливість утримати в пам'яті план дій; підвищену виснаженість та уповільнення темпів роботи у процесі виконання тестів, нестійкість результатів, підвищену імпульсивність, що виявлялося у намірах припинити виконання завдання.

Розлади вегетативної нервової системи визначені у 78,2 % (223) хворих, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від  $(70,0 \pm 10,7)$  % до  $(83,0 \pm 7,8)$  %. Характерними були коливання артеріального тиску і пульсу, неприємні відчуття в ділянці серця за відсутності на ЕКГ ознак патології, дистальна гіпотермія і акроціаноз, гіпергідроз, зміни забарвлення шкірних покривів, метеозалежність, іноді відчуття «нестачі повітря», головний біль, запаморочення, порушення сну.

Представлені дані свідчать, що за частотою зазначених вище показників групи дослідження і порівняння до лікування статистично достовірно не відрізнялися між собою.

Аналіз гемограми у хворих на нейроінфекції в групах до лікування показав, що середні показники лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів були в межах нормальних значень (таблиця 6.3). При цьому, середній показник лейкоцитів в групах – від  $6,40 \pm 2,02$  до  $6,55 \pm 1,87 \times 10^9/\text{л}$ ; еритроцитів - від  $4,25 \pm 0,60$  до  $4,40 \pm 0,45 \times 10^9/\text{л}$ ; тромбоцитів - від  $273,50 \pm 94,26$  до  $288,00 \pm 89,45 \times 10^9/\text{л}$ .

Таблиця 6.3

Середні клініко-біохімічні показники у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування ( $M \pm \sigma$ )

Показники	Показники у хворих по групах ( $M \pm \sigma$ )				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Лейкоцити $10^9/\text{л}$	6,50±1,95	6,50±1,91	6,55±1,87	6,40±2,02	6,45±1,84
Еритроцити $10^{12}/\text{л}$	4,30±0,49	4,40±0,45	4,25±0,60	4,25±0,44	4,35±0,42
Тромбоцити $10^9/\text{л}$	273,50±94,26	281,00±97,80	287,50±107,94	275,50±117,26	288,00±89,45
АЛТ од./л	36,00±14,67	32,00±13,25	35,00±16,44	32,50±12,79	32,40±17,36
АСТ од./л	29,80±15,02	29,20±13,00	26,50±10,97	25,00±13,32	27,20±12,81
Сечовина ммоль/л	5,10±1,76	5,00±1,73	5,20±1,85	4,80±1,35	4,90±1,90
Креатинін мкмоль/л	90,60±22,38	90,50±20,78	91,20±20,90	88,20±20,95	89,80±20,20

За даними біохімічних досліджень, у хворих на нейроінфекції середні показники АЛТ (значення середнього показника в групах - від 32,00±13,25 до 36,00±14,67 од./л), АСТ (значення середнього показника в групах - від 25,00±13,32 до 29,80±15,02 од./л), сечовини (значення середнього показника в групах - від 4,80±1,35 до 5,10±1,76 ммоль/л), креатиніну (значення середнього показника в групах - від 88,20±20,95 до 91,20±20,90 мкмоль/л) знаходилися у межах норми.

За цими показниками до лікування групи дослідження і порівняння статистично достовірно не відрізнялися.

За даними досліджень вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові хворих (таблиця 6.4) до лікування виявлено, що абсолютна

кількість досліджуваних показників: Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) (значення середнього показника в групах знаходилося у межах від  $1280,50 \pm 59,70$  до  $1420,00 \pm 49,95$  кл./мкл), Т-хелперів (CD3+CD4+) (значення середнього показника в групах знаходилося у межах від  $560,50 \pm 28,02$  до  $625,50 \pm 25,17$  кл./мкл), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) (значення середнього показника в групах знаходилося у межах від  $560,50 \pm 25,57$  до  $600,00 \pm 35,16$  кл./мкл), NK-лімфоцитів (CD3-CD16+ CD56+) (значення середнього показника в групах знаходилося у межах від  $125,50 \pm 10,28$  до  $135,52 \pm 15,99$  кл./мкл), В-лімфоцитів (CD3-CD19+) (значення середнього показника в групах знаходилося у межах від  $210,17 \pm 17,44$  до  $225,50 \pm 11,47$  кл./мкл), була у межах референсних лабораторних значень.

Середній абсолютний показник Т-хелперів був нижче референсних лабораторних значень (значення середнього показника в групах знаходилося у межах від  $560,50 \pm 28,02$  до  $625,50 \pm 25,17$  кл./мкл).

За цими показниками до лікування групи дослідження і порівняння статистично достовірно не відрізнялися між собою.

Таблиця 6.4

Середні абсолютні показники основних субпопуляцій лімфоцитів у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування ( $M \pm \sigma$ )

Показники (кл./мкл)	Показники у хворих по групах ( $M \pm \sigma$ )				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Т-лімфоцити CD3+CD19 - (норма 1100-1700)	1360,00±52,80	1280,50±59,70	1420,00±49,95	1350,00±49,25	1320,00±35,61
Т-хелпери CD3+CD4 + (норма 700-1100)	625,50±25,17	560,50±28,02	575,00±26,75	610,50±28,51	575,52±26,39
Т-цитотоксичні CD3+CD8 + (норма 500-900)	580,50±23,46	560,50±25,57	565,50±25,30	600,00±35,16	580,52±23,25
НК-лімфоцити CD3-D16+ CD56+ (норма 90-350)	130,50±16,84	125,50±9,50	125,50±10,28	130,50±10,78	135,52±15,99
В-лімфоцити CD3-D19+ (норма 200-400)	210,50±12,71	210,17±17,44	215,50±12,62	225,50±11,47	215,44±12,38

Аналіз середніх показників гуморального імунітету, таких, як загальні імуноглобуліни: IgG, IgM, IgA, у хворих на нейроінфекції (таблиця 6.5) свідчив, що рівень досліджуваних показників до лікування у пацієнтів усіх груп

статистично достовірно не відрізнявся між собою. При цьому рівні IgG (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $13,2 \pm 1,3$  до  $14,1 \pm 1,5$  г/л) та IgA (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $1,3 \pm 0,4$  до  $1,7 \pm 0,4$  г/л) були у межах фізіологічної норми. А рівень IgM (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $1,5 \pm 0,5$  до  $1,7 \pm 0,9$  г/л) був підвищеним.

Таблиця 6.5

Середні показники загальних імуноглобулінів у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування ( $M \pm \sigma$ )

Показники	Показники у хворих по групах ( $M \pm \sigma$ )				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
IgG (норма 7-14г/л)	$13,2 \pm 1,2$	$14,1 \pm 1,5$	$13,2 \pm 1,3$	$13,7 \pm 1,3$	$13,9 \pm 1,1$
IgM (норма 0,7-1,5г/л)	$1,7 \pm 0,9$	$1,7 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,4$
IgA (норма 1-4г/л)	$1,7 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,3$

Відомо, що система мононуклеарних фагоцитів має вирішальне значення у формуванні природної резистентності організму до інфекцій. Останнім часом не меншу увагу стали приділяти поліморфноядерним лейкоцитам, причому не лише як факторам захисту організму від патогенних мікроорганізмів, а й як ефекторам протівірусної резистентності.

За даними досліджень функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у хворих на нейроінфекції досліджуваних груп, виявлено (таблиця 6.6), що середній показник спонтанного НСТ-тесту був нижче референтних

значень (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $15,70 \pm 0,59$  до  $16,80 \pm 0,47$  %), показник функціонального резерву знаходився на нижній межі норми (значення середнього показника в групах – від  $18,10 \pm 0,67$  до  $21,50 \pm 0,32$  у.о.).

Таблиця 6.6

Середні показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування ( $M \pm \sigma$ )

Показники	Показники у хворих по групах ( $M \pm \sigma$ )				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Фагоцитарний індекс (норма 45-60%)	$55,20 \pm 3,62$	$55,60 \pm 3,73$	$53,00 \pm 2,49$	$54,00 \pm 3,77$	$52,00 \pm 2,25$
Фагоцитарне число (норма 5-6 у.о.)	$5,90 \pm 0,25$	$5,80 \pm 0,70$	$5,50 \pm 0,15$	$5,00 \pm 0,25^1$	$5,50 \pm 0,15$
Спонтанний НСТ-тест (норма 20-30%)	$16,30 \pm 0,48$	$16,80 \pm 0,47$	$16,80 \pm 0,47$	$15,70 \pm 0,59$	$16,80 \pm 0,16$
Стимульований НСТ-тест (норма 30-40%)	$39,20 \pm 0,61$	$38,20 \pm 0,49$	$38,20 \pm 0,49$	$37,20 \pm 0,51^1$	$38,60 \pm 0,27$
Функціональний резерв (>20 у.о.)	$20,30 \pm 0,77$	$18,10 \pm 0,67$	$21,40 \pm 0,41$	$21,40 \pm 0,41$	$21,50 \pm 0,32^2$

Примітка. <sup>1</sup> - різниця з групою порівняння достовірна,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> різниця з групою дослідження 1 достовірна,  $p < 0,05$ .

Середні показники фагоцитарного індексу (значення середнього

показника в групах знаходилося в межах від  $52,00 \pm 2,25$  до  $55,60 \pm 3,73$  %), фагоцитарного числа (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $5,00 \pm 0,25$  до  $5,90 \pm 0,25$  у.о.), стимульованого НСТ-тесту (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $37,20 \pm 0,51$  до  $39,20 \pm 0,61$  %) були в межах референтних значень. При порівнянні показників у хворих досліджуваних груп до лікування, визначно статистично достовірну різницю: між ГД 3 і ГП у показниках ФЧ і СТ; між ГД 1 і ГД 4 в показниках функціонального резерву.

За усіма досліджуваними показниками функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів групи між собою до лікування не відрізнялися.

За даними досліджень показників функціональної активності моноцитів (таблиця 6.7), у периферичній крові хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування визначено незначне підвищення ФІ (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $42,70 \pm 0,49$  до  $43,20 \pm 0,69$  %) при зниженні ФЧ (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $3,20 \pm 0,09$  до  $3,30 \pm 0,21$  у.о.), показник ФР був нижче референтних значень (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $15,30 \pm 0,49$  до  $18,30 \pm 0,72$  у.о.).

Середні показники спонтанного і стимульованого НСТ-тестів моноцитів у пацієнтів усіх груп знаходилися в межах фізіологічної норми, при цьому значення середнього показника СП в групах було в межах від  $9,20 \pm 0,21$  до  $9,40 \pm 0,08$  % та СТ - від  $24,50 \pm 0,66$  до  $25,20 \pm 1,27$  %.

При порівнянні середніх показників функціональної активності моноцитів у хворих досліджуваних груп до лікування, визначно статистично достовірну різницю значень функціонального резерву між ГД 2, ГД 3, ГД 4 і ГП та ГД 3, ГД 4 і ГД 1.

Таблиця 6.7

Середні показники функціональної активності моноцитів у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування ( $M \pm \sigma$ )

Показники	Показники у хворих по групах ( $M \pm \sigma$ )				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Фагоцитарний індекс (норма 30-40%)	43,20±0,69	43,20±0,54	43,20±0,54	42,70±0,49	42,80±0,13
Фагоцитарне число (норма 5-6 у.о.)	3,30±0,21	3,20±0,09	3,20±0,09	3,20±0,09	3,30±0,14
Спонтанний НСТ- тест (норма 8-15%)	9,30±0,44	9,30±0,25	9,30±0,25	9,40±0,08	9,20±0,21
Стимульований НСТ- тест (норма 14-25%)	25,20±1,27	24,60±0,69	24,60±0,69	24,50±0,66	24,80±0,66
Функціональний резерв (>20 у.о.)	18,30±0,72	18,10±0,77	15,30±0,49 1;2	15,30±0,43 1;2	16,20±0,51 1;2

Примітка. <sup>1</sup> - різниця з групою порівняння достовірна,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> різниця з групою дослідження 1 достовірна,  $p < 0,05$ .

Аналіз середніх показників аутоімунних антитіл до синовіальної оболонки суглобів, печінки, нирок, міокарду, щитоподібної залози, загального білку мієліну у хворих досліджуваних груп (таблиця 6.8) свідчив, що має місце розвиток аутоімунних реакцій.



Таблиця 6.8

Середні показники аутоімунних антитіл у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування ( $M \pm \sigma$ )

Показники аутоімунних антитіл до тканин (норма 0 ум.од.)	Показники у хворих по групах ( $M \pm \sigma$ )				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Суглобів	20,50±5,87	20,50±5,92	20,50±6,34	20,50±6,87	22,52±9,36
Щитоподібно ї залози	15,50±6,15	17,50±7,28	17,50±7,04	15,50±5,47	17,52±6,80
Міокарду	10,50±5,18	10,50±5,14	10,50±5,31	10,50±5,14	10,52±5,05
Печінки	15,50±5,42	16,50±6,58	17,50±7,04	17,50±6,53	17,52±6,91
Нирок	10,50±5,34	10,50±5,31	10,67±5,21	11,00±5,78	10,52±5,05
Загального білку мієліну	30,50±10,4 4	30,50±10,7 8	30,50±10,5 3	30,00±10,0 0	30,52±10,3 9

Найбільшими були значення показників аутоімунних антитіл до синовіальної оболонки суглобів (середнє – від 20,50±6,87 до 22,52±9,36 у.о.) та ЗБМ (від 30,00±10,00 до 30,50±10,78 у.о.) За середніми показниками рівнів аутоімунних антитіл до лікування групи дослідження і група порівняння статистично достовірно не відрізнялися між собою.

За даними досліджень рівня ЦК у периферичній крові хворих досліджуваних груп (таблиця 6.9), визначено підвищення середнього показника. При цьому групи дослідження і порівняння до лікування статистично достовірно не відрізнялися між собою.

Таблиця 6.9

Середні показники циркулюючих імунних комплексів у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування ( $M \pm \sigma$ )

Показники	Показники у хворих по групах ( $M \pm \sigma$ )				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
ЦІК (норма 20-40 од.опт.щ.)	55,50±3,74	54,50±4,26	55,50±3,78	50,00±3,68	50,50±1,86

**Висновки з розділу.** За основними клінічними та лабораторними показниками до лікування групи дослідження і порівняння не відрізнялися між собою.

**Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:**

1. Березина Л.В. Изучение действия экстракорпорального лазерного облучения крови на клинические показатели у больных с поражением нервной системы вирусной этиологии / Л.В. Березина, В.И Матящ, В.В. Холин // Евразийский союз ученых (ЕСУ). Ежемесячный научный журнал. Москва. – 2015. - № 10(19). - С. 68-71.

2. Березина Л.В. Дослідження дії лазерного опромінення зони проекції тімуса довжиною хвилі 350 нм у фемтосекундному режимі на клініко-імунологічні показники у хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Л.В. Березина, В.І. Матящ, І.В Фільчаков, В.О. Каневський, В.С. Войцехович // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2015. – Випуск № 44, том 2. – С. 9-14.

3. Березина Л.В. Изучение действия экстракорпорального лазерного облучения крови на иммунологические показатели у больных с поражениями

нервной системы вирусной этиологии / Л.В. Березина, В.И. Матяш, В.В. Холин // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal (Warsaw, Poland) Nauki Medyczne i Nauki o Zdrowiu)*. – 2015. - №3, część 3. – С. 18-19.

4. Березина Л.В. Экстракорпоральное лазерное опроминення крові у фемтосекундному режимі в комплексній терапії хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Л.В. Березина, В.І. Матяш, І.В. Фільчаков, В.О. Каневський // *Профілактична медицина*. – 2015. - №3-4. – С 59-64.

5. Панасюк Е.Л. Опыт применения тивортина в патогенетической терапии осложненных форм менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии / Е.Л. Панасюк, В.И. Матяш, Л.В. Березина, Т.Л. Токунова, С.П. Борщов, Д.В. Хмельнов, О.П. Мостовая, Д.В. Говорова // *Український журнал гематології та трансфузіології*. – 2012. - №4. - С. 291-294.

6. Матяш В.И. Применение лефлуксацина в лечении больных менингоэнцефалитом туберкулезной этиологии / В.И. Матяш, С.П. Борщев, Е.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Д.В. Хмельнов, Т.Л. Токунова // *Український хіміотерапевтичний журнал*. – 2012. - №3(26). - С. 127-128.

7. Матяш В.И. Терапевтическая эффективность реосорбилакта при менингоэнцефалитах / В.И. Матяш, Е.Л. Панасюк, С.П. Борщов, Л.В. Березина, Н.В. Ралец // *Материалы Международного конгресса: «Инфузионная терапия в современной медицине»*, Казахстан. *Международный профессиональный журнал Медицина*. – 2013. – 11(137). - С. 100-102.

8. Панасюк Е.Л. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций / Е.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Т.Л. Токунова, О.П. Мостовая, Д.В. Говорова // *Материалы VI съезда инфекционистов республики Беларусь, г. Витебск*. – 2014. - С.137-138.

## РОЗДІЛ 7

### **ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ФОТОННИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕЙРОІНФЕКЦІЇ**

#### **7.1 Визначення терапевтичної ефективності фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції при використанні технології екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі**

Терапевтичну ефективність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі в комплексній терапії хворих на нейроінфекції визначали в групі дослідження 1 (30 хворих).

Групу порівняння склали 60 хворих на нейроінфекції, які також проходили обстеження, лікування та спостереження у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації, але у яких в лікуванні використовували тільки базисну терапію. Ефективність дії фотонів світла за даною технологією проводили шляхом порівняння динаміки клініко-лабораторних показників до, в процесі та на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих.

#### **7.1.1 Тривалість клінічних і неврологічних синдромів на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії**

З метою визначення ефективності дії технології екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм на регрес клініко-неврологічних синдромів у хворих на нейроінфекції проведено порівняння тривалості клінічних і неврологічних синдромів у досліджуваних групах пацієнтів.

Як свідчать дані наведені у таблиці 7.1, тривалість клінічних синдромів у хворих групи дослідження була меншою ніж у хворих групи порівняння.

Визначно достовірне зменшення тривалості проявів гемодинамічних порушень у хворих групи дослідження в 1,2 рази в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію ( $7,8 \pm 0,2$  і  $9,7 \pm 0,3$  відповідно). Також у хворих групи дослідження 1 встановлено більш швидкій регрес проявів гепатомегалії – в 1,4 рази ( $13,8 \pm 0,5$  і  $18,6 \pm 1,0$  відповідно,  $p < 0,05$ ) та спленомегалії – в 1,5 рази ( $7,8 \pm 0,2$  і  $11,4 \pm 0,6$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Достовірне скорочення виявлено в тривалості проявів лімфаденопатії – в 1,3 рази ( $14,8 \pm 0,7$  і  $18,6 \pm 1,4$  відповідно) та лихоманки – в 1,4 рази ( $9,1 \pm 0,9$  і  $13,1 \pm 0,7$  відповідно).

Що стосується такого клінічного синдрому, як дисфункція шлунково-кишкового тракту, то достовірної різниці в тривалості проявів у хворих досліджуваних груп не визначено.

Таблиця 7.1

Тривалість (доба) клінічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ( $M \pm m$ )

Клінічні синдроми	Тривалість клінічних синдромів у групах (доба)	
	Група дослідження 1 (n=30)	Група порівняння (n=60)
Гемодинамічні порушення	$7,8 \pm 0,2^*$	$9,7 \pm 0,3$
Дисфункція шлунково-кишкового тракту	$3,8 \pm 0,5$	$5,6 \pm 1,0$
Збільшення розмірів печінки	$13,8 \pm 0,5^*$	$18,6 \pm 1,0$
Збільшення розмірів селезінки	$7,8 \pm 0,2^*$	$11,4 \pm 0,6$
Лімфаденопатія	$14,8 \pm 0,7^*$	$18,6 \pm 1,4$
Лихоманка	$9,1 \pm 0,9^*$	$13,1 \pm 0,7$

Примітка. \* різниця в порівнюваних групах достовірна,  $p < 0,05$ .

Така ж тенденція спостерігалася і в регресі неврологічних синдромів у

хворих на нейроінфекції групи дослідження 1, при порівнянні тривалості з пацієнтами групи порівняння. Отримані результати представлені в таблиці 7.2. Як свідчать наведені дані, тривалість неврологічних синдромів у групі дослідження була достовірно меншою від 2 до 7 днів ніж у групі порівняння.

Таблиця 7.2

Тривалість (доба) неврологічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ( $M \pm m$ )

Неврологічні синдроми	Тривалість неврологічних синдромів у групах (доба)	
	Група дослідження 1 (n=30)	Група порівняння (n=60)
Астенічний синдром	15,6±0,9*	22,3±1,1
Ураження черепних нервів	17,7±1,3*	22,9±1,0
Порушення чутливості	11,9±0,6*	16,9±1,1
Моторні порушення	12,9±1,1*	17,1±1,4
Статико-локомоторна атаксія	12,5±0,5*	15,9±1,1
Динамічна атаксія	10,3±0,7*	12,7±0,3
Когнітивні порушення	9,9±0,6*	13,8±0,2
Розлади вегетативної нервової системи	10,9±0,7*	15,9±1,7

Примітка. \* різниця в порівнюваних групах вірогідна,  $p < 0,05$ .

Визначено достовірне зменшення тривалості проявів астенічного синдрому у хворих групи дослідження 1 в 1,4 рази в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію (15,6±0,9 і 22,3±1,1 відповідно). Також у хворих групи дослідження 1 встановлено більш швидкій регрес проявів уражень черепних нервів в 1,3 рази (17,7±1,3 і 22,9±1,0 відповідно,  $p < 0,05$ ). Загальна тенденція була виявлена в скороченні тривалості проявів чутливих та

моторних порушень. Показники зменшувалися в 1,4 рази ( $11,9 \pm 0,6$  і  $16,9 \pm 1,1$  відповідно,  $p < 0,05$ ) та в 1,3 рази ( $12,9 \pm 1,1$  і  $17,1 \pm 1,4$  відповідно,  $p < 0,05$ ), відповідно. Встановлено достовірний більш швидкий регрес розладів ВНС – в 1,5 рази ( $10,9 \pm 0,7$  і  $15,9 \pm 1,7$  відповідно) та когнітивних порушень – в 1,4 рази ( $9,9 \pm 0,6$  і  $13,8 \pm 0,2$  відповідно). Також достовірно скорочувалися прояви координаторних порушень: статико-локомоторної атаксії – в 1,3 рази ( $12,5 \pm 0,5$  і  $15,9 \pm 1,1$  відповідно) та динамічної атаксії – в 1,2 рази ( $10,3 \pm 0,7$  і  $12,7 \pm 0,3$  відповідно).

### **7.1.2 Динаміка загальноклінічних та біохімічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії**

З метою вивчення безпечності дії фотонів світла за даною технологією на загальноклінічні та біохімічні показники крові хворих на нейроінфекції проведено визначення і порівняння змін показників гемограми (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити), біохімічного дослідження крові (АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін) в досліджуваних групах пацієнтів перед початком лікування та через добу.

Як свідчать дані наведені у таблиці 7.3, при дослідженні середніх показників лейкоцитів до та через добу від початку лікування відмінностей в обох групах немає. Технологія екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм та базисне лікування не змінюють цей показник взагалі. Аналогічна картина спостерігалася і в показниках еритроцитів. Що стосується тромбоцитів, то в групі дослідження 1 середній показник достовірно зменшився. Але зменшення дуже мінімальне і значення не вийшло за межі норми. У хворих групи порівняння середній показник тромбоцитів достовірно не змінився.

При порівнянні середніх показників АЛТ до та через добу від початку лікування (таблиця 7.3), виявлено достовірне незначне підвищення в групі дослідження 1 на 20,6 %, але це не було критичним для пацієнтів і не

змінювало їх стан та самопочуття. У хворих групи порівняння теж виявлено збільшення цього показника на 11,1 %, але достовірності змін не встановлено.

Таблиця 7.3

Зміни середніх клініко-біохімічних показників в динаміці до та через добу після початку лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 1 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	Через добу	До лікування	Через добу
Лейкоцити	M±σ	6,50±1,91	6,50±1,82	6,50±1,95	6,51±1,87
	% зсув	0,0		0,1	
Еритроцити	M±σ	4,40±0,45	4,40±0,44	4,30±0,49	4,30±0,47
	% зсув	0,0		0,0	
Тромбоцити	M±σ	281,00±97,80	280,00±97,20	273,50±94,26	276,00±93,87
	% зсув	-0,4 <sup>1</sup>		0,9	
АЛТ	M±σ	32,00±13,25	38,60±16,03	36,00±14,67	40,00±15,36
	% зсув	20,6 <sup>1</sup>		11,1	
АСТ	M±σ	29,20±13,00	31,00±12,92	29,80±15,02	31,20±13,67
	% зсув	6,2 <sup>1</sup>		4,7	
Сечовина	M±σ	5,00±1,73	4,90±1,61	5,10±1,76	5,50±1,80
	% зсув	-2,0 <sup>1</sup>		7,8 <sup>1</sup>	
Креатинін	M±σ	90,50±20,78	93,80±20,16	90,60±22,38	98,40±19,17
	% зсув	3,6 <sup>1</sup>		8,6 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та через добу після початку лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона (p<0,05).

Аналогічна картина спостерігалася й в динаміці середніх показників АСТ (p<0,05), підвищення в групі дослідження 1 - на 6,2 % та групі порівняння - на



4,7 %. Але різниця в змінах цього показника між двома групами була дуже незначна в порівнянні зі змінами середнього показника АЛТ.

При дослідженні змін середніх показників сечовини до та через добу від початку лікування (таблиця 7.3), у хворих групи дослідження 1 визначено достовірне незначне зниження цього показника на 2,0 %. И навпаки, у хворих групи порівняння цей показник достовірно незначно зростав на 7,8 %. Що стосується креатиніну, то в групі дослідження 1 середній показник достовірно незначно збільшився на 3,6 %. Але збільшення дуже мінімальне і значення не вийшло за межі норми. В групі порівняння середній показник креатиніну теж достовірно збільшився, але динаміка була значно вище (на 8,6 %).

Таким чином, достовірності змін клініко-біохімічних показників у хворих групи дослідження 1 по відношенню до пацієнтів групи порівняння не встановлено.

### **7.1.3 Динаміка імунологічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії**

Для визначення ефективності дії технології екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм на імунологічні показники хворих на нейроінфекції проведено порівняння змін середніх показників основних субпопуляцій лімфоцитів, гуморального імунітету, функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, аутоімунних антитіл, ЦК у досліджуваних групах пацієнтів на 28 добу лікування.

При дослідженні змін середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів в динаміці до та на 28 добу лікування (табл. 7.4) визначено достовірне збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) у пацієнтів обох груп. Але, в групі дослідження - на 31,2 %, а в групі порівняння - на 0,4 %, тобто на 30,8 % більше. При цьому встановлено достовірність виявлених змін між групами.

Таблиця 7.4

Зміни середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів  
на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статисти-ки	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 1 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Т-лімфоцити CD3+CD19-	М±σ	1280,50±59,7 0	1680,00±54,1 2	1360,00±52,8 0	1366,00±52,0 1
	% зсув	31,2 <sup>1;2</sup>		0,4 <sup>1</sup>	
Т-хелпери CD3+CD4+	М±σ	560,50±28,02	741,50±43,31	625,50±25,17	742,33±30,59
	% зсув	32,3 <sup>1;2</sup>		18,7 <sup>1</sup>	
Т-цитотоксичні CD3+CD8+	М±σ	560,50±25,57	686,50±41,79	580,50±23,46	639,50±28,98
	% зсув	22,5 <sup>1;2</sup>		10,2 <sup>1</sup>	
NK-лімфоцити CD3-CD16+ CD56+	М±σ	125,50±9,50	190,50±13,22	130,50±16,84	154,33±21,66
	% зсув	51,8 <sup>1;2</sup>		18,3 <sup>1</sup>	
В-лімфоцити CD3-CD19+	М±σ	210,17±17,14	290,50±7,58	210,50±12,71	265,83±7,37
	% зсув	38,2 <sup>1;2</sup>		26,3 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні змін вмісту Т-хелперів (CD3+CD4+) в динаміці до та на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих теж визначено достовірне підвищення середнього абсолютного показника на 32,3 % у пацієнтів групи дослідження і на 18,7 % - групи порівняння. При цьому збільшення даного показника на 13,6 % у хворих групи дослідження 1 було достовірним в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію.

Загальна тенденція розповсюджувалася й на динаміку середнього абсолютного показника Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) - підвищення на 22,5 % у хворих групи дослідження 1 та на 10,2 % у пацієнтів групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Тобто, на 12,3 % достовірно більше.

При порівнянні достовірного збільшення середнього абсолютного показника NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) різниця між групами була більш значною (33,5 %,  $p < 0,05$ ). При цьому в групі дослідження даний показник збільшувався на 51,8 %, а в групі порівняння - на 18,3 %.

У змінах середнього абсолютного показника В-лімфоцитів (CD3-CD19+) на 28 добу лікування різниця між групами хворих була значно меншою (11,9%,  $p < 0,05$ ). В групі дослідження цей показник підвищувався на 38,2 %, а в групі порівняння - на 26,3 %.

За результатами дослідження рівнів IgG, IgM, IgA у периферичній крові хворих на нейроінфекції в динаміці до та на 28 добу лікування достовірної різниці між змінами середніх показників у групах пацієнтів не встановлено (табл. 7.5). Як впливає з наведених даних, на фоні лікування в обох групах хворих відбувалося зменшення рівня IgG та IgM. Рівень IgA під дією екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі не змінювався, на фоні базисного лікування - незначно підвищувався.

Таблиця 7.5

Зміни середніх показників загальних IgG, IgM, IgA на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистика	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 1 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
IgG	M±σ	14,1±1,5	13,5±1,3	13,2±1,2	13,1±1,2
	% зсув	-4,3 <sup>1</sup>		-0,8	
IgM	M±σ	1,7±0,2	1,4±0,3	1,7±0,9	1,5±0,2
	% зсув	-17,6 <sup>1</sup>		-11,8 <sup>1</sup>	
IgA	M±σ	1,3±0,4	1,3±0,2	1,7±0,2	1,8±0,4
	% зсув	0,0		5,6 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона (p<0,05).

За аналізом змін середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів (табл. 7.6) визначено достовірне збільшення фагоцитарного індексу на 28 добу лікування в обох групах. Але, у хворих групи дослідження цей показник підвищувався на 17,6 %, а групи порівняння - на 11,1 %. Різниця між групами склала 6,5 % (p<0,05).

Аналогічна картина спостерігалася й у змінах середніх показників фагоцитарного числа нейтрофілів на 28 добу лікування. У хворих групи дослідження цей показник збільшувався на 12,1 %, а групи порівняння - на 5,1 %. І також встановлено достовірність різниці (7,0 %) між досліджуваними групами.

При порівнянні змін середніх показників спонтанного НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів в динаміці до та на 28 добу лікування у хворих досліджуваних груп теж визначено достовірне підвищення. При цьому у хворих групи дослідження 1 цей показник збільшувався на 19,0 %, а у пацієнтів групи

порівняння - на 10,4 %. Також встановлено достовірність різниці в змінах даного показника (8,6 %).

Таблиця 7.6

Зміни середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистика	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 1 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Фагоцитарний індекс	M±σ	55,60±3,73	65,40±0,67	55,20±3,62	61,30±1,09
	% зсув	17,6 <sup>1:2</sup>		11,1 <sup>1</sup>	
Фагоцитарне число	M±σ	5,80±0,70	6,50±0,67	5,90±0,25	6,20±0,22
	% зсув	12,1 <sup>1:2</sup>		5,1 <sup>1</sup>	
Спонтанний НСТ-тест	M±σ	16,80±0,47	20,00±0,54	16,30±0,48	18,00±0,20
	% зсув	19,0 <sup>1:2</sup>		10,4 <sup>1</sup>	
Стимульований НСТ-тест	M±σ	38,20±0,49	44,90±1,25	39,20±0,61	41,30±0,71
	% зсув	17,5 <sup>1:2</sup>		5,4 <sup>1</sup>	
Функціональний резерв	M±σ	18,10±0,67	35,40±0,78	20,30±0,77	32,30±0,98
	% зсув	95,6 <sup>1:2</sup>		59,1 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

Загальна тенденція розповсюджувалася й на зміни середнього показника стимульованого НСТ-тесту нейтрофілів у хворих досліджуваних груп в динаміці до та на 28 добу лікування. В групі дослідження 1 цей показник підвищувався на 17,5 %, а в групі порівняння - на 5,4 %. Визначено достовірність отриманої різниці (12,1 %) між групами.

При порівнянні достовірного збільшення середнього показника функціонального резерву нейтрофільних гранулоцитів різниця між групами була більш значною (36,5 %) і статистично достовірною. При цьому підвищення даного показника у хворих групи дослідження 1 було на 95,6 %, а групи порівняння - на 59,1 %.

За аналізом отриманих даних щодо змін середніх показників функціональної активності моноцитів (табл. 7.7) на 28 добу лікування у хворих досліджуваних груп визначено достовірне збільшення ФІ. Але, в групі дослідження 1 даний показник підвищувався на 15,3 %, а в групі порівняння – на 4,9 %. При цьому виявлено достовірність різниці (10,4 %) між групами хворих.

При порівнянні змін середніх показників СП моноцитів в динаміці до та на 28 добу лікування у хворих досліджуваних груп теж визначено достовірне підвищення. У хворих групи дослідження 1 цей показник збільшувався на 28,0 %, а групи порівняння - на 7,5 %. І також встановлено достовірність різниці (21,5 %) в змінах груп хворих.

Загальна тенденція розповсюджувалася й на динаміку середніх показників СТ моноцитів. У хворих групи дослідження 1 даний показник збільшувався на 19,5 %, а групи порівняння - на 4,4 %, при цьому визначено достовірність отриманої різниці між групами хворих, яка склала 15,1 %.

При порівнянні достовірного збільшення середніх показників ФР моноцитів різниця між групами хворих була більш значною і достовірною (35,0 %). В групі дослідження 1 даний показник підвищувався на 56,9 %, в групі порівняння - на 21,9 % ( $p < 0,05$ ).

За результатами аналізу змін середніх показників ФЧ моноцитів в динаміці до та на 28 добу лікування у хворих групи дослідження 1 достовірності не встановлено. Навпаки, базисне лікування достовірно зменшувало цей показник на 2,6 %.

Таблиця 7.7

Зміни середніх показників функціональної активності моноцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 1 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Фагоцитарний індекс	M±σ	43,20±0,54	49,80±0,73	43,20±0,69	45,30±0,76
	% зсув	15,3 <sup>1:2</sup>		4,9 <sup>1</sup>	
Фагоцитарне число	M±σ	3,20±0,09	3,21±0,09	3,30±0,21	3,21±0,19
	% зсув	0,2		-2,6 <sup>1</sup>	
Спонтанний НСТ-тест	M±σ	9,30±0,25	11,90±0,42	9,30±0,44	10,00±0,21
	% зсув	28,0 <sup>1:2</sup>		7,5 <sup>1</sup>	
Стимульований НСТ-тест	M±σ	24,60±0,69	29,40±1,15	25,20±1,27	26,30±1,27
	% зсув	19,5 <sup>1:2</sup>		4,4 <sup>1</sup>	
Функціональний резерв	M±σ	18,10±0,77	28,40±0,63	18,30±0,72	22,30±0,84
	% зсув	56,9 <sup>1:2</sup>		21,9 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

За аналізом змін середніх показників аутоімунних антитіл у хворих досліджуваних груп в динаміці до та на 28 добу лікування (табл. 7.8) встановлено достовірне зменшення рівня аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів у пацієнтів обох груп. У хворих групи дослідження 1 даний показник зменшився на 39,0 %, а групи порівняння – на 24,4 %. При цьому різниця між групами була 14,6 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 7.8

Зміни середніх показників аутоімунних антитіл на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники аутоімунних антитіл до тканин	Статистик и	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 1 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Суглобів	M±σ	20,50±5,92	12,50±6,2 6	20,50±5,87	15,50±5,9 4
	% зсув	-39,0 <sup>1;2</sup>		-24,4 <sup>1</sup>	
Щитоподібно ї залози	M±σ	17,50±7,28	10,50±5,3 1	15,50±6,15	10,50±4,9 3
	% зсув	-40,0 <sup>1</sup>		-32,3 <sup>1</sup>	
Міокарду	M±σ	10,50±5,14	2,50±2,86	10,50±5,18	5,50±1,77
	% зсув	-76,2 <sup>1;2</sup>		-47,6 <sup>1</sup>	
Печінки	M±σ	16,50±6,58	10,50±5,3 1	15,50±5,42	10,50±5,3 4
	% зсув	-36,4 <sup>1</sup>		-32,3 <sup>1</sup>	
Нирок	M±σ	10,50±5,31	2,50±2,86	10,50±5,34	5,00±0,00
	% зсув	-76,2 <sup>1;2</sup>		-52,4 <sup>1</sup>	
Загального білку мієліну	M±σ	30,50±10,7 8	15,50±5,1 4	30,50±10,4 4	25,50±8,4 2
	% зсув	-49,2 <sup>1;2</sup>		-16,4 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).



За результатами порівняння змін середніх показників аутоантитіл до тканини щитоподібної залози в динаміці до та на 28 добу лікування у хворих досліджуваних груп теж встановлено достовірність. У хворих групи дослідження 1 даний показник знижувався на 40,0 %, а групи порівняння - на 32,3 %. Але достовірності отриманих змін між групами не визначено.

Загальна тенденція розповсюджувалася й на зміни середніх показників аутоантитіл до тканини міокарду. У хворих групи дослідження 1 даний показник достовірно зменшувався на 76,2 %, а групи порівняння - на 47,6 %. Різниця між групами була значно більшою (28,6 %) і достовірною.

При порівнянні достовірного зменшення середніх показників аутоантитіл до тканини печінки в досліджуваних групах хворих різниця між групами була незначною (на 4,1 %). При цьому даний показник зніжувався у хворих групи дослідження 1 на 36,4 %, а групи порівняння - на 32,3 %.

За аналізом змін середніх показників аутоантитіл до тканини нирок у хворих досліджуваних груп встановлено достовірну різницю між групами (23,8 %). В групі дослідження 1 даний показник достовірно зніжувався на 76,2 %, а в групі порівняння - на 52,4 %.

Така ж тенденція розповсюджувалася й на зміни середніх показників аутоімунних антитіл до загального білку мієліну в динаміці до та на 28 добу лікування у хворих досліджуваних груп. У пацієнтів групи дослідження 1 цей показник достовірно зніжувався на 49,2 %, а групи порівняння - на 16,4 %. Також різниця між групами була значною - 32,8 % та достовірною.

За дослідженням рівнів ЦІК у периферичній крові хворих на нейроінфекції в динаміці до та на 28 добу лікування визначено (табл. 7.9) достовірне зменшення середніх показників в досліджуваних групах. У хворих групи дослідження 1 цей показник зніжувався на 35,8 %, а групи порівняння - на 9,0 %. Різниця в зменшенні даного показника між групами була істотною - 26,8 % та достовірною.

Таблиця 7.9

Зміни середніх показників циркулюючих імунних комплексів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 1 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Циркулюючі імунні комплекси	M±σ	54,50±4,26	35,00±0,79	55,50±3,74	50,50±3,81
	% зсув	-35,8 <sup>1;2</sup>		-9,0 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

**Висновки з розділу.** Підсумовуючи все наведене в даному розділі можна зробити наступне узагальнення.

Визначено, що екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі приводить до достовірного зменшення тривалості клінічних і неврологічних синдромів: гемодинамічних порушень у хворих групи дослідження в 1,2 рази; гепатомегалії – в 1,4 рази; спленомегалії – в 1,5 рази; лімфаденопатії – в 1,3 рази; лихоманки – в 1,4 рази; астеничного синдрому в 1,4 рази; уражень ЧН – в 1,3 рази; порушень чутливості – в 1,4 рази; моторних порушень – в 1,3 рази; координаторних порушень: статико-локомоторної атаксії – в 1,3 рази і динамічної атаксії – в 1,2 рази; когнітивних порушень – в 1,4 рази; розладів ВНС – в 1,5 рази.

Достовірності впливу на тривалість проявів дисфункції шлунково-кишкового тракту не виявлено.

Встановлено, що екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі не спричинило критичних змін

клініко-біохімічних показників периферичної крові хворих. Достовірних закономірних змін в основних показниках гемограми та у функціонуванні печінки, нирок у хворих на нейроінфекції при використанні вищезазначеної технології в порівнянні з базисним лікуванням не виявлено.

Використання в комплексному лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі у хворих на нейроінфекції приводить до достовірного підвищення вмісту на 30,8 % Т-лімфоцитів (CD3+CD19-), на 13,6 % Т-хелперів (CD3+CD4+), на 22,5 % Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+), на 33,5 % НК-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+), на 11,9 % В-лімфоцитів (CD3-CD19+) в порівнянні з базисною терапією.

Достовірності впливу фотонів світла за зазначеною технологією на рівні IgG, IgM, IgA в периферичній крові хворих на нейроінфекції не виявлено.

Встановлено, що використання в комплексному лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі у хворих на нейроінфекції приводить до достовірного підвищення таких показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів, як фагоцитарний індекс - на 6,5 %, фагоцитарне число - на 7,0 %, спонтанний НСТ-тест - на 8,6 %, стимульований НСТ-тест - на 12,1 %, функціональний резерв - на 36,5 % в порівнянні з базисним лікуванням.

Визначено достовірне збільшення таких показників функціональної активності моноцитів, як фагоцитарний індекс - на 10,4 %, спонтанний НСТ-тест - на 20,5 %, стимульований НСТ-тест - на 15,1 %, функціональний резерв - на 35,0 % при використанні вищезазначеної технології в порівнянні з базисною терапією. При цьому опромінення фотонами світла за даною технологією не змінювало фагоцитарне число. Навпаки, базисне лікування достовірно зменшувало цей показник на 2,6 %.

Використання в комплексному лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі у хворих на нейроінфекції приводить до достовірного зменшення рівнів

аутоімунних антитіл до тканин: суглобів на 14,6 %, міокарду на 28,6 %, нирок на 23,8 %, загального білку мієліну на 32,8 % в порівнянні з базисною терапією. Фотони світла за зазначеною технологією зменшують рівень циркулюючих імунних комплексів на 26,8 % більше, ніж базисне лікування ( $p < 0,05$ ).

Достовірності впливу фотонів світла за зазначеною технологією на рівень аутоімунних антитіл до тканин щитоподібної залози, печінки не виявлено.

### **Клінічний приклад.**

Хвора Д., жін., 55 років, госпіталізована 19.02.2012 року. Оніміння в ногах і кистях рук, утруднення при ходьбі, періодичні болі в хребті відчуває впродовж 10 років. Перші ознаки захворювання виникли 06.02.2012, коли з'явилися сильні болі в грудному відділі хребта, головний біль, слабкість. Напередодні за день протягом 1 дня були озноб, закладеність носа, чхання. Зверталася за місцем проживання. Робили паравертебральні блокади, без ефекту. Стан погіршився, з'явилося порушення рухів правої половини обличчя, слабкість, головний біль, порушення ковтання і мови, тяжкість в голові, сильні болі в грудному відділі хребта, порушення координації; оніміння кистей і стоп, утруднення при ходьбі. На МРТ головного мозку - дрібні вогнища, МРТ хребта - звуження спинномозкового каналу, без осередкових поразок. Діагноз: Енцефаломієлополірадикулоневрит EBV етіології, тяжкий перебіг; зі стовбуровими порушеннями, з ураженням черепно-мозкових нервів (3,5,7,12 пар). В лікворі IgG EBNA (+). В об'єктивному статусі - менінгеальних знаків немає, птоз справа, тремтіння повік, ослаблення конвергенції до середини, ністагм грубий горизонтальний вліво, груба девіація язика вліво, повна відсутність рухів правої половини обличчя, порушення ковтання та фонації мови, пальценосова проба - порушена з 2-х сторін, рефлексі: черевні D=S підвищені, колінні D=S знижені, підшопвні D<S, з рук D<S ліворуч підвищені, больова чутливість - підвищена у правій половині обличчя при зниженні - тактильної; зниження чутливості з нижньої третини гомілок вниз по зовнішній поверхні, виявлені помірні когнітивні порушення за короткою шкалою MMSE.

В аналізі крові: лейкоцити  $8,9 \times 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні нейтрофіли - 2 %, сегментоядерні нейтрофіли - 69 %, лімфоцити - 22 %, моноцити 6 %, ШОЕ - 10 мм/годину. В імунному статусі - кількість Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1180, кількість Т-хелперів (CD3+CD4+) - 460, кількість Т-цитотоксичних (CD3+CD8+) - 560, кількість NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - 115, кількість В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - 190, ЦІК - 70 од.опт.щ.; рівні аутоімунних антитіл: до суглобів - 30 у.о., щитоподібної залози - 20 у.о., міокарда - 20 у.о., печінки - 20 у.о., нирок - 10 у.о., загального білка мієліну 50 у.о.; функціональний резерв нейтрофільних гранулоцитів 14 у.о., функціональний резерв моноцитів 8 у.о. Хвора отримувала лазерне опромінення крові гелій-неоновим лазером "Ліка-терапевт М" відповідно до способу (протокол: довжина хвилі 405 нм, потужність опромінення 25 мВт, загальний час процедури 55 хвилин, безперервний режим) 8 процедур протягом 21 доби; ацикловір, судинні та дезінтоксикаційні препарати, гормональний препарат (дексаметазон), антиоксиданти, вітаміни, знеболюючі. Після лікування: зникла слабкість, головний біль, порушення ковтання і мови, тяжкість в голові, болі в грудному відділі хребта, порушення координації; оніміння кистей і стоп, утруднення при ходьбі. Поновилися рухи правої половини обличчя. Зникли птоз, тремтіння повік, ослаблення конвергенції, ністагм, девіація язика, порушення ковтання та фонації мови, когнітивні та чутливі порушення. Сухожилкові та черевні рефлексі нормалізувалися. Нормалізувалася больова та тактильна чутливість. В аналізі крові: лейкоцити  $7,4 \times 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні нейтрофіли - 2 %, сегментоядерні нейтрофіли - 58 %, лімфоцити - 32 %, моноцити 8 %, ШОЕ - 6 мм/годину. В імунному статусі - кількість Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1760, Т-хелперів (CD3+CD4+) - 780, кількість Т-цитотоксичних (CD3+CD8+) - 686, кількість NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - 230, кількість В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - 310, ЦІК - 20 од.опт.пл.; рівні аутоімунних антитіл: до суглобів - 10 у.о., щитоподібної залози - 0 у.о., міокарда - 0 у.о., печінки - 0 у.о., нирок - 0 у.о., загального білка мієліну 20 у.о.; функціональний резерв нейтрофільних гранулоцитів - 38 у.о.,

функціональний резерв моноцитів 30 у.о. В лікворі на момент виписки зі стаціонару: IgG EBNA (-).

**Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:**

1. Березіна Л.В. Вивчення клінічної ефективності екстракорпорального лазерного опромінення крові у хворих з нейроінфекціями / Л.В. Березіна // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2014. - Випуск 42 (том 2). - С. 18-23.
2. Березіна Л.В. Вивчення імунологічної ефективності екстракорпорального лазерного опромінення крові у хворих з нейроінфекціями / Л.В. Березіна // Профілактична медицина. – 2014. - №3-4. - С. 28-32.
3. Матяш В.І. Лазеротерапія в лікуванні астеничного синдрому у хворих з нейроінфекціями / В.І. Матяш, Л.В. Березіна // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2016. – Випуск №45, том 2. – С. 149-154.
4. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении когнитивных нарушений у больных с нейроинфекциями / Л.В. Березіна, В.І. Матяш // Российско-китайский научный журнал «Содружество». Новосибирск. – 2016. - № 1 (1). - С. 90-93.
5. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении двигательных и чувствительных нарушений у больных с нейроинфекциями / Л.В. Березіна, В.І. Матяш // Иркутский научный журнал «Наука в современном мире». – 2016. - №1. – С. 12-15.
6. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении поражений черепно-мозговых нервов у больных с нейроинфекциями / Л.В. Березіна, В.І. Матяш // Ежемесячный международный научный журнал «NOVATION», Болгария. – 2016. - №5. – С. 126-129.
7. Березіна Л.В. Лазеротерапія в лікуванні координаторних порушень у хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Л.В. Березіна, В.І.

Матяш // Профілактична медицина. – 2016. - №1-2(26). – С. 64-68.

8. Березіна Л.В. Клінічна характеристика вегетативних порушень в залежності від тяжкості перебігу менінгоенцефаліту / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, Н.В. Ралець // Журнал клінічних та експериментальних клінічних досліджень. – 2013. - Т.1 №2. - С. 94-96.

9. Матяш В.І. Оценка поражений вегетативной нервной системы в зависимости от этиологии менингоэнцефалита / В.І. Матяш, Н.В. Ралець, Л.В. Березіна // Профілактична медицина. – 2014. - №1-2. - С. 12-21.

10. Матяш В.І. Течение опоясывающего герпеса у пациентов с боевой хирургической травмой / В.І. Матяш, В.І. Трихлеб, Е.Л. Панасюк, Л.В. Березіна // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії, м. Київ. – 2015. - Випуск № 44. Том 1. – С. 172-178.

11. Березіна Л.В. Вплив екстракорпорального лазерного опромінення крові на показники функціональної активності моноцитів хворих на герпесвірусні інфекції / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, І.В. Фільчаков // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» і пленуму Асоціації інфекціоністів України, м. Алушта. – 2013. - С. 10–11.

12. Березіна Л.В. Вплив екстракорпорального лазерного опромінення крові на показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів хворих на герпесвірусні інфекції / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, І.В. Фільчаков // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» і пленуму Асоціації інфекціоністів України, м. Алушта. – 2013. - С. 11–12.

13. Панасюк Е.Л. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций / Е.Л. Панасюк, Л.В. Березіна, Т.Л. Токунова, О.П. Мостовая, Д.В. Говорова // Матеріали VI съезда инфекционистов республики Беларусь, г. Минск. – 2014. - С.137-138.

14. Матяш В.І. Порушення стану вегетативної нервової системи при

менінгоенцефалітах / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, О.Л. Панасюк, С.П. Борщов, Д.В. Говорова, Н.В. Ралець // Матеріали Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2014. – С. 65.

15. Матяш В.І. Клінічне застосування озонотерапії в лікуванні мікст герпесвірусних арахноенцефалітів / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, О.Л. Панасюк, С.П. Борщов, Д.В. Говорова, Т.Л. Токунова, О.П. Мостова // Матеріали Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2014. – С. 65-66.

16. Березіна Л.В. Методика оцінки стану судинного кровотоку у хворих на менінгоенцефаліт за даними пальцевої фотоплетизмографії / Л.В. Березіна, В.І. Матяш // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 125-126.

17. Борщов С.П. Методика оцінки стану вегетативної нервової системи у хворих на герпетичний арахноенцефаліт за даними кардіоінтервалографії / С.П. Борщов, Л.В. Березіна, // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 126.

18. Матяш В.І. Методика оцінки адаптаційних можливостей організму при арахноенцефалітах / В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березіна, С.П. Борщов, Д.В. Говорова // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 127-128.



19. Матяш В.И. Клиническое применение натрия гипохлорита при герпетических менингоэнцефалитах / В.И. Матяш, С.П. Борцов, Л.В. Березина, Е.Л. Панасюк, Д.В. Говорова // Матеріали Науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби у сучасному світі: епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика». V Ювілейний міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2016. – С. 98.

20. Шагінян В.Р. Досвід визначення інтратекального синтезу специфічних антитіл у хворих з хронічними ураженнями центральної нервової системи / В.Р. Шагінян, В.І. Матяш, І.В. Фільчаков, П.А. Д'яченко, О.Л. Панасюк, Л.В. Березина, В.Ю. Клюс, Ю.В. Парфенюк // Матеріали Науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2016. – С. 15157.

21. Пат. 110985 Україна, МПК (2016.04). Спосіб лікування хворих з ураженнями нервової системи вірусної етіології з використанням екстракорпорального лазерного опромінення крові довжиною хвилі 405 нм / Березина Л.В., Матяш В.І., Холін В.В., Фільчаков І.В.; замовник та патентовласник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». – № u 2016 04510; Заявл. 22.04.2016; Опубл. 25.10.2016. – Бюл. № 20.

## **7.2 Визначення терапевтичної ефективності фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції при використанні технології екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі**

Терапевтичну ефективність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі в комплексній терапії хворих на нейроінфекції визначали в групі дослідження 2 (30 хворих).

Група порівняння була теж самою - 60 хворих на нейроінфекції, які також проходили обстеження, лікування та спостереження у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації, але у яких в лікуванні використовували тільки базисну терапію. Ефективність дії фотонів світла за даною технологією проводили шляхом порівняння динаміки клініко-лабораторних показників до, в процесі та після лікування у хворих досліджуваних груп.

### **7.2.1 Тривалість клінічних і неврологічних синдромів на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії**

З метою визначення ефективності дії екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі у хворих на нейроінфекції також проведено порівняння тривалості клінічних і неврологічних синдромів у досліджуваних групах. Отримані дані представлені в таблиці 7.10.

Як свідчать дані наведені у таблиці, тривалість клінічних синдромів у хворих групи дослідження 2 на 1-3 доби була меншою ніж у хворих групи порівняння. Але, достовірність регресу проявів у пацієнтів групи дослідження 2 в порівнянні з хворими, які отримували тільки базисну терапію, встановлено лише у випадках гепатомегалії - в 1,2 рази ( $15,7 \pm 0,8$  і  $18,6 \pm 1,0$  відповідно) та лихоманки - в 1,4 рази ( $9,5 \pm 0,8$  і  $13,1 \pm 0,7$  відповідно).

Таблиця 7.10

Тривалість (доба) клінічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ( $M \pm m$ )

Клінічні синдроми	Тривалість клінічних синдромів у групах (доба)	
	Група дослідження 2 (n=30)	Група порівняння (n=60)
Гемодинамічні порушення	8,9±1,1	9,7±0,3
Дисфункція шлунково-кишкового тракту	4,5±1,5	5,6±1,0
Збільшення розмірів печінки	15,7±0,8*	18,6±1,0
Збільшення розмірів селезінки	9,8±0,7	11,4±0,6
Лімфаденопатія	15,8±0,2	18,6±1,4
Лихоманка	9,5±0,8*	13,1±0,7

Примітка. \* різниця з групою порівняння достовірна,  $p < 0,05$ .

Така ж тенденція спостерігалася при дослідженні тривалості неврологічних синдромів у хворих досліджуваних груп на фоні лікування (табл. 7.11). Як свідчать дані наведені у таблиці, тривалість неврологічних синдромів у хворих групи дослідження 2 була меншою від 1 до 6 діб ніж у пацієнтів групи порівняння.

Встановлено достовірне скорочення проявів астеничного синдрому в 1,4 рази у хворих групи дослідження 2 в порівнянні з тривалістю у пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію (16,1±0,9 і 22,3±1,1 відповідно). Також у хворих групи дослідження 2 визначено достовірний скоріший регрес проявів уражень черепних нервів в 1,2 рази (18,7±0,3 і 22,9±1,0 відповідно). При порівнянні термінів тривалості чутливих та моторних порушень теж виявлено достовірне зменшення у хворих групи дослідження 2. При цьому показники

зменшувалися в 1,5 рази ( $11,3 \pm 0,6$  і  $16,9 \pm 1,1$  відповідно) та в 1,2 рази ( $14,1 \pm 0,9$  і  $17,1 \pm 1,4$  відповідно), відповідно. Також у хворих групи дослідження 2 визначено достовірне зменшення проявів координаторних порушень: статико-локомоторної атаксії в 1,2 рази ( $13,1 \pm 0,7$  і  $15,9 \pm 1,1$  відповідно) та динамічної атаксії - в 1,4 рази ( $9,4 \pm 0,7$  і  $12,7 \pm 0,3$  відповідно).

Таблиця 7.11

Тривалість (доба) неврологічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ( $M \pm m$ )

Неврологічні синдроми	Тривалість неврологічних синдромів у групах (доба)	
	Група дослідження 2 (n=30)	Група порівняння (n=60)
Астенічний синдром	$16,1 \pm 0,9^*$	$22,3 \pm 1,1$
Ураження черепних нервів	$18,7 \pm 0,3^*$	$22,9 \pm 1,0$
Порушення чутливості	$11,3 \pm 0,6^*$	$16,9 \pm 1,1$
Моторні порушення	$14,1 \pm 0,9^*$	$17,1 \pm 1,4$
Статико-локомоторна атаксія	$13,1 \pm 0,7^*$	$15,9 \pm 1,1$
Динамічна атаксія	$9,4 \pm 0,7^*$	$12,7 \pm 0,3$
Когнітивні порушення	$12,9 \pm 0,6$	$13,8 \pm 0,2$
Розлади вегетативної нервової системи	$13,3 \pm 0,7$	$15,9 \pm 1,7$

Примітка. \* різниця з групою порівняння достовірна,  $p < 0,05$ .

Достовірної різниці в тривалості розладів ВНС і когнітивних порушень між групами хворих не виявлено.

### **7.2.2 Динаміка загальноклінічних та біохімічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії**

З метою вивчення безпечності дії фотонів світла за даною технологією на загальноклінічні та біохімічні показники крові у хворих на нейроінфекції (табл. 7.12) проведено визначення і порівняння змін середніх показників гемограми (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити) та біохімічного дослідження крові (АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін) в динаміці до та через добу після початку лікування у пацієнтів досліджуваних груп.

Як свідчать дані наведені у таблиці 7.12, при дослідженні середніх показників лейкоцитів до та через добу після початку лікування, відмінностей у хворих досліджуваних груп немає. Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі та базисне лікування не змінюють цей показник взагалі.

Аналогічна картина спостерігалася і при порівнянні змін середніх показників еритроцитів у хворих досліджуваних груп.

Що стосується тромбоцитів, то у хворих групи дослідження 2 середній показник достовірно зменшився. Але зменшення дуже мінімальне і значення не вийшло за межі норми. У пацієнтів групи порівняння середній показник тромбоцитів достовірно не змінився.

При порівнянні змін середніх показників АЛТ в динаміці до та через добу після початку лікування в досліджуваних групах хворих достовірності не встановлено.

Аналіз динаміки середніх показників АСТ свідчив, що у хворих групи дослідження 2 цей показник достовірно незначно підвищувався на 12,1 %, але це не було критичним і не змінювало стан та самопочуття хворих. У пацієнтів групи порівняння достовірності у підвищенні даного показника не виявлено.

При дослідженні змін середніх показників сечовини в динаміці до та через добу після початку лікування у пацієнтів досліджуваних груп визначено незначне зниження цього показника на 1,9 % у хворих групи дослідження 2. І

навпаки, у хворих групи порівняння цей показник незначно зростав на 7,8 %,  $p < 0,05$ . Достовірності між змінами в групах не встановлено.

Таблиця 7.12

Зміни середніх клініко-біохімічних показників в динаміці до та через добу після початку лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистика	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 2 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	Через добу	До лікування	Через добу
Лейкоцити	M±σ	6,55±1,87	6,55±1,79	6,50±1,95	6,51±1,87
	% зсув	0,0		0,1	
Еритроцити	M±σ	4,25±0,60	4,25±0,58	4,30±0,49	4,30±0,47
	% зсув	0,0		0,0	
Тромбоцити	M±σ	287,50±107,9 4	282,50±107, 23	273,50±94,2 6	276,00±93,8 7
	% зсув	-1,7 <sup>1</sup>		0,9	
АЛТ	M±σ	35,00±16,44	35,60±13,78	36,00±14,67	40,00±15,36
	% зсув	1,7		11,1	
АСТ	M±σ	26,50±10,97	29,70±10,28	29,80±15,02	31,20±13,67
	% зсув	12,1 <sup>1</sup>		4,7	
Сечовина	M±σ	5,20±1,85	5,10±1,85	5,10±1,76	5,50±1,80
	% зсув	-1,9 <sup>1</sup>		7,8 <sup>1</sup>	
Креатинін	M±σ	91,20±20,90	92,60±16,95	90,60±22,38	98,40±19,17
	% зсув	1,5		8,6 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та через добу після початку лікування достовірною за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ).

Що стосується креатиніну, то у хворих групи дослідження 2 середній

показник фактично не змінився, а у пацієнтів групи порівняння середній показник достовірно збільшився на 8,6 %, при цьому достовірності між змінами в групах не визначено.

### **7.2.3 Динаміка імунологічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії**

Для визначення ефективності дії технології екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм на імунологічні показники хворих проведено визначення і порівняння змін середніх показників основних субпопуляцій лімфоцитів, гуморального імунітету, функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, аутоімунних антитіл, ЦК у досліджуваних групах до та на 28 добу лікування.

При дослідженні змін середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів в динаміці до та на 28 добу лікування (табл. 7.13) визначено достовірне збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) у пацієнтів обох груп. У хворих групи дослідження 2 цей показник підвищувався на 16,9 %, а групи порівняння – на 0,4 %. Різниця між групами (16,5 %) була достовірною.

При порівнянні змін середніх абсолютних показників Т-хелперів (CD3+CD4+) в динаміці до та на 28 добу лікування теж виявлено достовірне підвищення у хворих обох груп. У пацієнтів групи дослідження 2 цей показник збільшувався на 25,5 %, а групи порівняння - на 18,7 %, різниця між групами була 6,8 %,  $p < 0,05$ .

Загальна тенденція розповсюджувалася й на зміни середніх абсолютних показників Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+). У пацієнтів групи дослідження 2 даний показник підвищувався на 21,2 %, а групи порівняння - на 10,2 %. При цьому різниця (11,0%) між змінами в групах була достовірною.

При порівнянні достовірного збільшення середніх абсолютних показників НК-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) у хворих досліджуваних груп різниця була

більш значною (на 29,1 %,  $p < 0,05$ ). При цьому у пацієнтів групи дослідження 2 даний показник підвищувався на 47,4 %, а групи порівняння - на 18,3 %.

Таблиця 7.13

Зміни середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 2 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Т-лімфоцити CD3+CD19-	M±σ	1420,00±49, 95	1660,00±30, 68	1360,00±52, 80	1366,00±52, 01
	% зсув	16,9 <sup>1:2</sup>		0,4 <sup>1</sup>	
Т-хелпери CD3+CD4+	M±σ	575,00±26,7 5	721,50±34,6 9	625,50±25,1 7	742,33±30,5 9
	% зсув	25,5 <sup>1:2</sup>		18,7 <sup>1</sup>	
Т-цитотоксичні CD3+CD8+	M±σ	565,50±25,3 0	685,50±36,6 6	580,50±23,4 6	639,50±28,9 8
	% зсув	21,2 <sup>1:2</sup>		10,2 <sup>1</sup>	
NK-лімфоцити CD3-CD16+ CD56+	M±σ	125,50±10,2 8	185,00±14,6 2	130,50±16,8 4	154,33±21,6 6
	% зсув	47,4 <sup>1:2</sup>		18,3 <sup>1</sup>	
В-лімфоцити CD3-CD19+	M±σ	215,50±12,6 2	275,50±11,4 7	210,50±12,7 1	265,83±7,3 7
	% зсув	27,8 <sup>1</sup>		26,3 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

За аналізом змін середніх абсолютних показників В-лімфоцитів (CD3-



CD19+) між групами хворих достовірності різниці не встановлено. При цьому в групі дослідження 2 на 28 добу лікування даний показник достовірно збільшувався на 27,8 %, а в групі порівняння - на 26,3 %.

При дослідженні рівнів IgG, IgM, IgA у периферичній крові хворих на нейроінфекції в динаміці до та на 28 добу лікування достовірності між змінами середніх показників у досліджуваних групах не встановлено (табл. 7.14).

Таблиця 7.14

Зміни середніх показників загальних IgG, IgM, IgA на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 2 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
IgG	M±σ	13,7±1,3	13,8±1,2	13,2±1,2	13,1±1,2
	% зсув	0,8		-0,8	
IgM	M±σ	1,5±0,5	1,5±0,5	1,7±0,9	1,5±0,2
	% зсув	0,0		-11,8 <sup>1</sup>	
IgA	M±σ	1,7±0,4	1,6±0,9	1,7±0,2	1,8±0,4
	% зсув	-5,9 <sup>1</sup>		5,6 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона (p<0,05).

Як впливає з наведених даних, на фоні лікування в обох групах хворих фактично не було змін середніх показників IgG. Рівень IgM у хворих групи дослідження не змінився, а групи порівняння - зменшився, p<0,05. Рівень IgA під дією екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі незначно зменшився (p<0,05), а базисного лікування - незначно підвищився (p<0,05). Але статистично значущих відмінностей між змінами в групах не встановлено.

При дослідженні змін середніх показників функціональної активності

нейтрофільних гранулоцитів (табл. 7.15) у хворих на нейроінфекції визначено достовірне збільшення фагоцитарного індексу на 28 добу лікування в обох групах ( $p < 0,05$ ). Але, у хворих групи дослідження 2 даний показник підвищувався на 16,2 %, а групи порівняння - на 11,1 %. При цьому встановлено достовірність отриманої різниці (5,1 %) між змінами в групах.

Аналогічна картина спостерігалася й при дослідженні змін середніх показників фагоцитарного числа нейтрофільних гранулоцитів у хворих досліджуваних груп. У пацієнтів групи дослідження 2 даний показник збільшувався на 27,3 %, а групи порівняння - на 5,1 %. При цьому також встановлено достовірну різницю між групами, але вона була значно більшою (22,2 %).

При порівнянні змін середніх показників спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів в динаміці до та на 28 добу лікування в обох групах хворих теж визначено достовірне підвищення. У пацієнтів групи дослідження 2 цей показник збільшувався на 19 %, а групи порівняння - на 10,4 %. Різниця між змінами в групах була 8,6 % ( $p < 0,05$ ).

Загальна тенденція розповсюджувалася й на зміни середніх показників стимульованого НСТ-тесту нейтрофілів. У хворих групи дослідження підвищення даного показника було на 17,5 %, групи порівняння - на 5,4 %, різниця між змінами в групах була 12,1 % ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні достовірного збільшення середніх показників функціонального резерву нейтрофільних гранулоцитів у хворих досліджуваних груп встановлено, що підвищення цього показника в групі дослідження 2 було значно меншим (15,0 %), ніж в групі порівняння - на 59,1 %.

Таблиця 7.15

Зміни середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статисти ки	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 2 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Фагоцитарний індекс	M±σ	53,00±2,4 9	61,60±0,5 6	55,20±3,6 2	61,30±1,0 9
	% зсув	16,2 <sup>1:2</sup>		11,1 <sup>1</sup>	
Фагоцитарне число	M±σ	5,50±0,15	7,00±0,50	5,90±0,25	6,20±0,22
	% зсув	27,3 <sup>1:2</sup>		5,1 <sup>1</sup>	
Спонтанний НСТ-тест	M±σ	16,80±0,4 7	20,00±0,5 4	16,30±0,4 8	18,00±0,2 0
	% зсув	19,0 <sup>1:2</sup>		10,4 <sup>1</sup>	
Стимульований НСТ-тест	M±σ	38,20±0,4 9	44,90±1,2 5	39,20±0,6 1	41,30±0,7 1
	% зсув	17,5 <sup>1:2</sup>		5,4 <sup>1</sup>	
Функціональний резерв	M±σ	21,40±0,4 1	24,60±0,7 0	20,30±0,7 7	32,30±0,9 8
	% зсув	15,0 <sup>1</sup>		59,1 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

За аналізом змін середніх показників функціональної активності моноцитів (табл. 7.16) у хворих на нейроінфекції на 28 добу лікування визначено достовірне збільшення ФІ в обох досліджуваних групах. У хворих групи дослідження 2 даний показник підвищувався на 15,3 %, а групи

порівняння - на 4,9 %. При цьому встановлено достовірність отриманої різниці (10,4 %) між змінами в групах.

Таблиця 7.16

Зміни середніх показників функціональної активності моноцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 2 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Фагоцитарний індекс	M±σ	43,20±0,5 4	49,80±0,7 3	43,20±0,6 9	45,30±0,7 6
	% зсув	15,3 <sup>1;2</sup>		4,9 <sup>1</sup>	
Фагоцитарне число	M±σ	3,20±0,09	3,20±0,09	3,30±0,21	3,21±0,19
	% зсув	0,0		-2,6 <sup>1</sup>	
Спонтанний НСТ-тест	M±σ	9,30±0,25	11,90±0,4 2	9,30±0,44	10,00±0,2 1
	% зсув	28,0 <sup>1;2</sup>		7,5 <sup>1</sup>	
Стимульований НСТ-тест	M±σ	24,60±0,6 9	29,40±1,1 5	25,20±1,2 7	26,30±1,2 7
	% зсув	19,5 <sup>1;2</sup>		4,4 <sup>1</sup>	
Функціональний резерв	M±σ	15,30±0,4 9	17,50±0,5 9	18,30±0,7 2	22,30±0,8 4
	% зсув	14,4 <sup>1</sup>		21,9 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні змін середніх показників СП моноцитів в динаміці до та на 28 добу лікування теж визначено достовірне підвищення в обох

досліджуваних групах. У пацієнтів групи дослідження 2 цей показник збільшувався на 28,0 %, а групи порівняння - на 7,5 %. Різниця між змінами в групах була 20,5 % ( $p < 0,05$ ).

Загальна тенденція розповсюджувалася й на зміни середніх показників СТ моноцитів. У пацієнтів групи дослідження підвищення цього показника було на 19,5 %, а групи порівняння - на 4,4 %. І також різниця між змінами в групах (15,1 %) була достовірною.

При порівнянні достовірного збільшення середніх показників ФР моноцитів на 28 добу лікування отримано більш значну різницю між змінами в групах, але навпаки. У пацієнтів групи дослідження 2 цей показник підвищувався всього на 14,4 %, а групи порівняння - на 21,9 %, тобто більш значні зміни спостерігалися при базисном лікуванні.

За дослідженнями динаміці середніх показників ФЧ моноцитів на 28 добу лікування виявлено, що достовірних змін у хворих групи дослідження 2 не було. Базисне лікування достовірно зменшувало цей показник на 2,6 % ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні змін середніх показників аутоімунних антитіл (табл. 7.17) на 28 добу лікування у хворих на нейроінфекції визначено достовірне зменшення аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів у пацієнтів обох груп. Але різниці між змінами в групах не було.

При порівнянні змін середніх показників рівнів аутоантитіл до тканин щитоподібної залози, міокарду, печінки, нирок в динаміці до та на 28 добу лікування в обох групах хворих теж визначено достовірне зменшення. Але у хворих групи порівняння ці показники зменшувалися більш значно, ніж у пацієнтів групи дослідження 2.

Єдиним показником, який значно зменшувався в групі дослідження 2, ніж у пацієнтів групи порівняння, був рівень аутоантитіл до загального білку мієліну. У хворих групи дослідження 2 даний показник знижувався на 32,8 %, а групи порівняння - на 16,4 %. Різниця між змінами в групах була - 16,4 %,  $p < 0,05$ .

Таблиця 7.17

Зміни середніх показників аутоімунних антитіл на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники аутоімунних антитіл до тканин	Статистик и	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 2 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Суглобів	M±σ	20,50±6,34	15,50±6,2 1	20,50±5,87	15,50±5,9 4
	% зсув	-24,4 <sup>1</sup>		-24,4 <sup>1</sup>	
Щитоподібно ї залози	M±σ	17,50±7,04	12,50±6,2 6	15,50±6,15	10,50±4,9 3
	% зсув	-28,6 <sup>1</sup>		-32,3 <sup>1</sup>	
Міокарду	M±σ	10,50±5,31	7,50±3,15	10,50±5,18	5,50±1,77
	% зсув	-28,6 <sup>1</sup>		-47,6 <sup>1</sup>	
Печінки	M±σ	17,50±7,04	12,50±6,2 6	15,50±5,42	10,50±5,3 4
	% зсув	-28,6 <sup>1</sup>		-32,3 <sup>1</sup>	
Нирок	M±σ	10,67±5,21	7,50±3,15	10,50±5,34	5,00±0,00
	% зсув	-29,7 <sup>1</sup>		-52,4 <sup>1</sup>	
Загального білку мієліну	M±σ	30,50±10,5 3	20,50±5,9 2	30,50±10,4 4	25,50±8,4 2
	% зсув	-32,8 <sup>1:2</sup>		-16,4 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні змін рівнів ЦІК у периферичній крові хворих на нейроінфекції в динаміці до та на 28 добу лікування визначено (табл. 7.18)

достовірне зменшення середніх показників в обох досліджуваних групах. У хворих групи дослідження 2 даний показник знижувався на 27,9 %, а групи порівняння – на 9,0 %. При цьому різниця в зменшенні показника між групами була істотною та достовірною – 18,9 %.

Таблиця 7.18

Зміни середніх показників циркулюючих імунних комплексів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 2 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Циркулюючі імунні комплекси	M±σ	55,50±3,78	40,00±0,79	55,50±3,74	50,50±3,81
	% зсув	-27,9 <sup>1:2</sup>		-9,0 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

**Висновки з розділу.** Підсумовуючи все наведене в даному розділі можна зробити наступне узагальнення.

Встановлено, що екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі приводить до достовірного скорочення термінів гепатомегалії – в 1,2 рази, лихоманки – в 1,4 рази, астеничного синдрому в 1,4 рази, уражень черепних нервів – в 1,2 рази, порушень чутливості – в 1,5 рази, моторних порушень – в 1,2 рази, координаторних порушень: статико-локомоторної атаксії – в 1,2 рази і динамічної атаксії – в 1,4 рази. Не впливає на тривалість проявів гемодинамічних порушень, спленомегалії, лімфаденопатії, когнітивних порушень, розладів вегетативної нервової системи в порівнянні з базисним лікуванням.

Доведено, що екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі не спричинило критичних змін клініко-біохімічних показників периферичної крові хворих. Достовірних закономірних змін в основних показниках гемограми та у функціонуванні печінки, нирок у хворих на нейроінфекції при використанні фотонів світла за зазначеною технологією в порівнянні з базисною терапією не виявлено.

Використання в комплексному лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі у хворих на нейроінфекції приводило до достовірного підвищення на 16,5 % Т-лімфоцитів (CD3+CD19-), на 6,8 % Т-хелперів (CD3+CD4+), на 11,0 % Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+), на 28,7 % NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+). Не впливало на вміст В-лімфоцитів (CD3-CD19+) в порівнянні з базисним лікуванням.

Достовірного впливу фотонів світла за зазначеною технологією на рівні IgG, IgM, IgA не встановлено.

Використання в комплексному лікуванні фотонів світла за даною технологією у хворих на нейроінфекції приводило до достовірного підвищення таких показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів, як фагоцитарний індекс - на 5,1 %, фагоцитарне число - на 22,2 %, спонтанний НСТ-тест - на 8,6 %, стимульований НСТ-тест - на 12,1 %. Показник функціонального резерву збільшувався на 44,1 % менше в порівнянні з базисним лікуванням.

Визначено достовірне збільшення таких показників функціональної активності моноцитів, як фагоцитарний індекс - на 10,4 %, спонтанний НСТ-тест - на 20,5 %, стимульований НСТ-тест - на 15,1 % при використанні фотонів світла за зазначеною технологією в порівнянні з базисною терапією. При цьому екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі не змінювало фагоцитарне число. Навпаки, базисне лікування достовірно зменшувало цей показник на 2,6 %. Показник функціонального резерву збільшувався на 6,5 % менше в порівнянні з



базисною терапією.

Використання в комплексному лікуванні екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі у хворих на нейроінфекції приводило до достовірного зменшення вмісту аутоімунних антитіл до загального білку мієліну на 16,4 % в порівнянні з базисною терапією. Базисне лікування ефективніше щодо зменшення рівнів аутоантитіл до тканин щитоподібної залози, міокарду, печінки, нирок.

Фотони світла за зазначеною технологією приводять до достовірного зменшення циркулюючих імунних комплексів на 18,9 % більше, ніж базисне лікування.

### **Клінічний приклад.**

Хвора А., жін., 41 рік, госпіталізована 10.09.2012 року. Вперше захворіла 2008 році, в 2011 році було виявлено і діагностовано арахноенцефаліт. В березні 2012 року після психоемоційного перевантаження з'явилися головний біль, підвищення температури тіла до 37,5°, що супроводжується відчуттям "жару", грудкою в горлі, "потемнінням" в очах, почуттям страху, тремтінням в тілі, тахікардією; запаморочення; виражена слабкість; загальмованість мови; стан оглушення; відчуття жару в області лівої половини тіла і голови; порушення пам'яті, концентрації, уваги; порушення сечовипускання. Діагноз: Хронічний арахноенцефаліт із астеничним, цефалгічним, гіпоталамічним (симпато-адреналові кризи), вестибуло-атаксічним синдромами, із пірамідними та когнітивними порушеннями, аутоімунним компонентом на фоні активації герпесвірусної (EBV) інфекції, середнього ступеня важкості. МРТ головного мозку: в лобових частках - три утворення 3 на 6 мм поліморфної форми з гіперінтенсивним сигналом T2W та гіпоінтенсивним T1W, розширення конвексимальних просторів. В сироватці крові ПЛР EBV (+). В об'єктивному статусі - менінгеальних знаків немає, горизонтальний ністагм вліво, девіація язика вправо, сухожилльні рефлексії на верхніх та нижніх кінцівках - знижені, підшовні D>S, черевні - відсутні, гіпергідроз долонь і стоп, у позі Ромберга

падає вліво, виявлені помірні когнітивні порушення за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE). В аналізі крові: лейкоцити  $14,4 \times 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні нейтрофіли - 2 %, сегментоядерні нейтрофіли - 79 %, лімфоцити - 13 %, моноцити 6 %, ШОЕ - 29 мм/годину. В імунному статусі - кількість Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1280, кількість Т-хелперів (CD3+CD4+) - 560, кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) - 560, кількість NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - 125, кількість В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - 210, ЦІК - 50 од.опт.щ.; рівні аутоімунних антитіл: до суглобів - 30 у.о., щитоподібної залози - 10 у.о., міокарду - 10 у.о., печінки - 10 у.о., нирок - 10 у.о., загального білка мієліну 40 у.о.; функціональний резерв нейтрофільних гранулоцитів 18 у.о., функціональний резерв моноцитів 17 у.о.

Хвора отримувала лазерне опромінення крові гелій-неоновим лазером "Ліка-терапевт М" у відповідності до способу (протокол: довжина хвилі 635 нм, потужність опромінення 25 мВт, час процедури 55 хвилин, безперервний режим) 8 процедур протягом 21 доби, судинні препарати, гормональний препарат (дексаметазон), антиоксиданти, протезфлазид. Після лікування: зник головний біль, нормалізувалась температура тіла, зникли: відчуття "жару", грудка в горлі, "потемніння" в очах, почуття страху, тремтіння в тілі, напади тахікардії; запаморочення; виражена слабкість; загальмованість мови; стан оглушення; відчуття жару в області лівої половини тіла і голови; порушення пам'яті, концентрації, уваги; порушення сечовипускання, гіпергідроз долонь і стоп; сухожилкові та черевні рефлексии нормалізувалися. Зникли горизонтальний ністагм вліво, девіація язика вправо, шаткість у позі Ромберга, помірні когнітивні порушення. В аналізі крові: лейкоцити  $9,4 \times 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні нейтрофіли - 2 %, сегментоядерні нейтрофіли - 69 %, лімфоцити - 23 %, моноцити 6 %, ШОЕ - 9 мм/годину. В імунному статусі – кількість Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1580, кількість Т-хелперів (CD3+CD4+) - 730, кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) - 660, кількість NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - 170, кількість В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - 280, ЦІК - 30 од.опт.щ.; рівні аутоімунних антитіл: до суглобів - 10 у.о.,

щитоподібної залози - 0 у.о., міокарда - 0 у.о., печінки - 0 у.о., нирок - 0 у.о., загального білка мієліну 20 у.о.; функціональний резерв нейтрофільних гранулоцитів - 35 у.о., функціональний резерв моноцитів - 20 у.о. В сироватці крові на момент виписки зі стаціонару: ПЦР EBV (-).

#### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:**

1. Березина Л.В. Изучение действия экстракорпорального лазерного облучения крови на клинические показатели у больных с поражением нервной системы вирусной этиологии / Березина Л.В., Матяш В.И. Холин В.В. // Евразийский союз ученых (ЕСУ). Ежемесячный научный журнал. Москва. – 2015. - № 10(19). - С.68-71.

2. Березина Л.В. Изучение действия экстракорпорального лазерного облучения крови на иммунологические показатели у больных с поражениями нервной системы вирусной этиологии / Л.В. Березина, В.И. Матяш, В.В. Холин // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal (Warsaw, Poland) Nauki Medyczne i Nauki o Zdrowiu). – 2015. - №3, część 3. – С. 18-19.

3. Матяш В.І. Лазеротерапія в лікуванні астеничного синдрому у хворих з нейроінфекціями / В.І. Матяш, Л.В. Березіна // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2016. – Випуск №45, том 2. – С. 149-154.

4. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении когнитивных нарушений у больных с нейроинфекциями / Березина Л.В., Матяш В.И. // Российско-китайский научный журнал «Содружество». Новосибирск. – 2016. - № 1 (1). - С.90-93.

5. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении двигательных и чувствительных нарушений у больных с нейроинфекциями / Березина Л.В., Матяш В.И. // Иркутский научный журнал «Наука в современном мире». – 2016. №1. – С.12-15.

6. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении поражений черепно-

мозговых нервов у больных с нейроинфекциями / Березина Л.В., Матяш В.И. // Ежемесячный международный научный журнал «NOVATION», Болгария. – 2016 №5. – С.126-129.

7. Березина Л.В. Лазеротерапія в лікуванні координаторних порушень у хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Березина Л.В., Матяш В.И. // Профілактична медицина. – 2016. - №1-2(26). – С.64-68.

8. Матяш В.И. Клінічна характеристика вегетативних порушень в залежності від тяжкості перебігу менингоенцефаліту / В.И. Матяш, Н.В. Ралець, Л.В. Березина // Журнал клінічних та експериментальних клінічних досліджень. – 2013. - Т.1 №2. - С. 252-255.

9. Матяш В.И. Особливості стану вегетативної нервової системи залежно від віку та статі хворих на менингоенцефаліт / В.И. Матяш, Н.В. Ралець, Л.В. Березина // Сімейна медицина. – 2013. - № 3(47). - С. 94-96.

10. Березина Л.В. Оценка поражений вегетативной нервной системы в зависимости от этиологии менингоэнцефалитов / Л.В. Березина, В.И. Матяш, Н.В. Ралець // Профілактична медицина. – 2014. - №1-2. - С. 86-91.

11. Панасюк Е.Л. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций / Е.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Т.Л. Токунова, О.П. Мостовая, Д.В. Говорова // Матеріали VI съезда инфекционистов республики Беларусь, г. Витебск. – 2014. - С.137-138.

12. Матяш В.И. Порушення стану вегетативної нервової системи при менингоенцефалітах / В.И. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березина, С.П. Борщов, Д.В. Говорова, Н.В. Ралець // Матеріали Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2014. – С. 65.

13. Матяш В.И. Клінічне застосування озонотерапії в лікуванні мікст герпесвірусних арахноенцефалітів / В.И. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Д.В. Говорова, Т.Л. Токунова, О.П. Мостова, С.П. Борщов // Матеріали Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними

хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2014. – С. 65-66.

14. Березіна Л.В. Методика оцінки стану судинного кровотоку у хворих на менінгоенцефаліт за даними пальцевої фотоплетизмографії / Л.В. Березіна, В.І. Матяш // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 125-126.

15. Борщов С.П. Методика оцінки стану вегетативної нервової системи у хворих на герпетичний арахноенцефаліт за даними кардіоінтервалографії / С.П. Борщов, Л.В. Березіна, // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 126.

16. Матяш В.І. Методика оцінки адаптаційних можливостей організму при арахноенцефалітах / В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березіна, С.П. Борщов, Д.В. Говорова // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 127-128.

17. Пат. 110986 Україна, МПК (2016.04). Спосіб лікування хворих з ураженнями нервової системи вірусної етіології з використанням екстракорпорального лазерного опромінення крові довжиною хвилі 635 нм / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, В.В. Холін, І.В. Фільчаков; замовник та патентовласник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». – № u 2016 04511; Заявл. 22.04.2016; Опубл. 25.10.2016. – Бюл. № 20.

### **7.3 Визначення терапевтичної ефективності фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції при використанні технології екстракорпорального опромінення крові перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі**

Терапевтичну ефективність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі в комплексній терапії хворих на нейроінфекції визначали в групі дослідження 3 (30 хворих).

Група порівняння була теж самою - 60 хворих на нейроінфекції, які також проходили обстеження, лікування та спостереження у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації, але у яких в лікуванні використовували тільки базисну терапію. Ефективність дії фотонів світла за даною технологією проводили шляхом порівняння динаміки клініко-лабораторних показників до, в процесі та після лікування в досліджуваних групах пацієнтів.

#### **7.3.1 Тривалість клінічних і неврологічних синдромів на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії**

З метою визначення ефективності дії екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі на регрес клініко-неврологічних синдромів у хворих на нейроінфекції проведено порівняння тривалості клінічних і неврологічних синдромів у досліджуваних групах. Отримані дані представлені в таблиці 7.19.

Як свідчать дані наведені у таблиці, тривалість клінічних синдромів у хворих групи дослідження 3 на 1-3 доби була меншою ніж у пацієнтів групи порівняння. Але достовірний скоріший регрес проявів у групі дослідження 3 в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію, виявлено лише у випадках спленомегалії та лімфаденопатії. Показники зменшувалися в 1,2 рази ( $9,8 \pm 0,2$  і  $11,4 \pm 0,6$  та  $14,7 \pm 0,3$  і  $18,6 \pm 1,4$  відповідно).

Таблиця 7.19

Тривалість (доба) клінічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ( $M \pm m$ )

Клінічні синдроми	Тривалість клінічних синдромів у групах (доба)	
	Група дослідження 3 (n=30)	Група порівняння (n=60)
Гемодинамічні порушення	8,8±1,1	9,7±0,3
Дисфункція шлунково-кишкового тракту	4,9±1,5	5,6±1,0
Збільшення розмірів печінки	16,1±1,4	18,6±1,0
Збільшення розмірів селезінки	9,8±0,2*	11,4±0,6
Лімфаденопатія	14,7±0,3*	18,6±1,4
Лихоманка	11,1±0,8	13,1±0,7

Примітка. \* різниця з групою порівняння достовірна,  $p < 0,05$ .

Щодо зменшення тривалості проявів гемодинамічних порушень, дисфункції шлунково-кишкового тракту, гепатомегалії, лихоманки у хворих, достовірності між групами не встановлено.

Навпаки, аналіз тривалості неврологічних синдромів показав зовсім іншу картину (табл. 7.20). Як свідчать дані наведені у таблиці, тривалість неврологічних синдромів у хворих групи дослідження 3 була меншою від 2 до 8 днів ніж у пацієнтів групи порівняння.

Визначено достовірне зменшення тривалості проявів астеничного синдрому в групі дослідження 3 в 1,6 рази в порівнянні з тривалістю у пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію (13,7±0,8 і 22,3±1,1 відповідно). Також у пацієнтів групи дослідження 3 встановлено достовірний скоріший регрес уражень черепних нервів у 1,4 рази (16,4±1,1 і 22,9±1,0

відповідно). Аналогічна тенденція виявлена в скороченні термінів чутливих та моторних порушень. При цьому дані показники як у першому, так і в другому випадках зменшувалися в 1,4 рази ( $12,3 \pm 0,2$  і  $16,9 \pm 1,1$  та  $11,9 \pm 1,1$  і  $17,1 \pm 1,4$  відповідно).

Таблиця 7.20

Тривалість (доба) неврологічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ( $M \pm m$ )

Неврологічні синдроми	Тривалість неврологічних синдромів у групах (доба)	
	Група дослідження 3 (n=30)	Група порівняння (n=60)
Астенічний синдром	$13,7 \pm 0,8^*$	$22,3 \pm 1,1$
Ураження черепних нервів	$16,4 \pm 1,1^*3$	$22,9 \pm 1,0$
Порушення чутливості	$12,3 \pm 0,2^*$	$16,9 \pm 1,1$
Моторні порушення	$11,9 \pm 1,1^*$	$17,1 \pm 1,4$
Статико-локомоторна атаксія	$12,0 \pm 0,4^*$	$15,9 \pm 1,1$
Динамічна атаксія	$9,1 \pm 0,9^*$	$12,7 \pm 0,3$
Когнітивні порушення	$11,7 \pm 0,3^*$	$13,8 \pm 0,2$
Розлади вегетативної нервової системи	$15,3 \pm 1,6$	$15,9 \pm 1,7$

Примітка. \* різниця з групою порівняння достовірна,  $p < 0,05$ .

Також встановлено достовірне зменшення тривалості проявів координаторних порушень у хворих групи дослідження 3 в порівнянні з пацієнтами, які отримували лише базисне лікування: статико-локомоторної атаксії в 1,3 рази ( $12,0 \pm 0,4$  і  $15,9 \pm 1,1$  відповідно), динамічної атаксії - в 1,4 рази ( $9,1 \pm 0,9$  і  $12,7 \pm 0,3$  відповідно). Теж саме виявлено при порівнянні тривалості когнітивних порушень у хворих досліджуваних груп. Цей показник у пацієнтів групи



дослідження 3 достовірно зменшувався в 1,2 рази ( $11,7 \pm 0,3$ ) в порівнянні з хворими, які отримували тільки базисну терапію ( $13,8 \pm 0,2$ ).

Що стосується розладів ВНС, то достовірної різниці в тривалості проявів у хворих порівнюваних груп не визначено.

### **7.3.2 Динаміка загальноклінічних та біохімічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії**

З метою вивчення безпечності дії фотонів світла за даною технологією на загальноклінічні та біохімічні показники крові у хворих проведено визначення і порівняння змін середніх показників гемограми (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити) та біохімічного дослідження крові (АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін) в досліджуваних групах перед початком лікування та через добу (табл. 7.21).

Як свідчать дані наведені у таблиці, при дослідженні змін середніх показників лейкоцитів до та через добу після початку лікування відмінностей в обох групах не виявлено. Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі та базисне лікування не змінюють цей показник взагалі. Аналогічна картина спостерігалася і при аналізі змін середніх показників еритроцитів.

Що стосується тромбоцитів, то у хворих групи дослідження 3 через добу після початку лікування середній показник достовірно зменшився. Але зменшення дуже мінімальне (0,9 %) і значення не вийшло за межі норми. У хворих групи порівняння середній показник тромбоцитів достовірно не змінився.

При порівнянні змін середніх показників АЛТ до та через добу після початку лікування виявлено достовірне незначне підвищення в групі дослідження 3 на 20,0 %, але це не було критичним для пацієнтів і не змінювало їх стан та самопочуття. У хворих групи порівняння теж виявлено підвищення цього показника на 11,1 %, але достовірності не виявлено.

Таблиця 7.21

Зміни середніх клініко-біохімічних показників в динаміці до та через добу після початку лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистичи	Зміни показників у групах			
		Група дослідження З (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	Через добу	До лікування	Через добу
Лейкоцити	M±σ	6,40±2,02	6,40±1,93	6,50±1,95	6,51±1,87
	% зсув	0,0		0,1	
Еритроцити	M±σ	4,25±0,44	4,25±0,46	4,30±0,49	4,30±0,47
	% зсув	0,0		0,0	
Тромбоцити	M±σ	275,50±117, 20	273,00±116, 20	273,50±94, 26	276,00±93,8 7
	% зсув	-0,9 <sup>1</sup>		0,9	
АЛТ	M±σ	32,50±12,79	39,00±13,75	36,00±14,6 7	40,00±15,36
	% зсув	20,0 <sup>1</sup>		11,1	
АСТ	M±σ	25,00±13,32	31,40±10,79	29,80±15,0 2	31,20±13,67
	% зсув	25,6 <sup>1</sup>		4,7	
Сечовина	M±σ	4,80±1,35	4,90±1,41	5,10±1,76	5,50±1,80
	% зсув	2,1 <sup>1</sup>		7,8 <sup>1</sup>	
Креатинін	M±σ	88,20±20,95	94,00±19,68	90,60±22,3 8	98,40±19,17
	% зсув	6,6 <sup>1</sup>		8,6 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та через добу після початку лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона (p<0,05).

Аналогічна картина спостерігалася і при дослідженні змін середніх показників АСТ. У хворих групи дослідження з цей показник достовірно підвищувався на 25,6 %. Але значення показника не вийшло за межі норми та не змінювало стан хворих. У пацієнтів групи порівняння збільшення даного показника на 4,7 % не було достовірним.

При дослідженні змін середніх показників сечовини визначено достовірне незначне підвищення цього показника на 2,1 % в групі дослідження. В групі порівняння даний показник достовірно незначно зростав на 7,8 %.

Що стосується креатиніну, то у хворих групи дослідження середній показник достовірно незначно підвищився на 6,6 %. Але воно було дуже мінімальним і значення не вийшло за межі норми. У пацієнтів групи порівняння середній показник креатиніну теж достовірно збільшився, але зміни були значнішими (8,6 %).

### **7.3.3 Динаміка імунологічних показників на фоні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла і базисної терапії**

Для визначення ефективності дії технології екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі на імунологічні показники хворих на нейроінфекції також проведено порівняння змін середніх показників основних субпопуляцій лімфоцитів, гуморального імунітету, функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, аутоімунних антитіл, ЦК у досліджуваних групах на 28 добу лікування.

При дослідженні змін середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів в динаміці до та на 28 добу лікування (табл. 7.22) у хворих досліджуваних груп визначено достовірне збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) у пацієнтів обох груп. У хворих групи дослідження з даний показник підвищувався на 6,7 %, а групи порівняння - на 0,4 %. При цьому встановлено достовірність різниці (6,3 %) між змінами в групах.

Таблиця 7.22

Зміни середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 3 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Т-лімфоцити CD3+CD19-	M±σ	1350,00±49, 25	1440,00±39, 24	1360,00±52, 80	1366,00±52, 01
	% зсув	6,7 <sup>1;2</sup>		0,4 <sup>1</sup>	
Т-хелпери CD3+CD4+	M±σ	610,50±28,5 1	725,50±38,2 9	625,50±25,1 7	742,33±30,5 9
	% зсув	18,8 <sup>1</sup>		18,7 <sup>1</sup>	
Т-цитотоксичні CD3+CD8+	M±σ	600,00±35,1 6	685,50±36,6 6	580,50±23,4 6	639,50±28,9 8
	% зсув	14,3 <sup>1</sup>		10,2 <sup>1</sup>	
NK-лімфоцити CD3-CD16+ CD56+	M±σ	130,50±10,7 8	175,50±13,4 1	130,50±16,8 4	154,33±21,6 6
	% зсув	34,5 <sup>1;2</sup>		18,3 <sup>1</sup>	
В-лімфоцити CD3-CD19+	M±σ	225,50±11,4 7	285,50±14,7 6	210,50±12,7 1	265,83±7,37
	% зсув	26,6 <sup>1</sup>		26,3 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні змін середніх абсолютних показників Т-хелперів (CD3+CD4+) на 28 добу лікування теж визначено достовірне підвищення в обох групах. У пацієнтів групи дослідження 3 цей показник збільшувався на 18,8 %,

а групи порівняння - на 18,7 %, тобто різниці між змінами в групах фактично не було (0,1 %).

Загальна тенденція розповсюджувалася і на зміни середніх абсолютних показників Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+). У хворих групи дослідження 3 даний показник підвищувався на 14,3 %, а групи порівняння - на 10,2 %. Але достовірності різниці (4,1 %) між змінами в групах не визначено.

При порівнянні достовірного збільшення середніх абсолютних показників НК-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) у хворих досліджуваних груп на 28 добу лікування виявлено більш значну (16,2 %) та достовірну різницю між змінами в групах. У пацієнтів групи дослідження 3 цей показник збільшувався на 34,5 %, а групи порівняння - на 18,3 %.

За даними дослідження змін середніх абсолютних показників В-лімфоцитів (CD3-CD19+) визначено, що різниці між змінами в групах фактично не було - 0,3 %. При цьому у хворих групи дослідження показник достовірно підвищувався на 26,6 %, а групи порівняння - на 26,3 %.

При дослідженні рівнів середніх показників IgG, IgM, IgA у хворих на нейроінфекції в динаміці до та на 28 добу лікування достовірності змін між групами не встановлено (табл. 7.23). Як впливає з наведених даних, на фоні лікування у пацієнтів обох груп рівні IgG фактично не змінилися. Рівень IgM у хворих досліджуваних груп зменшився,  $p < 0,05$ . При цьому різниці між змінами в групах не було. Рівень IgA під дією екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі незначно зменшився ( $p < 0,05$ ), а базисного лікування - незначно підвищився ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 7.23

Зміни середніх показників загальних IgG, IgM, IgA на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 3 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
IgG	M±σ	13,7±1,3	13,8±1,2	13,2±1,2	13,1±1,2
	% зсув	0,7		-0,8	
IgM	M±σ	1,7±0,5	1,5±0,5	1,7±0,9	1,5±0,2
	% зсув	-11,8 <sup>1</sup>		-11,8 <sup>1</sup>	
IgA	M±σ	1,7±0,4	1,6±0,9	1,7±0,2	1,8±0,4
	% зсув	-5,9 <sup>1</sup>		5,6 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні змін середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів (табл. 7.24) у хворих на нейроінфекції визначено достовірне збільшення фагоцитарного індексу на 28 добу лікування в обох групах пацієнтів. Але у хворих групи дослідження 3 даний показник підвищувався на 21,3 %, а групи порівняння - на 11,1 %. При цьому різниця між змінами в групах була 10,2 % ( $p < 0,05$ ).

Аналогічна картина спостерігалася і при аналізі змін середніх показників фагоцитарного числа нейтрофільних гранулоцитів. У хворих групи дослідження 3 цей показник збільшувався на 10,0 %, а групи порівняння - на 5,1 %. Різниця між змінами в групах була - 4,9 %, достовірності не встановлено.

При порівнянні змін середніх показників спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів на 28 добу лікування теж визначено достовірне підвищення в обох групах хворих. У пацієнтів групи дослідження 3 даний показник збільшувався

на 32,5 %, а групи порівняння - на 10,4 %. При цьому різниця між змінами в групах була значною (22,1 %) та достовірною.

Таблиця 7.24

Зміни середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 3 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Фагоцитарний індекс	M±σ	54,00±3,7 7	65,50±0,8 2	55,20±3,6 2	61,30±1,0 9
	% зсув	21,3 <sup>1:2</sup>		11,1 <sup>1</sup>	
Фагоцитарне число	M±σ	5,00±0,25	5,50±0,18	5,90±0,25	6,20±0,22
	% зсув	10,0 <sup>1</sup>		5,1 <sup>1</sup>	
Спонтанний НСТ-тест	M±σ	15,70±0,5 9	20,80±0,5 1	16,30±0,4 8	18,00±0,2 0
	% зсув	32,5 <sup>1:2</sup>		10,4 <sup>1</sup>	
Стимульований НСТ-тест	M±σ	37,20±0,5 1	45,90±0,7 5	39,20±0,6 1	41,30±0,7 1
	% зсув	23,4 <sup>1:2</sup>		5,4 <sup>1</sup>	
Функціональний резерв	M±σ	21,40±0,4 1	21,60±0,3 2	20,30±0,7 7	32,30±0,9 8
	% зсув	0,9 <sup>1</sup>		59,1 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

Загальна тенденція розповсюджувалася і на зміни середніх показників стимульованого НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів. У хворих групи

дослідження з цей показник підвищувався на 23,4 %, а групи порівняння - на 5,4 %, різниця між змінами в групах була 18,0 %,  $p < 0,05$ .

Що стосується змін середніх показників функціонального резерву нейтрофілів, то у хворих групи дослідження з збільшення даного показника було достовірним, але дуже мінімальним (0,9 %), а групи порівняння - на 59,1 %.

При дослідженні змін середніх показників функціональної активності моноцитів на 28 добу лікування у хворих (табл. 7.25) визначено достовірне збільшення ФІ в обох групах. Але у пацієнтів групи дослідження з даний показник підвищувався на 16,6 %, а групи порівняння – на 4,9 %. При цьому різниця між змінами в групах була - 11,7 % ( $p < 0,05$ ).

За результатами порівняння змін середніх показників СП моноцитів на 28 добу лікування теж визначено достовірне підвищення в обох групах хворих. У пацієнтів групи дослідження з цей показник збільшувався на 33,0 %, а групи порівняння - на 7,5 %. Різниця між змінами в групах була - 25,5 % ( $p < 0,05$ ).

Загальна тенденція розповсюджувалася і на зміни середніх показників СТ моноцитів. У хворих групи дослідження з даний показник збільшувався на 21,6 %, а групи порівняння - на 4,4 %. При цьому різниця між змінами в групах була достовірною (17,2 %).

Що стосується змін середніх показників ФР моноцитів на 28 добу лікування, то у пацієнтів групи дослідження з збільшення було достовірним, але дуже мінімальним (1,3 %), а у хворих групи порівняння збільшення було значним 21,9 % ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні динаміці середніх показників ФЧ моноцитів достовірності змін у групі дослідження не виявлено, а базисне лікування навпаки достовірно зменшувало цей показник на 2,6 % ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 7.25

Зміни середніх показників функціональної активності моноцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 3 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Фагоцитарний індекс	M±σ	42,70±0,4 9	49,80±0,7 4	43,20±0,6 9	45,30±0,7 6
	% зсув	16,6 <sup>1:2</sup>		4,9 <sup>1</sup>	
Фагоцитарне число	M±σ	3,20±0,09	3,21±0,09	3,30±0,21	3,21±0,19
	% зсув	0,2		-2,6 <sup>1</sup>	
Спонтанний НСТ-тест	M±σ	9,40±0,08	12,50±0,3 3	9,30±0,44	10,00±0,2 1
	% зсув	33,0 <sup>1:2</sup>		7,5 <sup>1</sup>	
Стимульований НСТ-тест	M±σ	24,50±0,6 6	29,80±0,4 6	25,20±1,2 7	26,30±1,2 7
	% зсув	21,6 <sup>1:2</sup>		4,4 <sup>1</sup>	
Функціональний резерв	M±σ	15,30±0,4 3	15,50±0,3 3	18,30±0,7 2	22,30±0,8 4
	% зсув	1,3 <sup>1</sup>		21,9 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні змін рівнів аутоімунних антитіл у периферичній крові хворих на 28 добу лікування (табл. 7.26) визначено достовірне зменшення аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів у обох групах. Але різниці між змінами в групах не виявлено.

Таблиця 7.26

Зміни середніх показників аутоімунних антитіл на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники аутоімунних антитіл до тканин	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 3 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Суглобів	M±σ	20,50±6,87	15,50±6,61	20,50±5,87	15,50±5,94
	% зсув	-24,4 <sup>1</sup>		-24,4 <sup>1</sup>	
Щитоподібної залози	M±σ	15,50±5,47	10,50±5,31	15,50±6,15	10,50±4,93
	% зсув	-32,3 <sup>1</sup>		-32,3 <sup>1</sup>	
Міокарду	M±σ	10,50±5,14	10,50±5,14	10,50±5,18	5,50±1,77
	% зсув	0,0		-47,6 <sup>1</sup>	
Печінки	M±σ	17,50±6,53	15,50±5,47	15,50±5,42	10,50±5,34
	% зсув	-11,4 <sup>1</sup>		-32,3 <sup>1</sup>	
Нирок	M±σ	11,00±5,78	10,50±4,97	10,50±5,34	5,00±0,00
	% зсув	-4,5		-52,4 <sup>1</sup>	
Загального білку мієліну	M±σ	30,00±10,00	20,50±5,92	30,50±10,44	25,50±8,42
	% зсув	-31,7 <sup>1:2</sup>		-16,4 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні змін середніх показників аутоантитіл до тканини щитоподібної залози на 28 добу лікування теж визначено достовірне зменшення в обох групах хворих. Також різниці між змінами в групах не визначено було.

За аналізом змін середніх показників аутоантитіл до тканин міокарду, нирок на 28 добу лікування в групі дослідження достовірності не встановлено.

При порівнянні достовірного зменшення середніх показників аутоантитіл до тканини печінки на 28 добу лікування вивлено різницю між змінами в групах, однак вона була зворотньою (-20,9 %). У хворих групи дослідження 3 цей показник зменшувався на 11,4 %, а групи порівняння - на 32,3 %.

При дослідженні змін середніх показників аутоантитіл до загального білку мієліну визначено достовірне зменшення на 31,7 % в групі дослідження 3 та на 16,4 % - в групі порівняння, тобто різниця між змінами в групах була 15,3 %,  $p < 0,05$ .

При дослідженні змін середніх показників ЦК у периферичній крові хворих на нейроінфекції на 28 добу лікування (табл. 7.27) визначено достовірне зменшення в обох групах.

Таблиця 7.27

Зміни середніх показників циркулюючих імунних комплексів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 3 (n=30)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Циркулюючі імунні комплекси	$M \pm \sigma$	50,00±3,68	35,00±1,02	55,50±3,74	50,50±3,81
	%	-30,0 <sup>1;2</sup>		-9,0 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів групи дослідження 3 цей показник знижувався на 30,0 %, а групи порівняння - на 9,0 %. Різниця між змінами в групах була істотною - 21,0 % та достовірною.

**Висновки з розділу.** Підсумовуючи все наведене в даному розділі можна

зробити наступне узагальнення.

Визначено, що тривалість клінічних і неврологічних синдромів у хворих на нейроінфекції при використанні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі в комплексі лікування достовірно скорочувалася у випадках спленомегалії - в 1,2 рази і лімфаденопатії - в 1,2 рази, астеничного синдрому в 1,6 рази; уражень ЧН - в 1,4 рази; порушень чутливості - в 1,4 рази; моторних порушень - в 1,4 рази; координаторних порушень: статико-локомоторної атаксії - в 1,3 рази і динамічної атаксії - в 1,4 рази; когнітивних порушень - в 1,2 рази в порівнянні з хворими, які отримували тільки базисну терапію.

Встановлено, що екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі не спричинило критичних змін клініко-біохімічних показників периферичної крові хворих. Достовірних закономірних змін в основних показниках гемограми та у функціонуванні печінки, нирок у хворих при використанні вищезазначеної технології в порівнянні з базисним лікуванням не виявлено.

Використання в комплексному лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі у хворих на нейроінфекції приводило до достовірного підвищення таких показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів, як фагоцитарний індекс - на 11,2 %, спонтанний НСТ-тест - на 22,1 %, стимульований НСТ-тест - на 18,0 % в порівнянні з базисною терапією. Показник функціонального резерву збільшувався на 58,2 % менше в порівнянні з базисним лікуванням. Впливу на фагоцитарне число не визначено.

Встановлено достовірне збільшення таких показників функціональної активності моноцитів, як фагоцитарний індекс - на 11,7 %, спонтанний НСТ-тест - на 25,5 %, стимульований НСТ-тест - на 17,2 %, при використанні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною

довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі в порівнянні з базисним лікуванням. При цьому дана технологія не змінювала фагоцитарне число. Навпаки, базисне лікування достовірно зменшувало цей показник на 2,6 %. Показник функціонального резерву збільшувався на 20,6 % менше в порівнянні з базисною терапією.

Використання в комплексному лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі у хворих на нейроінфекції приводило до достовірного підвищення вмісту на 6,3 % Т-лімфоцитів (CD3+CD19-), на 16,2 % НК-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) в порівнянні з базисною терапією.

Достовірності впливу фотонів світла за зазначеною технологією на IgG, IgM, IgA не встановлено.

Доведено, що використання в комплексному лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі у хворих на нейроінфекції приводило лише до достовірного зменшення рівнів аутоімунних антитіл до загального білку мієліну на 15,3 % в порівнянні з базисною терапією. Різниця між зніженням рівнів аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів і тканини щитоподібної залози між групами не виявлено, обидва лікування впливали однаково. В змінах середніх показників аутоантитіл до тканин міокарду і нирок достовірності не виявлено. І навпаки, у хворих, які отримували тільки базисну терапію ці показники достовірно зменшувалися. При порівнянні достовірного зменшення середніх показників аутоантитіл до тканини печінки базисне лікування було більш переконливим (-20,9 %).

Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі приводить до зменшення ЦК на 21,0 % більше, ніж базисне лікування.

#### **Клінічний приклад.**

Хворий Н., чол., 31 рік, госпіталізований 18.11.2011 року. Вперше

захворів у квітні 2011 року, коли з'явився металевий присмак у роті, отримував залізовмісні препарати, присмак зник, але з'явилися слабкість, сонливість, головний біль, запаморочення, відчуття «шапки» на голові, напади тривоги, пітливості, «тремтіння» в тілі, тягучі болі в ногах. На МРТ головного мозку – виражений кістозний арахноїдит з розширенням шлуночків, з ділянками лейкомаляція в стінках шлуночків. Діагноз: Арахноенцефаліт з астенічним, цефалгічним, гіпоталамічним, вегетосудинним синдромами на фоні активації герпесвірусної (HSV1) інфекції, середнього ступеня важкості. В сироватці крові ПЛР HHV1 (+). В об'єктивному статусі – менінгеальних знаків немає, мелкорозмашистий горизонтальний ністагм вліво, ослаблення конвергенції до середини з 2-х сторін, права очна щілина менше лівої, девіація язика вправо, нечіткість пальцеюсової проби з 2-х сторін, тремтіння рук; черевні рефлекси D>S, з права підвищені, колінні рефлекси D=S, рефлекси з рук D>S, підошовні рефлекси знижені D<S, гіпергідроз долонь і стоп, виявлені легкі когнітивні порушення за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE).

В аналізі крові: лейкоцити  $7,5 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли - 1%, сегментоядерні нейтрофіли - 61%, лімфоцити - 30%, моноцити 8%, ШОЕ - 5 мм/годину. В імунному статусі – кількість Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1420, кількість Т-хелперів (CD3+CD4+) - 575, кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) - 565, кількість NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - 125, кількість В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - 215, ЦІК - 55 од.опт.щ.; рівні аутоимунних антитіл: до суглобів – 20 у.о., щитоподібної залози - 10 у.о., міокарду - 10 у.о., печінки - 10 у.о., нирок - 10 у.о., загального білку мієліну - 30 у.о.; функціональний резерв нейтрофільних гранулоцитів - 21 у.о., функціональний резерв моноцитів 15 у.о. Хворий отримував екстракорпоральне лазерне опромінення крові (протокол: довжина хвилі 350–450 нм, потужність опромінення 20 мВт, час процедури 55 хвилин, фемтосекундний режим) 8 процедур на протязі 21 доби, судинні препарати, гормональний препарат (дексаметазон), антиоксиданти, вітаміни, протеплазид.

Після лікування: нормалізувалася температура тіла, щезлі слабкість,

сонливість, головний біль, запаморочення, відчуття «шапки» на голові, напади тривоги, пітливості, «тремтіння» в тілі, тягучі болі в ногах. Сухожилкові та черевні рефлекси нормалізувалися. Зникли горизонтальний ністагм, ослаблення конвергенції, девіація язика, нечіткість пальценосової проби з 2-х сторін, тремтіння рук; гіпергідроз долонь і стоп, когнітивні порушення; обличчя симетричне. В аналізі крові: лейкоцити  $9,3 \times 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні нейтрофіли - 1%, сегментоядерні нейтрофіли - 60%, лімфоцити - 32%, моноцити 7%, ШОЕ - 9 мм/годину. В імунному статусі – кількість Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1660, кількість Т-хелперів (CD3+CD4+) - 721, кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) - 685, кількість NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - 225, кількість В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - 295, ЦІК – 20 од.опт.щ.; рівні аутоимунних антитіл: до суглобів - 10 у.о., щитоподібної залози – 0 у.о., міокарду - 0 у.о., печінки - 0 у.о., нирок - 0 у.о., загального білку мієліну 20 у.о.; функціональний резерв нейтрофільних гранулоцитів - 34 у.о., функціональний резерв моноцитів 28 у.о. В сироватці крові на момент виписки зі стаціонару: ПЦР HHV1 (-).

#### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:**

1. Березіна Л.В. Екстракорпоральне лазерне опромінення крові у фемтосекундному режимі в комплексній терапії хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Березіна Л.В., Фільчаков І.В., Матяш В.І., Каневський В.О. // Профілактична медицина. – 2015. - №3-4. – С.38-43.
2. Березіна Л.В. Лазеротерапія в лікуванні астеничного синдрому у хворих з нейроінфекціями / Березіна Л.В., Матяш В.І. // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць української військово-медичної академії. – 2016. – Випуск №45, том 2. – С.149-154.
3. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении когнитивных нарушений у больных с нейроинфекциями / Л.В. Березина, В.И. Матяш // Российско-китайский научный журнал «Содружество». Новосибирск. – 2016. - № 1 (1). - С. 90-93.

4. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении двигательных и чувствительных нарушений у больных с нейроинфекциями / Березина Л.В., Матяш В.И. // Иркутский научный журнал «Наука в современном мире». – 2016. №1. – С.12-15.
5. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении поражений черепно-мозговых нервов у больных с нейроинфекциями / Березина Л.В., Матяш В.И. // Ежемесячный международный научный журнал «NOVATION», Болгария. – 2016 №5. – С.126-129.
6. Березина Л.В. Лазеротерапія в лікуванні координаторних порушень у хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Березина Л.В., Матяш В.И. // Профілактична медицина. – 2016. - №1-2(26). – С.64-68.
7. Березина Л.В. Клінічна характеристика вегетативних порушень в залежності від тяжкості перебігу менінгоенцефаліту / Л.В. Березина, В.И. Матяш, Н.В. Ралець // Журнал клінічних та експериментальних клінічних досліджень. – 2013. - Т.1 №2. - С. 94-96.
8. Матяш В.И. Особливості стану вегетативної нервової системи залежно від віку та статі хворих на менінгоенцефаліт / В.И. Матяш, Н.В. Ралець, Л.В. Березина // Сімейна медицина. – 2013. - № 3(47). - С. 252-254.
9. Матяш В.И. Оценка поражений вегетативной нервной системы в зависимости от этиологии менингоэнцефалита / В.И. Матяш, Н.В. Ралець, Л.В. Березина // Профілактична медицина. – 2014. - №1-2. - С. 12-21.
10. Панасюк Е.Л. Лейкоэнцефалит, энцефаломиелит, краснушной, коревой этиологии: особенности клиники, терапии / Е.Л. Панасюк, В.И. Матяш, Л.В. Березина, С.П. Борщов, Т.Л. Токунова, Д.В. Хмельнов // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції в практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», м. Харків. – 2011. - С. 194-196.
11. Панасюк Е.Л. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций / Е.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Т.Л. Токунова, О.П. Мостовая, Д.В. Говорова // Материалы VI съезда инфекционистов республики Беларусь, г.



Минск. – 2014. - С.137-138.

12. Матяш В.И. Терапевтическая эффективность реосорбилакта при менингоэнцефалитах / В.И. Матяш, Е.Л. Панасюк, С.П. Борщов, Л.В. Березина, Н.В. Ралец // Сборник Международного конгресса: «Инфузионная терапия в современной медицине», Казахстан. – 2013. - С. 201-202.

13. Матяш В.І. Клінічне застосування озонотерапії в лікуванні мікст герпесвірусних арахноенцефалітів / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, О.Л. Панасюк, С.П. Борщов, Д.В. Говорова, Т.Л. Токунова, О.П. Мостова // Матеріали Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2014. – С. 65-66.

14. Матяш В.І. Методика оцінки адаптаційних можливостей організму при арахноенцефалітах / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, О.Л. Панасюк, С.П. Борщов, Д.В. Говорова // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 127-128.

15. Березіна Л.В. Методика оцінки стану вегетативної нервової системи у хворих на герпетичний арахноенцефаліт за даними кардіоінтервалографії / Л.В. Березіна, С.П. Борщов // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 126.

16. Матяш В.І. Методика оцінки стану судинного кровотоку у хворих на менінгоенцефаліт за даними пальцевої фотоплетизмографії / В.І. Матяш, Л.В. Березіна // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 125.

#### **7.4 Визначення терапевтичної ефективності фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції при використанні технології опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі**

Терапевтичну ефективність опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі в комплексній терапії хворих на нейроінфекції визначали в групі дослідження 4 (135 хворих).

Група порівняння була теж самою - 60 хворих на нейроінфекції, які також проходили обстеження, лікування та спостереження у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації, але у яких в лікуванні використовували тільки базисну терапію. Ефективність дії фотонів світла за даною технологією проводили шляхом порівняння динаміки клініко-лабораторних показників до, в процесі та після лікування в досліджуваних групах хворих.

##### **7.4.1 Тривалість клінічних і неврологічних синдромів на фоні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса і базисної терапії**

З метою вивчення ефективності дії опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі на регрес клініко-неврологічних синдромів у хворих на нейроінфекції проведено порівняння тривалості клінічних і неврологічних синдромів у досліджуваних групах.

Як свідчать наведені дані (табл. 7.28), тривалість клінічних синдромів у хворих групи дослідження 4 була меншою ніж у хворих групи порівняння. У пацієнтів групи дослідження 4 визначено достовірне зменшення термінів гепатомегалії в 1,4 рази ( $13,1 \pm 0,4$  і  $18,6 \pm 1,0$  відповідно) та спленомегалії – в 1,3 рази ( $8,8 \pm 0,2$  і  $11,4 \pm 0,6$  відповідно) в порівнянні з тривалістю синдромів у хворих, які отримували тільки базисну терапію. Також у пацієнтів групи

дослідження 4 встановлено достовірний більш скоріший регрес проявів лімфаденопатії в 1,2 рази ( $15,2 \pm 0,3$  і  $18,6 \pm 1,4$  відповідно) та лихоманки – в 1,2 рази ( $10,7 \pm 0,3$  і  $13,1 \pm 0,7$  відповідно).

Таблиця 7.28

Тривалість (доба) клінічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ( $M \pm m$ )

Клінічні синдроми	Тривалість клінічних синдромів у групах (доба)	
	Група дослідження 4 (n=135)	Група порівняння (n=60)
Гемодинамічні порушення	$9,8 \pm 0,7$	$9,7 \pm 0,3$
Дисфункція шлунково-кишкового тракту	$5,3 \pm 1,2$	$5,6 \pm 1,0$
Збільшення розмірів печінки	$13,1 \pm 0,4^*$	$18,6 \pm 1,0$
Збільшення розмірів селезінки	$8,8 \pm 0,2^*$	$11,4 \pm 0,6$
Лімфаденопатія	$15,2 \pm 0,3^*$	$18,6 \pm 1,4$
Лихоманка	$10,7 \pm 0,3^*$	$13,1 \pm 0,7$

Примітка. \* різниця з групою порівняння достовірна,  $p < 0,05$ .

Що стосується таких клінічних синдромів, як гемодинамічні порушення і дисфункція шлунково-кишкового тракту, то достовірної різниці в тривалості проявів у хворих досліджуваних груп не визначено.

Така ж тенденція спостерігалася і в регресі неврологічних синдромів у хворих досліджуваних груп на фоні лікування (табл. 7.29).

Як свідчать наведені дані, в групі дослідження 4 тривалість астеничного синдрому була достовірно меншою в 1,8 разів ніж у хворих, які отримували тільки базисну терапію ( $12,2 \pm 0,8$  і  $22,3 \pm 1,1$  відповідно). Також у хворих групи дослідження 4 визначено достовірне зменшення тривалості проявів уражень

черепних нервів в 1,5 рази ( $15,4 \pm 1,1$  і  $22,9 \pm 1,0$  відповідно). Виявлено достовірне скорочення чутливих порушень в 1,3 рази ( $13,1 \pm 0,9$  і  $16,9 \pm 1,1$  відповідно) та моторних порушень - в 1,3 рази ( $13,3 \pm 1,1$  і  $17,1 \pm 1,4$  відповідно) в групі дослідження.

Таблиця 7.29

Тривалість (доба) неврологічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ( $M \pm m$ )

Неврологічні синдроми	Тривалість неврологічних синдромів у групах (доба)	
	Група дослідження 4 (n=135)	Група порівняння (n=60)
Астенічний синдром	$12,2 \pm 0,8^*$	$22,3 \pm 1,1$
Ураження черепних нервів	$15,4 \pm 1,1^*$	$22,9 \pm 1,0$
Порушення чутливості	$13,1 \pm 0,9^*$	$16,9 \pm 1,1$
Моторні порушення	$13,3 \pm 1,1^*$	$17,1 \pm 1,4$
Статико-локомоторна атаксія	$14,7 \pm 0,3$	$15,9 \pm 1,1$
Динамічна атаксія	$11,1 \pm 0,9$	$12,7 \pm 0,3$
Когнітивні порушення	$13,7 \pm 1,3$	$13,8 \pm 0,2$
Розлади вегетативної нервової системи	$15,6 \pm 0,4$	$15,9 \pm 1,7$

Примітка. \* різниця з групою порівняння достовірна,  $p < 0,05$ .

Зменшення тривалості проявів координаторних порушень у хворих групи дослідження 4 теж було в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію, але достовірності не виявлено.

Щодо тривалості когнітивних порушень і розладів ВНС у хворих порівнюваних груп, то різниці фактично не було.

#### **7.4.2 Динаміка загальноклінічних та біохімічних показників на фоні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса і базисної терапії**

З метою вивчення безпечності дії фотонів світла за зазначеною технологією на загальноклінічні та біохімічні показники хворих на нейроінфекції проведено визначення і порівняння між собою змін середніх показників гемограми (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити) та біохімічного дослідження крові (АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін) в досліджуваних групах в динаміці перед та через добу після початку лікування. Результати представлені в таблиці 7.30.

Як свідчать наведені дані, при дослідженні змін середніх показників лейкоцитів до та через добу після початку лікування відмінностей у хворих досліджуваних груп немає. Фотони світла за технологією опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі та базисне лікування не змінюють цей показник взагалі.

Аналогічна картина спостерігалася і при дослідженні змін середніх показників еритроцитів.

Що стосується тромбоцитів, то у хворих групи дослідження 4 середні показники достовірно зменшилися на 1,4 %. Але зменшення дуже мінімальне і значення не вийшло за межі норми. У пацієнтів групи порівняння середні показники тромбоцитів достовірно не змінилися.

При порівнянні змін середніх показників АЛТ в динаміці до та через добу після початку лікування виявлено достовірне незначне підвищення даного показника у хворих групи дослідження 4 на 18,8 %, але це не було критичним для пацієнтів і не змінювало їх стан та самопочуття. У пацієнтів групи порівняння теж виявлено підвищення цього показника на 11,1 %, але достовірності змін не встановлено.

Аналогічна картина спостерігалася і в змінах середніх показників АСТ. У хворих групи дослідження 4 даний показник підвищувався на 14,0 %,  $p < 0,05$ , а

групи порівняння - на 4,7 %.

Таблиця 7.30

Зміни середніх клініко-біохімічних показників в динаміці до та через добу після початку лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 4 (n=135)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	Через добу	До лікування	Через добу
Лейкоцити	M±σ	6,45±1,84	6,45±1,72	6,50±1,95	6,51±1,87
	% зсув	0,0		0,1	
Еритроцити	M±σ	4,35±0,42	4,35±0,41	4,30±0,49	4,30±0,47
	% зсув	0,0		0,0	
Тромбоцити	M±σ	288,00±89,45	284,00±89,6 2	273,50±94,2 6	276,00±93,8 7
	% зсув	-1,4 <sup>1</sup>		0,9	
АЛТ	M±σ	32,40±17,36	38,50±18,37	36,00±14,67	40,00±15,36
	% зсув	18,8 <sup>1</sup>		11,1	
АСТ	M±σ	27,20±12,81	31,00±12,15	29,80±15,02	31,20±13,67
	% зсув	14,0 <sup>1</sup>		4,7	
Сечовина	M±σ	4,90±1,90	5,00±1,80	5,10±1,76	5,50±1,80
	% зсув	2,0 <sup>1</sup>		7,8 <sup>1</sup>	
Креатинін	M±σ	89,80±20,20	94,20±17,13	90,60±22,38	98,40±19,17
	% зсув	4,9 <sup>1</sup>		8,6 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та через добу після початку лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона (p<0,05).

При дослідженні змін середніх показників сечовини до та через добу після початку лікування у хворих групи дослідження 4 визначено достовірне

незначне збільшення цього показника на 2,0 %, а у пацієнтів групи порівняння даний показник достовірно незначно зростав на 7,8 %.

Що стосується креатиніну, то у хворих групи дослідження 4 середній показник достовірно незначно збільшився на 4,9 %. Але збільшення дуже мінімальне і значення не вийшло за межі норми, це не було критичним для пацієнтів і не змінювало їх стан та самопочуття. У хворих групи порівняння середній показник креатиніну теж достовірно збільшився, але динаміка була більшою (8,6 %). При цьому статистично значущої різниці між змінами в групах не встановлено.

#### **7.4.3 Динаміка імунологічних показників на фоні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса і базисної терапії**

Для визначення ефективності дії технології опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі на імунологічні показники хворих на нейроінфекції також проведено визначення і порівняння змін середніх показників основних субпопуляцій лімфоцитів, гуморального імунітету, функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, аутоімунних антитіл, ЦІК у досліджуваних групах на 28 добу лікування.

При дослідженні змін середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів в динаміці до та на 28 добу лікування (табл. 7.31) виявлено достовірне збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) у пацієнтів обох груп. Але в групі дослідження 4 даний показник підвищувався на 25,8 %, а в групі порівняння - на 0,4 %. При цьому різниця між змінами в групах була - 25,4 % ( $p < 0,05$ ).

За аналізом змін середніх абсолютних показників Т-хелперів (CD3+CD4+) на 28 добу лікування теж визначено достовірне підвищення цього показника у хворих групи дослідження 4 на 28,7%, а групи порівняння - на 18,7 %. Різниця між змінами в групах була достовірною - 10,0 %.

Таблиця 7.31

Зміни середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 4 (n=135)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Т-лімфоцити CD3+CD19-	M±σ	1320,00±35, 61	1660,00±29, 42	1360,00±52, 80	1366,00±52, 01
	% зсув	25,8 <sup>1:2</sup>		0,4 <sup>1</sup>	
Т-хелпери CD3+CD4+	M±σ	575,52±26,3 9	740,52±42,6 0	625,50±25,1 7	742,33±30,5 9
	% зсув	28,7 <sup>1:2</sup>		18,7 <sup>1</sup>	
Т-цитотоксичні CD3+CD8+	M±σ	580,52±23,2 5	715,52±30,6 9	580,50±23,4 6	639,50±28,9 8
	% зсув	23,3 <sup>1:2</sup>		10,2 <sup>1</sup>	
NK-лімфоцити CD3-CD16 +CD56+	M±σ	135,52±15,9 9	205,52±20,5 2	130,50±16,8 4	154,33±21,6 6
	% зсув	51,7 <sup>1:2</sup>		18,3 <sup>1</sup>	
В-лімфоцити CD3-CD19+	M±σ	215,44±12,3 8	315,52±10,9 8	210,50±12,7 1	265,83±7,3 7
	% зсув	46,5 <sup>1:2</sup>		26,3 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

Загальна тенденція розповсюджувалася і на зміни середніх абсолютних показників Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+). У хворих групи дослідження 4 даний показник достовірно підвищувався на 23,3 %, а групи



порівняння - на 10,2 %. При цьому різниця між змінами в групах була - 13,1 % ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні достовірного збільшення середніх абсолютних показників NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) у хворих досліджуваних груп на 28 добу лікування встановлено більш значну різницю між змінами в групах (33,4 %,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів групи дослідження 4 цей показник підвищувався на 51,7 %, а групи порівняння - 18,3 %.

За результатами дослідження змін середніх абсолютних показників В-лімфоцитів (CD3-CD19+) на 28 добу лікування також встановлено достовірне збільшення в обох групах. У пацієнтів групи дослідження 4 даний показник підвищувався на 46,5 %, а групи порівняння - на 26,3 %. І теж різниця між змінами в групах була достовірною - 20,2 %.

При дослідженні середніх показників IgG, IgM, IgA у периферичній крові хворих на нейроінфекції в динаміці до та на 28 добу лікування достовірності між змінами цих показників у групах пацієнтів не визначено (табл. 7.32).

Як бачимо з наведених даних, на фоні лікування у хворих групи дослідження 4 середній показник IgG на 28 добу лікування незначно підвищився ( $p < 0,05$ ), а групи порівняння - не змінився.

Рівень IgM у хворих обох досліджуваних груп зменшився,  $p < 0,05$ . При цьому різниці між змінами в групах не було.

Рівень IgA під дією опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі незначно зменшився ( $p < 0,05$ ), а базисного лікування - незначно підвищився ( $p < 0,05$ ). Але статистично значущих відмінностей між змінами в групах хворих не встановлено.

Таблиця 7.32

Зміни середніх показників загальних IgG, IgM, IgA на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 4 (n=135)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
IgG	M±σ	13,9±1,1	13,3±1,1	13,2±1,2	13,1±1,2
	% зсув	-4,3 <sup>1</sup>		-0,8	
IgM	M±σ	1,6±0,4	1,5±0,5	1,7±0,9	1,5±0,2
	% зсув	-6,3 <sup>1</sup>		-11,8 <sup>1</sup>	
IgA	M±σ	1,7±0,3	1,6±0,4	1,7±0,2	1,8±0,4
	% зсув	-5,9 <sup>1</sup>		5,6 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона (p<0,05).

При дослідженні змін середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів (табл. 7.33) визначено достовірне збільшення фагоцитарного індексу на 28 добу лікування в обох групах хворих. Але у пацієнтів групи дослідження 4 цей показник підвищувався на 21,2 %, а групи порівняння - на 11,1 %. Тобто різниця між змінами в групах була - 10,1 % (p<0,05).

Аналогічна картина спостерігалася й у змінах середніх показників фагоцитарного числа нейтрофілів на 28 добу лікування. У хворих групи дослідження 4 даний показник збільшувався на 5,5 %, а групи порівняння - на 5,1 %. Але різниці між змінами в групах фактично не було.

При порівнянні змін середніх показників спонтанного НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів в динаміці до та на 28 добу лікування теж

визначено достовірне підвищення даного показника в обох групах. При цьому у хворих групи дослідження 4 він збільшувався на 23,2 %, а групи порівняння - на 10,4 %. Різниця між змінами в групах була достовірною - 12,8 %.

Таблиця 7.33

Зміни середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статисти ки	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 4 (n=135)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Фагоцитарний індекс	M±σ	52,00±2,2 5	63,00±2,1 3	55,20±3,6 2	61,30±1,0 9
	% зсув	21,2 <sup>1;2</sup>		11,1 <sup>1</sup>	
Фагоцитарне число	M±σ	5,50±0,15	5,80±0,15	5,90±0,25	6,20±0,22
	% зсув	5,5 <sup>1</sup>		5,1 <sup>1</sup>	
Спонтанний НСТ-тест	M±σ	16,80±0,1 6	20,70±0,2 2	16,30±0,4 8	18,00±0,2 0
	% зсув	23,2 <sup>1;2</sup>		10,4 <sup>1</sup>	
Стимульований НСТ-тест	M±σ	38,60±0,2 7	45,10±0,3 2	39,20±0,6 1	41,30±0,7 1
	% зсув	16,8 <sup>1;2</sup>		5,4 <sup>1</sup>	
Функціональний резерв	M±σ	21,50±0,3 2	34,60±0,2 3	20,30±0,7 7	32,30±0,9 8
	% зсув	60,9 <sup>1</sup>		59,1 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

Загальна тенденція розповсюджувалася і на зміни середніх показників

стимульованого НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів на 28 добу лікування. У пацієнтів групи дослідження 4 цей показник достовірно підвищувався на 16,8 %, а групи порівняння - на 5,4 %. Тобто різниця між змінами в групах була - 11,4 % ( $p < 0,05$ ).

За результатами порівнянні достовірного збільшення середніх показників функціонального резерву нейтрофілів у хворих досліджуваних груп на 28 добу лікування виявлено незначну різницю між змінами в групах (1,8 %). При цьому даний показник у пацієнтів групи дослідження 4 збільшувався на 60,9 %, а групи порівняння - на 59,1 %.

Як свідчать дані наведені у таблиці 7.34, при дослідженні змін середніх показників функціональної активності моноцитів на 28 добу лікування визначено достовірне збільшення ФІ в обох досліджуваних групах. Але в групі дослідження 4 цей показник підвищувався на 16,6 %, а в групі порівняння - на 4,9 %. Тобто різниця між змінами в групах була - 11,7 % ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні змін середніх показників СП моноцитів в динаміці до та на 28 добу лікування теж визначено достовірне підвищення в обох групах хворих. При цьому в групі дослідження 4 даний показник збільшувався на 25,0 %, а в групі порівняння - на 7,5 %. Різниця між змінами в групах була - 17,5 % ( $p < 0,05$ ).

Загальна тенденція розповсюджувалася і на зміни середніх показників СТ моноцитів на 28 добу лікування. У пацієнтів групи дослідження 4 даний показник достовірно підвищувався на 19,0 %, а групи порівняння - на 4,4 %. При цьому різниця між змінами в групах була - 14,6 % ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні достовірного збільшення середніх показників ФР моноцитів у хворих досліджуваних груп на 28 добу лікування виявлено більш значну і достовірну різницю між змінами в групах (92,3 %). При цьому у пацієнтів групи дослідження 4 даний показник підвищувався на 114,2 %, а групи порівняння - на 21,9 %.

За результатами дослідження динаміки середніх показників ФЧ моноцитів на 28 добу лікування в групі дослідження достовірних змін не

встановлено. Базисне лікування навпаки достовірно зменшувало цей показник на 2,6 %.

Таблиця 7.34

Зміни середніх показників функціональної активності моноцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 4 (n=135)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Фагоцитарний індекс	M±σ	42,80±0,1 3	49,90±0,6 2	43,20±0,6 9	45,30±0,7 6
	% зсув	16,6 <sup>1:2</sup>		4,9 <sup>1</sup>	
Фагоцитарне число	M±σ	3,30±0,14	3,31±0,17	3,30±0,21	3,21±0,19
	% зсув	0,4		-2,6 <sup>1</sup>	
Спонтанний НСТ-тест	M±σ	9,20±0,21	11,50±0,2 7	9,30±0,44	10,00±0,2 1
	% зсув	25,0 <sup>1:2</sup>		7,5 <sup>1</sup>	
Стимульований НСТ-тест	M±σ	24,80±0,6 6	29,50±0,2 8	25,20±1,2 7	26,30±1,2 7
	% зсув	19,0 <sup>1:2</sup>		4,4 <sup>1</sup>	
Функціональний резерв	M±σ	16,20±0,5 1	34,70±0,7 5	18,30±0,7 2	22,30±0,8 4
	% зсув	114,2 <sup>1:2</sup>		21,9 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

За аналізом змін середніх показників аутоантитіл до органів і тканин на 28 добу лікування (табл. 7.35) визначено достовірне зменшення рівнів

аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів у пацієнтів обох груп. При цьому даний показник достовірно зменшився у пацієнтів групи дослідження 4 на 31,1 %, а групи порівняння - на 24,4 %. Достовірності різниці між змінами в групах (6,7 %) не виявлено.

Таблиця 7.35

Зміни середніх показників аутоімунних антитіл на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники аутоімунних антитіл до тканин	Статистика	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 4 (n=135)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Суглобів	M±σ	22,52±9,36	15,52±6,27	20,50±5,87	15,50±5,94
	% зсув	-31,1 <sup>1</sup>		-24,4 <sup>1</sup>	
Щитоподібної залози	M±σ	17,52±6,80	10,52±5,12	15,50±6,15	10,50±4,93
	% зсув	-40,0 <sup>1</sup>		-32,3 <sup>1</sup>	
Міокарду	M±σ	10,52±5,05	2,52±2,86	10,50±5,18	5,50±1,77
	% зсув	-76,1 <sup>1;2</sup>		-47,6 <sup>1</sup>	
Печінки	M±σ	17,52±6,91	10,52±5,23	15,50±5,42	10,50±5,34
	% зсув	-40,0 <sup>1</sup>		-32,3 <sup>1</sup>	
Нирок	M±σ	10,52±5,05	2,52±2,86	10,50±5,34	5,00±0,00
	% зсув	-76,1 <sup>1;2</sup>		-52,4 <sup>1</sup>	
Загального білку мієліну	M±σ	30,52±10,39	15,52±6,27	30,50±10,44	25,50±8,42
	% зсув	-49,2 <sup>1;2</sup>		-16,4 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона (p<0,05); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні (p<0,05).

При порівнянні змін середніх показників аутоантитіл до тканини

щитоподібної залози на 28 добу лікування теж визначено достовірне зменшення в обох групах хворих. У пацієнтів групи дослідження 4 даний показник знижувався на 40,0 %, а групи порівняння - на 32,3 %. При цьому різниця між змінами в групах була - 7,7 %, достовірності не встановлено.

Загальна тенденція розповсюджувалася і на зміни середніх показників аутоантитіл до тканини міокарду на 28 добу лікування. У пацієнтів групи дослідження 4 даний показник достовірно зменшувався на 76,1 %, а групи порівняння - на 47,6 %. Але різниця між змінами в групах була значно більшою та достовірною - 28,5 %.

При порівнянні достовірного зменшення середніх показників аутоантитіл до тканини печінки на 28 добу лікування виявлено незначну різницю між змінами в групах (7,7 %) і її достовірності не встановлено. При цьому у пацієнтів групи дослідження даний показник знижувався на 40,0 %, а групи порівняння - на 32,3 %.

За аналізом динаміки середніх показників аутоантитіл до тканини нирок на фоні лікування встановлено достовірне зменшення рівнів у обох групах хворих. У пацієнтів групи дослідження 4 даний показник знижувався на 76,1 %, а групи порівняння - на 52,4 %. При цьому різниця між змінами в групах була значною - 23,7 % ( $p < 0,05$ ).

Такаж тенденція розповсюджувалася і на зміни середніх показників аутоантитіл до загального білку мієліну на 28 добу лікування. У хворих групи дослідження даний показник достовірно зменшувався на 49,2 %, а групи порівняння - на 16,4 %. При цьому різниця між змінами в групах була достовірною - 32,8 %.

При дослідженні змін рівнів ЦІК у периферичній крові хворих на нейроінфекції в динаміці до та на 28 добу лікування (табл. 7.36) визначено достовірне зменшення середніх показників у пацієнтів обох груп. У хворих групи дослідження 4 даний показник знижувався на 39,6 %, а групи порівняння - на 9,0 %. При цьому різниця між змінами в групах була істотною - 30,6 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 7.36

Зміни середніх показників циркулюючих імунних комплексів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих

Показники	Статистики	Зміни показників у групах			
		Група дослідження 4 (n=135)		Група порівняння (n=60)	
		До лікування	На 28 добу лікування	До лікування	На 28 добу лікування
Циркулюючі імунні комплекси	M±σ	50,50±1,86	30,50±1,15	55,50±3,7 4	50,50±3,81
	% зсув	-39,6 <sup>1:2</sup>		-9,0 <sup>1</sup>	

Примітка. <sup>1</sup> різниця в групі в динаміці до та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

**Висновки з розділу.** Підсумовуючи все наведене в даному розділі можна зробити наступне узагальнення.

Визначено, що використання в комплексному лікуванні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі приводить до достовірного зменшення тривалості проявів гепатомегалії в 1,4 рази, спленомегалії в 1,3 рази, лімфаденопатії в 1,2 рази, лихоманки в 1,2 рази, астеничного синдрому в 1,8 разів, уражень черепних нервів у 1,5 рази, моторних і чутливих порушень у 1,3 рази в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію. Достовірності впливу фотонів світла за даною технологією на тривалість гемодинамічних порушень, дисфункції шлунково-кишкового тракту, координаторних і когнітивних порушень, розладів ВНС не виявлено.

Достовірних закономірних змін в основних показниках гемограми та у функціонуванні печінки, нирок у хворих на нейроінфекції при використанні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі в порівнянні з базисною терапією



не визначено.

Використання в комплексному лікуванні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі у хворих на нейроінфекції приводило до достовірного підвищення таких показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів, як фагоцитарний індекс - на 11,2 %, спонтанний НСТ-тест - на 22,1 %, стимульований НСТ-тест - на 17,0 % в порівнянні з базисним лікуванням.

Показник функціонального резерву збільшувався на 58,2 % менше ніж у хворих, які отримували базисну терапію. Впливу даної технології на фагоцитарне число не встановлено.

Визначено достовірне збільшення таких показників функціональної активності моноцитів, як фагоцитарний індекс - на 11,7 %, спонтанний НСТ-тест - на 25,5 %, стимульований НСТ-тест - на 17,2 % при використанні фотонів світла за зазначеною технологією в порівнянні з базисним лікуванням.

Впливу даної технології на фагоцитарне число моноцитів не встановлено, а базисне лікування достовірно зменшувало цей показник на 2,6 %. Функціональний резерв збільшувався на 20,6 % менше ніж при базисній терапії.

Встановлено, що використання в комплексному лікуванні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі у хворих на нейроінфекції приводило до достовірного підвищення на 25,4 % Т-лімфоцитів (CD3+CD19-), на 10,0 % Т-хелперів (CD3+CD4+), на 13,1 % Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+), на 33,4 % NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+), на 20,2 % В-лімфоцитів (CD3-CD19+) в порівнянні з базисною терапією.

Достовірності впливу фотонів світла за зазначеною технологією на IgG, IgM, IgA не визначено.

Встановлено, що використання в комплексному лікуванні опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450

ним у фемтосекундному режимі у хворих на нейроінфекції приводило до достовірного зменшення рівнів аутоімунних антитіл до тканин міокарду на 28,5 %, нирок на 23,7 %, загального білку мієліну на 32,8 % в порівнянні з базисною терапією.

Достовірності впливу фотонів світла за даною технологією на рівень аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів, тканин щитоподібної залози і печінки в порівнянні з базисним лікуванням не визначено.

Фотони світла за зазначеною технологією приводять до достовірного зменшення ЦК на 30,6 % більше ніж базисна терапія.

### **Клінічний приклад.**

Хворий М., чол., 28 років, госпіталізований 15.03.2011 року. Вперше захворів 2010 році, коли після нападу сильного головного болю відчув запаморочення. Потім 1-2 місяці нічого не турбувало. Після поновилися запаморочення. Зробили МРТ головного мозку – виявили осередки в лобовій частці 6 на 12 мм поліморфної форми з гіперінтенсивним сигналом T2W та гіпоінтенсивним T1W, але лікування не проводили. 3 грудня 2010 року погіршення стану, з'явилися постійне підвищення температури тіла до 37,3 °С; озноб, слабкість, періодично головний біль, хиткість при ходьбі, запаморочення, зниження концентрації уваги; пітливість. На повторному МРТ головного мозку виявлені додаткові вогнища в мозочку. Діагноз: Розсіяний енцефаломієліт з пірамідною недостатністю, атаксією, вестибуло-координаційними порушеннями, астенічним синдромом на фоні активації герпесвірусної (HHV-6) інфекції, середнього ступеня важкості. В сироватці крові ПЛР HHV-6 (+). В об'єктивному статусі - менінгеальних знаків немає, дрібнорозмашистий горизонтальний ністагм більше вліво, ослаблення конвергенції до середини з 2-х сторін, ліва очна щілина менше правої, девіація язика вправо, нечіткість пальценосової проби з 2-х сторін, тремтіння рук; черевні рефлекси D>S, з права підвищені, колінні рефлекси D>S, рефлекси з рук D>S, підшовні рефлекси D<S, с-м Бабінського з 2-х сторін; у позі

Ромберга падає назад, порушення суглобово-м'язового відчуття, гіпергідроз долонь і стоп, виявлені легкі когнітивні порушення за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE). В аналізі крові: лейкоцити  $10,9 \times 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні нейтрофіли - 2 %, сегментоядерні нейтрофіли - 73 %, лімфоцити - 18 %, моноцити 7 %, ШОЕ - 6 мм/годину. В імунному статусі - кількість Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1250, кількість Т-хелперів (CD3+CD4+) - 580, кількість Т-цитотоксичних (CD3+CD8+) - 540, кількість NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - 130, кількість В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - 180, ЦІК - 60 од.опт.щ.; рівні аутоімунних антитіл: до 35 суглобів - 30 у.о., щитоподібної залози - 10 у.о., міокарду - 0 у.о., печінки - 20 у.о., нирок - 10 у.о., загального білка мієліну 40 у.о.; функціональний резерв нейтрофільних гранулоцитів - 16 у.о., функціональний резерв моноцитів 12 у.о. Хворий отримував опромінення фотонами світла зони преції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (методика: через Incisura jugularis за грудиною під кутом 130–150° потужністю 15 мВт, впродовж 15 хвилин) 8 процедур протягом 21 доби, судинні препарати, гормональний препарат (дексаметазон), антиоксиданти, вітаміни, протезфлазид. Після лікування: нормалізувалася температура тіла, зникли озноб, слабкість, періодичний головний біль, хиткість при ходьбі, запаморочення, зниження концентрації уваги; пітливість; сухожилкові та черевні рефлексі нормалізувалися. Зникли горизонтальний ністагм, ослаблення конвергенції, різність очних щілин, девіація язика, тремтіння рук; с-м Бабінського, порушення суглобово-м'язового відчуття, порушення при пальценосової проби, легкі когнітивні порушення; в позі Ромберга стійкій. В аналізі крові: лейкоцити  $5,3 \times 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні нейтрофіли - 2 %, сегментоядерні нейтрофіли - 54 %, лімфоцити - 34 %, моноцити 10 %, ШОЕ - 8 мм/годину. В імунному статусі - кількість Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - 1580, кількість Т-хелперів (CD3+CD4+) - 740, кількість Т-цитотоксичних (CD3+CD8+) - 680, кількість NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - 210, кількість В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - 290, ЦІК - 20 од.опт.щ.; рівні аутоімунних антитіл: до суглобів - 10 у.о., щитоподібної залози

- 0 у.о., міокарду - 0 у.о., печінки - 60 0 у.о., нирок - 0 у.о., загального білка мієліну - 20 у.о.; функціональний резерв нейтрофільних гранулоцитів - 42 у.о., функціональний резерв моноцитів - 28 у.о. В сироватці крові на момент виписки зі стаціонару: ПЦР ННУ-6 (-).

### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:**

1. Матяш В.И. Инновационные методы в лечении хронических вирусных инфекций / В.И. Матяш, Л.В. Березина, О.Л. Панасюк, Д.В. Самарин, С.П. Ясеновый, И.В. Фильчаков // Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», г. Санкт-Петербург. Журнал Инфектологии. – 2010. – Т2, №3. – С. 125.

2. Панасюк Е.Л. Лейкоэнцефалит, энцефаломиелит, краснушной, коревой этиологии: особенности клиники, терапии / Е.Л. Панасюк, В.И. Матяш, Л.В. Березина, С.П. Борщов, Т.Л. Токунова, Д.В. Хмельнов // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції в практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», м. Харків. – 2011. - С. 194-196.

3. Панасюк Е.Л. Микст – нейроинфекции / Е.Л. Панасюк, Т.Л. Токунова, В.И. Матяш, Л.В. Березина, О.П. Мостовая // Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 115-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Сборник: «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы», г. Санкт-Петербург. – 2011. - С. 132.

4. Березина Л.В. Влияние фотонных технологий на аутоиммунные реакции при герпесвирусных инфекциях / Второй Конгресс Евро-Азиатского Общества по Инфекционным Болезням, г. Астана, Казахстан. Журнал Инфектологии. – 2012. –Т.4, №3. - С.28.

5. Березина Л.В. Використання фотонних технологій в терапії уражень ЦНС при герпесвірусних інфекціях / Л.В. Березина, В.И. Матяш, О.Л. Панасюк, І.В. Фільчаков // «Природно осередковані інфекції». Матеріали Всеукраїнської

науково-практичної конференції інфекціоністів, м. Ужгород. – 2012. - С.127-129.

6. Березіна Л.В. Дослідження дії лазерного опромінення зони проекції тімуса довжиною хвилі 350 нм у фемтосекундному режимі на клініко-іммунологічні показники у хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Березіна Л.В., Матяш В.І., Фільчаков І.В., Каневський В.О., Войцехович В.С. // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць української військово-медичної академії. – 2015. – Випуск №44, том 2. – С.9-14.

7. Березіна Л.В. Лазеротерапія в лікуванні астеничного синдрому у хворих з нейроінфекціями / Березіна Л.В., Матяш В.І. // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць української військово-медичної академії. – 2016. – Випуск №45, том 2. – С.149-154.

8. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении когнитивных нарушений у больных с нейроинфекциями / Березина Л.В., Матяш В.І. // Российско-китайский научный журнал «Содружество». Новосибирск. – 2016. - № 1 (1). - С.90-93.

9. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении двигательных и чувствительных нарушений у больных с нейроинфекциями / Березина Л.В., Матяш В.І. // Иркутский научный журнал «Наука в современном мире». – 2016. №1. – С.12-15.

10. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении поражений черепно-мозговых нервов у больных с нейроинфекциями / Березина Л.В., Матяш В.І. // Ежемесячный международный научный журнал «NOVATION», Болгария. – 2016 №5. – С.126-129.

11. Березіна Л.В. Лазеротерапія в лікуванні координаторних порушень у хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Березіна Л.В., Матяш В.І. // Профілактична медицина. – 2016. - №1-2(26). – С.64-68.

12. Матяш В.И. Применение лефлосацина в лечении больных менингоэнцефалитом туберкулезной этиологии / В.И. Матяш, С.П. Борщев,

Е.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Д.В. Хмельнов, Т.Л. Токунова // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. - №3(26). - С. 127-128.

13. Панасюк Е.Л. Опыт применения тивортина в патогенетической терапии осложненных форм менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии / Е.Л. Панасюк, В.И. Матяш, Л.В. Березина, Т.Л. Токунова, С.П. Борщов, Д.В. Хмельнов, О.П. Мостовая, Д.В. Говорова // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. - №4. - С. 291-294.

14. Матяш В.І. Клінічна характеристика вегетативних порушень в залежності від тяжкості перебігу менингоенцефаліту / В.І. Матяш, Н.В. Ралець, Л.В. Березина // Журнал клінічних та експериментальних клінічних досліджень. – 2013. - Т.1 №2. - С. 252-255.

15. Матяш В.І. Особливості стану вегетативної нервової системи залежно від віку та статі хворих на менингоенцефаліт / В.І. Матяш, Н.В. Ралець, Л.В. Березина // Сімейна медицина. – 2013. - № 3(47). - С. 94-96.

16. Березина Л.В. Оценка поражений вегетативной нервной системы в зависимости от этиологии менингоэнцефалитов / Л.В. Березина, В.И. Матяш, Н.В. Ралець // Профілактична медицина. – 2014. - №1-2. - С. 86-91.

17. Панасюк Е.Л. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций / Е.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Т.Л. Токунова, О.П. Мостовая, Д.В. Говорова // Матеріали VI съезда инфекционистов республики Беларусь, г. Витебск. – 2014. - С.137-138.

18. Матяш В.І. Порушення стану вегетативної нервової системи при менингоенцефалітах / В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березина, С.П. Борщов, Д.В. Говорова, Н.В. Ралець // Матеріали Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2014. – С. 65.

19. Матяш В.І. Клінічне застосування озонотерапії в лікуванні мікст герпесвірусних арахноенцефалітів / В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Д.В. Говорова, Т.Л. Токунова, О.П. Мостова, С.П. Борщов // Матеріали

Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2014. – С. 65-66.

20. Березіна Л.В. Методика оцінки стану судинного кровотоку у хворих на менінгоенцефаліт за даними пальцевої фотоплетизмографії / Л.В. Березіна, В.І. Матяш // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 125-126.

21. Борщов С.П. Методика оцінки стану вегетативної нервової системи у хворих на герпетичний арахноенцефаліт за даними кардіоінтервалографії / С.П. Борщов, Л.В. Березіна, // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 126.

22. Матяш В.І. Методика оцінки адаптаційних можливостей організму при арахноенцефалітах / В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березіна, С.П. Борщов, Д.В. Говорова // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 127-128.

23. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Методика застосування лазерного опромінення при лікуванні хронічної герпесвірусної інфекції / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, О.Л. Панасюк, С.П. Ясеновий, С.П. Борщов, І.В. Фільчаков, В.А. Каневський. – № 296-2011. Випуск 5 з проблеми «Інфекційні хвороби».

24. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Методика застосування лазерного опромінення у хворих на хронічний гепатит С / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, С.П. Ясеновий, Т.Л. Токунова, І.В. Фільчаков, В.А. Каневський. – № 297-2011. Випуск 6 з проблеми «Інфекційні хвороби».

25. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Методика застосування лазеротерапії при лікуванні герпесвірусної інфекції жіночих статевих органів / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, Г.Г. Зінченко, І.В. Фільчаков, В.А. Каневський. – № 298-2011. Випуск 7 з проблеми «Інфекційні хвороби».



## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нейроінфекції є серйозною проблемою охорони здоров'я. Перш за все, це пов'язано з високою летальністю (10-28 %), навіть незважаючи на значні успіхи в лікуванні хворих (Исаков В.А., 2013; Руденко А.О., 2014; Голубовская О.А. та співавт., 2014; Vilgrami M., 2014). До того ж, у 60-80 % випадків після перенесеного захворювання зберігаються залишкові неврологічні та психотичні ускладнення: астенічний, психоневротичний, гідроцефалічний синдроми, парези, паралічі, розлади вегетативної нервової системи, що призводить до суттєвого зниження працездатності та розвитку інвалідності пацієнтів (Цинзерлинг В.А., 2011; Матяш В.І. та співавт., 2014; Руденко А.О. та співавт., 2016).

Різноманітність клінічних форм нейроінфекцій, їх патогенетичних механізмів об умовлена як особливостями збудника інфекції, так і макроорганізму (Филиппенко Н.Г., 2012; Бисага Г.Н., 2012; Chinta S., 2014). При цьому, здатність збудників інфекцій значно змінювати імунну реактивність хворого призводить до важкого клінічного перебігу та запуску імунопатологічних реакцій як у нервовій, так і інших системах організму (Jenson H.B., 2011; Алексеев В.Н., 2014; Крамарев С.А., 2014; Сорокин Ю.Н., 2015).

Впровадження до клінічної практики хіміотерапевтичних протівірусних препаратів: ацикловіру, ган-, вав-, фамцикловіру та інших - дозволило досягти значних терапевтичних успіхів. З іншого боку, відкрилися нові труднощі, пов'язані з етіотропною терапією (Бабушкіна Г.В., 2012; Натанраа К.Д., 2014). Перш за все, це формування вірусної резистентності до препаратів та низька ефективність монотерапії при хронічних формах інфекції (Ranieri V., 2012; Croia S., 2013; Фролов А.Ф., Задорожна В.І., 2013).

Лікування хворих на нейроінфекції передбачає комплексний підхід і має на меті не тільки пригнічення реплікативної активності інфекційних агентів, а і корекцію різноманітних вірусіндукованих патофізіологічних порушень

(Костюченко Л.В., 2013; Панасюк О.Л., 2015), у тому числі імунологічних (Kang S.H., 2012; Львов Д.К., 2013; Секретар Л.Б., 2013).

Нині зростає інтерес лікарів до неспецифічних методів лікування, які здатні підвищити імунологічну реактивність організму хворого (Пантьо В.В., 2010; Попов В.Д., 2011; Gan Y., 2012; Бережная Н.М., 2015). У цьому аспекті перспективним може стати використання в терапії хворих фотонів світла (Рязанова Е.А., 2010; AlGhamdi K.M., 2012; Zerbinati N., 2012; Replow P.V., 2013).

Лазерне опромінення забезпечує значний терапевтичний ефект і широко використовується в багатьох сферах медицини: в терапії запальних процесів (Гейниц А.В., 2012; Кочетков А.В., 2012), онкологічних захворювань (Амирханян А.Н., 2011; Высоцкая Н.А., 2014; Fu L. et al., 2015), патологій дихальної системи (Наседкин А.Н., 2011; Rahmathulla G., 2012), порушень кровообігу (Горбани Н.А. та співавт., 2011), загоєнні ран (Zizi M.I. et al., 2013) тощо. Висока терапевтична ефективність, незначні протипоказання та побічні ефекти вказують на перспективність використання фотонних технологій в лікуванні хворих на нейроінфекції (Ачилов А.А., 2012; Корсак А.В., 2014; Никифоров А.С., 2014).

У клінічній практиці використовуються різні способи доставки фотонів світла: внутрішньовенне лазерне опромінення крові; підведення до патологічного вогнища за допомогою ендоскопічної техніки; черезшкірна дія на больову точку або проекцію органу; дія на рефлекторні точки акупунктури і зони Захар'їна-Геда; надвенна дія на кров; вплив на проекції імунокомпетентних органів (Матяш В.І. та співавт., 2010, 2011; Москвин С.В., 2014). Кожен із цих способів має свої переваги та недоліки. Слід зауважити, що ефективність лазеротерапії значною мірою пов'язана з параметрами опромінення, залежністю ефекту дії від дози та функціонального стану макроорганізму (Chung H. et al., 2012).

За окремими сучасними даними, перспективним є екстракорпоральне лазерне опромінення крові, при якому наявна безпосередня взаємодія фотонів

світла з компонентами крові: клітинами, ліпопротеїнами, білками тощо (Горбани Н.А., 2010; Байбеков И.М., 2013).

Між тим, на сучасному етапі використання фотонних технологій, відсутні рекомендації щодо проведення екстракорпорального лазерного опромінення крові в терапії хворих на нейроінфекції. Актуальним є також використання не тільки фотонів світла червоного та інфрачервоного, а і блакитного, синього, зеленого діапазонів. Досить важливим є виявлення протівірусної дії різних фотонів світла, визначення клініко-імунологічних ефектів при екстракорпоральному лазерному опроміненні крові.

Дисертаційне дослідження проводилося протягом 2010-2016 рр. у ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України».

Виходячи з вище викладеного, метою пропонованої роботи було: удосконалити патогенетичну терапію хворих з інфекційними ураженнями нервової системи на основі клініко-експериментальних досліджень терапевтичної ефективності фотонних технологій.

З метою вирішення поставлених завдань нами було проведено шість етапів дослідження:

- 1) вивчити імуномодулюючу дію фотонів світла заданого діапазону в експерименті;
- 2) дослідити на експериментальній моделі *in vitro* вплив фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної дії вірусу грипу;
- 3) визначити безпечність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм на підставі оцінки функціонування органів і систем експериментальних тварин;
- 4) розробити технологію опромінення екстракорпорального контуру крові хворих фотонами світла заданого діапазону;

- 5) дослідити динаміку клініко-лабораторних показників у хворих на нейроінфекції при використанні в лікуванні фотонів світла залежно від технології опромінення;
- 6) визначити терапевтичну ефективність фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції;
- 7) на підставі отриманих даних розробити патогенетично обґрунтовані технології терапії фотонами світла хворих на нейроінфекції.

Для реалізації поставлених завдань проведені експериментальні та клінічні дослідження.

У процесі експерименту вивчали вплив опромінення фотонами світла зразків крові донорів та хворих на герпесвірусні інфекції в системі *in vitro* на функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів периферичної крові. Зразки донорської крові було отримано з відділу переливання крові ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України». Зразки крові хворих було відібрано в відділенні інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» після підтвердження діагнозу герпесвірусної інфекції. В досліджах використовували лазер «Ліка-терапевт» (ПМВП «Фотоніка Плюс», Україна). Спектральний діапазон дії: 635 нм, щільність потужності 25–40 мВт/см<sup>2</sup>. В якості контролю використовували клітини, виділені з неопромінених зразків крові.

Поглиналину здатність фагоцитів оцінювали за двома показниками: фагоцитарний індекс і фагоцитарне число. Метаболічну активність визначали за допомогою НСТ-тесту в спонтанному і стимульованому варіантах з визначенням функціонального резерву клітин. Використовували тест-культуру музейного штаму бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, отриману з музею патогенних для людини мікроорганізмів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України».

У результаті проведеного дослідження встановлено, що поглинальна здатність нейтрофілів і моноцитів периферичної крові донорів при опроміненні

фотонами світла довжиною хвилі 635 нм, щільністю потужності 25–40 мВт/см<sup>2</sup>, посилюється. Спостерігається підвищення фагоцитарного індексу як у нейтрофільних гранулоцитів, так і моноцитів - в 1,1 рази ( $p < 0,05$ ). Збільшення фагоцитарного числа визначено тільки у нейтрофільних гранулоцитів в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). Разом з тим, опромінення фотонами світла крові донорів приводило до підвищення метаболічної активності нейтрофілів і моноцитів. При дослідженні динаміки спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів показник підвищувався в 1,4 рази, стимульованого НСТ-тесту – в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). При дослідженні динаміки спонтанного НСТ-тесту моноцитів показник підвищувався в 1,5 рази, стимульованого НСТ-тесту – в 1,1 рази ( $p < 0,05$ ). Також визначено статистично достовірне підвищення функціонального резерву клітин, що вказує на зростання бактерицидності фагоцитів, як у нейтрофілів в 1,2 рази, так і у моноцитів в 1,3 рази.

При опроміненні фотонами світла зразків крові хворих на герпесвірусні інфекції у тому ж режимі також визначено підвищення як поглинальної здатності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, так і їх метаболічної активності. При дослідженні динаміки фагоцитарного індексу нейтрофілів показник збільшувався в 1,2 рази; фагоцитарного числа – в 1,3 рази; НСТ-тесту в спонтанному і стимульованому варіантах – в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). При дослідженні динаміки фагоцитарного індексу моноцитів показник збільшувався в 1,2 рази; спонтанного НСТ-тесту – в 1,3 рази; стимульованого НСТ-тесту – в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). Проте, статистично достовірного підвищення фагоцитарного числа та функціонального резерву моноцитів периферичної крові хворих на герпесвірусні інфекції не визначено.

Дослідження впливу фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної дії вірусу грипу вивчали *in vitro* на експериментальній моделі чутливих клітин та вірусу грипу А (H3N2) (штам А/Texas/50/2012). У досліджах використовували культуру клітин MDCK (перещеплювальна культура клітин нирки собаки), яка є чутливою до вірусів грипу. Використовували культуральне середовище DMEM з додаванням

ембріональної телячої сироватки, глютаміну та антибіотиків (пеніцилін/стрептоміцин). Накопичення вірусів проводили на культурі клітин для одержання культуральної рідини, яка б містила віруси грипу у титрах 1:32 і вище. Вірус грипу вносили до пробірок з моношаром клітин MDCK та витримували в термостаті при 29° С 2 години, після чого пробірки опромінювали фотонами світла. У дослідженнях використовували опромінення фотонами світла у неперервному або імпульсному режимах. В якості його джерел були застосовані: лазерний комплекс виробництва ТОВ «Біофізика-Україна» (ТУ У 33,1-34413533001.2008; свідоцтво про державну реєстрацію № 8445/2008, від 24.12.2008р.), розроблений на базі фемтосекундного лазера Mira Optima 900-F (Coherent) з перестроюваною довжиною хвилі (350-450 нм), частотою імпульсів 76 МГц та їх фемтосекундною тривалістю; використана середня щільність потужності опромінення від 5 до 20 мВт/см<sup>2</sup>; лазер «Ліка-терапевт» з довжиною хвилі 405 нм або 635 нм у неперервному або імпульсному режимах (модуляція з частотою 0,1-99 Гц та скважністю 0,5; середня щільність потужності 25–50 мВт/см<sup>2</sup>); лазер Laser Pointer LG 009 (модернізований, з живленням від зовнішнього стабілізованого блоку) неперервної дії з довжиною хвилі 532 нм та щільністю потужності 5–10 мВт/см<sup>2</sup>. Було досліджено чотири режими експозиції опромінення - 5, 10, 15, 20 хвилин, та потужності - 5, 10, 15, 30, 50 мВт/см<sup>2</sup>. Оцінку результатів цитопатогенної дії на культурі клітин MDCK при опроміненні фотонами світла проводили візуально протягом 24-72 годин за рутинним методом «++++»: «+» - моношар культури клітин MDCK не пошкоджений під впливом дії вірусу, але спостерігається поява набухлих та збільшених за розмірами клітин; «++» - поява перших ознак пошкодження моношару (поява «дірок»); «+++» - збільшення кількості «дірок» і їх розміру; «++++» - майже повне руйнування моношару клітин, присутність лише окремих острівців клітин.

Встановлено, що опромінення фотонами світла довжиною хвилі 635 нм клітин MDCK за 2 години після внесення вірусів грипу не забезпечувало захист чутливих клітин від цитопатогенної дії вірусів. Такі дані були отримані при

використанні різних протоколів опромінення (потужністю - 5, 10, 50 мВт/см<sup>2</sup>, експозицією 10 і 20 хвилин у неперервному та імпульсному режимах), що свідчить про відсутність дії фотонів світла цієї довжини хвилі на реплікацію вірусів грипу.

Аналогічні дані були отримані при використанні фотонів світла довжиною хвилі 405 нм. Виявлено, що опромінення за жодним з протоколів при використанні неперервного режиму не захищало чутливі клітини від ЦПД вірусів грипу. Слід також зазначити, що і опромінення такою ж довжиною хвилі (405 нм) і більшою, ніж у попередніх протоколах опромінення, потужністю у 30-50 мВт/см<sup>2</sup> не відміняло цитопатогенну дію вірусів грипу.

Визначено, що використання імпульсного з модуляцією опромінення частотою 0,1-99 Гц та імпульсного фемтосекундного режимів довжиною хвилі 405 нм для опромінення інфікованої культури клітин MDCK не відміняло цитопатогенну дію вірусів грипу. Такий ефект зафіксовано при використанні різних потужностей та експозицій опромінення.

Встановлено, що опромінення інфікованих клітин MDCK фотонами світла довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі впродовж 10 хвилин також не захищало їх від цитопатогенної дії вірусів грипу. Визначено, що опромінення фотонами світла довжиною хвилі 532 нм у неперервному режимі, як у випадку інших досліджень, не забезпечувало захист чутливих клітин від цитопатогенної дії вірусів. При цьому виявлено, що в жодному випадку опромінення фотонами світла за вказаними протоколами не приводило до руйнування моношару та загибелі клітин MDCK. Отримані дані свідчать про відсутність прямої противірусної дії.

Безпечність екстракорпорального опромінення крові вивчали на 36 інтактних лабораторних щурах. Для цього використовували попередньо опромінену фотонами світла в системі *in vitro* аутологічну та аллогенну кров тварин. У досліджах застосовували опромінення фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі роботи лазера «Ліка-терапевт» (ПМВП «Фотоніка Плюс», Україна), потужність 5–40 мВт/см<sup>2</sup>. Досліди проводилися на

нелінійних білих щурах обох статей, масою тіла 190-220 г. Дослідження проводилися відповідно до вимог ДСТУ ISO 10993-1: 2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів». Тварини були розділені на групи по 4-11 особин, кожна з яких піддавалася дії тих, чи інших факторів: перша група - інтактні щури - слугувала контрольною для всіх наступних груп і після одноразового введення фізіологічного розчину за ними проводили спостереження на предмет виживання та впливу на окремі соматичні показники; тваринам другої - вводили внутрішньовенно гепаринізовану аутогенну кров (останню отримували безпосередньо із хвостової вени або ж збирали з надрізаного (1-3 мм) кінчика хвоста), ці щури теж слугували контрольними для наступних експериментальних груп, коли вводили аутогенну опромінену кров; тваринам третьої - вводили внутрішньовенно гепаринізовану аллогенну кров; ці щури теж були контрольними для наступних експериментальних груп, коли вводили аллогенну опромінену кров (аллогенною у даному разі називаємо ту кров, яку забирали з надрізаного кінчика хвоста або з хвостової вени одного щура і вводили до хвостової вени іншої тварини); тваринам четвертої та п'ятої груп аналогічним чином вводили відповідно ауто- та аллогенну опромінену кров. Кров опромінювали потужністю 10 мВт протягом 10 хвилин і однократно внутрішньовенно вводили тваринам в об'ємі 500 мкл. Візуальний огляд зовнішнього вигляду тварин, зоосоціальний стан, рухливість, летальність, активність у споживанні їжі та води оцінювалися щоденно в один і той самий час; фізіологічні, біохімічні, гематологічні та інші діагностичні показники досліджувалися в динаміці через 2 тижні, один, два та три місяці від моменту введення опроміненої крові. Віддалені результати впливу опроміненої крові на функціонування органів і систем організму оцінювали через три місяці після її введення. У хронічному експерименті оцінювали динаміку стану тварин за наступними клінічними та біохімічними показниками, які свідчать про функціонування органів і систем: виживання; зміни маси й температури тіла; морфологічний склад периферичної крові; частота дихання; частота серцевих скорочень, тривалість інтервалів та



величина зубців на електрокардіографії; стан центральної нервової системи (поведінкова та рухова активність; вегетативні функції); функції печінки. Визначення активності аспартатамінотрансферази і аланінамінотрансферази в сироватці крові проводилося спектрофотометричним методом. Інтенсивність забарвлення при 550 нм перераховували на активність ферментів за допомогою калібрувальної кривої. Визначення активності лужної фосфатази базується на розщепленні лужною фосфатазою фенілфосфату з утворенням фенолу і фосфату. При роботі використані набори АТ "Реагент" (м. Дніпропетровськ). Вміст глюкози визначали за здатністю глюкози при нагріванні з ортотолуїдином у розчині оцтової кислоти давати забарвлення, інтенсивність якого пропорційна концентрації глюкози. У роботі використані набори АТ "Реагент" (м. Дніпропетровськ). Метод визначення молочної кислоти ґрунтується на взаємодії фенолята заліза фіолетового кольору і молочної кислоти з утворенням жовтувато-зеленого забарвлення, інтенсивність якого визначали при довжині хвилі 425 нм. Розрахунок вмісту проводили за калібрувальною кривою. Для біохімічних досліджень використовували спектрофотометр СФ-26, іономір універсальний. Показники периферичної крові визначали стандартними методами. Клінічні прояви після введення експериментальним тваринам опроміненої ауто- та аллогенної крові оцінювали візуально за поведінковою та руховою активністю, реакціями на зовнішні подразнення (дотик, біль, фізичне навантаження тощо), здатністю поглинати корм та воду, реакцією на "конфліктні" ситуації. Функцію зовнішнього дихання оцінювали за зміною частоти дихання методом тетраполярного відведення. Вплив опроміненої крові на функцію дихання було вивчено за узагальнюючим тестом "частота дихання за хвилину" в період 0-90 діб. Частоту дихання реєстрували за допомогою реоплетизмографа РПГ2-02 методом тетраполярного відведення.

Встановлено, що протягом експерименту досліджувані показники у тварин інтактних відносно введення ауто- чи аллогенної крові залишалися в межах фізіологічних норм: вони активно споживали корм та воду, зовні були

охайними, зберігалася рухова та пошукова реакція, а також реакція на зовнішні показники; тварини нормально набирали масу тіла. Загибелі серед тварин даної групи не було. Серед тварин, яким вводили кров – як аутогенну, так і аллогенну, загибелі також не спостерігалось, вони залишалися живими протягом всього терміну спостереження (90 діб). У групі піддослідних тварин у період 14 діб - 3 місяці після введення аллогенної крові при одноразовому внутрішньовенному введенні як попередньо опроміненої, так і інтактною крові загибелі також не спостерігалось. На 14-у добу, при вивченні соматичних показників, відмінностей у тварин, яким внутрішньовенно вводили опромінену чи неопромінену аллогенну кров, не встановлено. Подальші спостереження базувалися на необхідності дослідження стану тварин при дії опроміненої крові протягом тривалого періоду (3 місяці) з метою виявлення можливого негативного впливу на функціонування життєво важливих органів та систем. Результати вимірювання маси тіла тварин протягом 50 діб після введення аллогенної опроміненої крові свідчили про закономірний фізіологічний приріст маси, який достовірно не відрізняється від такого для тварин, яким введено аллогенну неопромінену кров.

Виявлено відсутність закономірних статистично значущих змін температури тіла тварин внаслідок введення опроміненої аллогенної крові.

При дослідженні показників периферичної крові тварин виявлено відсутність стійких закономірних змін кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, реологічних властивостей крові та кількості лейкоцитів.

Дослідженні стану серцево-судинної системи істотної закономірної зміни частоти серцевих скорочень при введенні опроміненої крові у тварин не виявило. При аналізі показників ЕКГ, у піддослідних тварин спостерігався правильний синусовий ритм, нормальна фізіологічна координація скорочень передсердь і шлуночків. Вихідний інтервал провідності збудження з передсердь в шлуночки був стабільним у всі терміни спостереження. Висота зубців ЕКГ вказувала про нормальний функціональний стан міокарда, а незмінність положення сегменту QRS та зубця Т відносно ізолінії свідчили про відсутність

впливу на реполяризаційні і метаболічні процеси в міокарді та його повноцінну енергетичну забезпеченість. Встановлено, що однократне введення опроміненої та неопроміненої аллогенної крові не призводило до патологічних змін серцево-судинної системи піддослідних тварин. Також виявлено, що у піддослідних тварин достовірних змін частоти дихання не було. Це підтверджує відсутність шкідливого впливу аллогенної крові на систему дихання тварин.

Усі тварини, включені до експерименту, зберігали характерні поведінкові реакції, рухому й пошукову активність, тестовані кількісні показники яких знаходились у межах фізіологічних коливань. Були виявлені незначні відхилення окремих показників, які мали тимчасовий незакономірний характер. Однократне введення аллогенної крові не призводило до порушення реакцій організму центрального генезу.

При дослідженні функціонального стану нирок на тлі одноразового введення опроміненої крові протягом трьох місяців спостереження виявлено достовірну стабільність величини рН сечі, що обумовлюється відсутністю порушень екскреторної функції клубочків та пов'язаного з нею ацидозу. Добовий діурез залишався на рівні показників контрольної групи, а зростання об'єму є закономірним, оскільки збільшувалася маса тіла тварин і кількість сечі на 100 г маси було достатньо стабільною. Отримана лабораторна картина сечі у тварин дослідної групи дозволила визначити відсутність патологічних процесів видільної системи.

При визначенні функціональної активності печінки було встановлено, що однократне введення аллогенної крові не викликало суттєвих змін активності АСТ і АЛТ, вмісту молочної кислоти, загального білка, ліпідів, глюкози, лужної фосфатази у сироватці крові щурів.

По закінченні гострого періоду (14 діб) з вивчення впливу опроміненої крові частину тварин виводили з експерименту та проводили розтин і макроскопічний огляд. Дослідження довели, що загальний стан дослідних та контрольних тварин був задовільний. На шкірі та слизових оболонках патологічних змін не спостерігалось. При розтині піддослідних тварин серозні

оболонки гладкі, блискучі, рідина у плевральних та черевній порожнинах відсутня. Порожнина перикарду вільна від рідини, листки перикарду та епікарду гладкі, блискучі. При макроскопічному дослідженні не було виявлено значущих порушень, змін форми та розмірів внутрішніх органів тварин (серце, легені, стравохід, шлунок, тонка та товста кишки, печінка, підшлункова залоза, тімус, селезінка, лімфатичні вузли, нирки, сім'яники, надниркові залози, щитоподібна залоза, головний мозок). Кровонаповнення органів було в нормі. Також було встановлено, що масові коефіцієнти всіх досліджених органів тварин в експериментальних групах, яким вводили ауто- чи аллогенну опромінену чи неопромінену кров, не відрізнялись від таких в контрольній групі тварин. Дані визначення показників масових коефіцієнтів внутрішніх органів дозволяють зробити припущення, що введення опроміненої (ауто- чи аллогенної) крові не має органотропної дії.

У результаті проведених досліджень встановлено, що закономірних змін у функціонуванні життєво важливих органів та систем у нелінійних білих щурів при введенні опроміненої крові не виявлено. Введення аутогенної та аллогенної опроміненої крові не спричинило жодного летального випадку тварин.

Наведені дані можна розглядати як експериментальне обґрунтування безпечності екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм для створення ефективної технології лікування хворих.

У клінічних дослідженнях для вирішення поставлених завдань обстежено 285 хворих на інфекційні ураження нервової системи вірусної етіології з затяжним і хронічним перебігом, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України».

Нейроінфекційний процес було діагностовано на підставі анамнестичних даних, скарг, у поєднанні з аналізом динаміки перебігу захворювання, загальноклінічного огляду, даних об'єктивного неврологічного статусу, магнітно-резонансної томографії, молекулярно-біологічних і серологічних досліджень, підтверджуючих етіологію захворювання. Для оцінки

нейропсихологічного статусу застосовувалася коротка шкала оцінки психічного статусу.

Усіх хворих на нейроінфекції обстежували перед початком лікування та на 28 добу від початку. Оцінку клінічних та неврологічних синдромів проводили перед початком лікування, а також у процесі проведення терапії шляхом оцінки та підрахунку тривалості симптомів на фоні лікування. Проводилися такі дослідження: загальні клінічні аналізи крові та сечі; біохімічні дослідження, що включали показники функціонального стану клітин печінки: концентрація білірубину та його фракцій в сироватці, АЛТ, АСТ, гама-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, тимолової проби; нирок: концентрація сечовини, креатиніну; загальний білок та білкові фракції; глюкозу; показники коагулограми – протромбіновий індекс, фібриноген, фібринолітична активність, час згортання плазми. Гематологічні тести проводилися на автоматичному аналізаторі («Mythic 22AL», Китай). Біохімічні дослідження виконані на автоматичному аналізаторі («Rayto chamray 240», Китай). Дослідження проводилися у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України».

Дослідження ліквору та крові на серологічні та молекулярно-генетичні маркери нейроінфекцій проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Антитіла до HSV 1/2, CMV, EBV, VZV, HHV 6, вірусів кору і краснухи в сироватці крові та лікворі визначали методом ІФА з використанням тест-систем виробництва «Вектор Бест» (РФ). Якісне та кількісне визначення фрагментів РНК/ДНК вірусів проводили методом ПЛР з використанням зареєстрованих в Україні комерційних наборів. Дослідження проводили в ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр» (ліцензія МОЗ України АГ №570240, атестат акредитації № ПТ –380/11, сертифікат ISO 9001:2008 № 7510060100).

Імунологічні дослідження для визначення: субпопуляційного складу лімфоцитів; імуноглобулінів класів G, M, A (Ig G, Ig M, Ig A); функціонального

стану фагоцитуючих клітин (нейтрофілів, моноцитів); аутоімунізації організму хворого за рівнями сенсibiliзації лімфоцитів і аутоантитіл до тканинних гомогенатів (з міокарду, щитовидної залози, печінки, нирок, синовіальної оболонки суглобів, загального білку мієліну) і циркулюючих імунних комплексів – проводилися на сучасному обладнанні: проточному цитофлюориметрі Becton Dickinson, імуноферментному аналізаторі EMS LabSystems, аналізаторі білків крові Берінг Нефелометре в лабораторії наукового відділу імунології НЦЦ «Інститут каріології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (завідувач д.мед.н., професор Гавриленко Т.І.). Ig G, Ig M, Ig A у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням антитіл проти імуноглобулінів людини, виробництва «Вектор Бест» (РФ). 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). Функціональну активність фагоцитів периферичної крові хворих вивчали за тестами з визначення поглинальної та метаболічної активності.

Поглиналину здатність фагоцитів оцінювали по відношенню до тест-культури бактерій за методикою В.М. Берман і Е.М. Славської (1958). Визначали процент фагоцитозу (ФІ) - число фагоцитуючих клітин від числа зчитаних; та фагоцитарне число (ФЧ) - середнє число бактерій, поглинених одним фагоцитом. Метаболічну активність визначали в НСТ-тесті в спонтанному і стимульованому варіантах з визначенням функціонального резерву клітин за методикою В.Н. Park, R.A. Good (1970). Рівень аутоімунних антитіл визначали методом ІФА за методикою Т.М. Черенько (1988) з розрахунком значення оптичної щільності в лунках з досліджуваними та контрольними зразками і вираженням в умовних одиницях. Рівень ЦІК визначався методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло з 3,5% розчином поліетиленгліколю.

Хворі поступали в стаціонар як в плановому порядку для поглибленого обстеження та лікування, так і за невідкладними показами при розвитку загострення або декомпенсації захворювання. Залучення пацієнтів до програми лікування і обстеження проводилося за спеціально розробленими критеріями.

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, етичного кодексу лікаря України, добровільної участі, інформованої згоди хворого.

Критеріями залучення до дослідження були: наявність патологічної неврологічної симптоматики, характерної для арахноенцефаліту, енцефаломієліту; етіологічне підтвердження захворювання наявністю маркерів реплікативної активності вірусів методами ПЛР, ІФА в крові, лікворі; добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: гострий перебіг нейроінфекцій; наявність супутніх захворювань, що впливають на вірогідну оцінку імунного статусу пацієнта; застосування пацієнтами перед надходженням до стаціонару імуносупресивної терапії; наявність декомпенсованих станів уражень органів та систем; наявність судомного синдрому; наявність вираженого цефалгічного синдрому; наявність хронічних вірусних гепатитів В і С; прийом фотосенсибілізуючих препаратів.

З метою вирішення поставлених завдань було сформовані п'ять груп пацієнтів (чотири дослідних та одна для порівняння) з ураженнями нервової системи вірусної етіології затяжного і хронічного перебігу. Групи хворих формувалися випадковим чином, із урахуванням необхідності дотримання однорідності за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів. Розподіл хворих за групами:

- група дослідження 1 (ГД 1) – 30 хворих, у лікуванні яких використовували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі;

- група дослідження 2 (ГД 2) – 30 хворих, у лікуванні яких використовували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі;

- група дослідження 3 (ГД 3) – 30 хворих, у лікуванні яких використовували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі;
- група дослідження 4 (ГД 4) – 135 хворих, у лікуванні яких використовували опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі;
- група порівняння (ГП) – 60 хворих, в лікуванні яких використовували тільки базисну терапію.

Пацієнти були у віці від 18 до 60 років (середній вік –  $38,20 \pm 9,30$ ). Під час аналізу вікових періодів визначено, що найбільшу кількість хворих склали особи працездатного віку: від 31 до 50 років – 178 (62,4 %), що підтверджує соціально-економічне значення даної патології. При цьому частота виявлення в групах хворих даної вікової категорії – від  $(23,3 \pm 8,8)$  % до  $(40,0 \pm 11,5)$  %. За частотою даного показника групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

Серед усіх обстежених пацієнтів чоловіків було 127 (44,6 %), при цьому частота даного показника в групах - від  $(43,3 \pm 12,0)$  % до  $(48,0 \pm 12,6)$  %, жінок - 158 (55,4 %) (частота показника в групах знаходилася в межах від  $(53,3 \pm 13,3)$  % до  $(62,0 \pm 14,3)$  %). За частотою даного показника групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

Діагноз нейроінфекцій був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду. Клінічне формулювання діагнозу проводилося з урахуванням характеру ураження центральної і периферичної нервової системи. На підставі поєднання інфекційного, загальномоозкового, лікворологічного, осередкових симптомів і даних МРТ головного мозку були виділені такі форми ураження нервової системи: арахноенцефаліт, енцефаломієліт (МКХ 10: G05, G09).

Найбільший відсоток склали хворі на арахноенцефаліт 181 (63,5 %). При цьому частота даного показника в групах – від  $(53,3 \pm 13,3)$  % до  $(68,9 \pm 7,1)$  %. Енцефаломієліт було діагностовано в 104 (36,5 %) випадках та частота цього



показника в групах - від  $(31,1 \pm 4,8)$  % до  $(46,7 \pm 12,4)$  %. За частотою даного показника групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

Ступінь тяжкості стану пацієнтів оцінювали за наступними критеріями:

- 1) вираженість неврологічної симптоматики;
- 2) рівень свідомості за шкалою Глазго;
- 3) ступінь порушення вітальних функцій;
- 4) вираженість соматичних порушень;
- 5) характер і вираженість лабораторних змін.

Найбільший відсоток склали хворі з середньо-тяжким перебігом  $85,3$  % (243), при цьому частота даного показника в групах хворих – від  $(81,5 \pm 7,7)$  % до  $(93,3 \pm 17,6)$  %. Тяжкій перебіг встановлено в  $14,7$  % (42) випадків та частота цього показника в групах хворих – від  $(6,7 \pm 4,7)$  % до  $(18,5 \pm 3,7)$  %. За частотою вищезазначених показників групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

Патологічні зміни в лікворі – такі, як наявність цитозу більше 20 клітин в полі зору (при цьому нейтрофілів було менш  $50$  %), наявність білку більше  $0,33$  г/л, позитивна реакція Панді, спостерігалися лише у 89 ( $31,2$  %) пацієнтів. Отримані дані свідчили, що цитоз більше 20 клітин в полі зору відмічено у хворих досліджуваних груп у межах від  $(5,9 \pm 2,1)$  % до  $(10,0 \pm 5,7)$  %; білок більше  $0,33$  г/л виявлено - в межах від  $(8,9 \pm 2,6)$  % до  $(16,7 \pm 7,4)$  %; позитивна реакція Панді - в межах від  $(25,0 \pm 6,4)$  % до  $(36,7 \pm 11,0)$  %. За частотою вищезазначених показників групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

Частота виявлення фрагментів вірусів у крові і лікворі методом ПЛР у хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах була невисокою. Як впливає з отриманих даних, фрагменти ДНК/РНК вірусів методом ПЛР у лікворі виявлено у 37 ( $13$  %) хворих, при цьому частота даного показника в групах хворих - від  $(23,3 \pm 6,2)$  % до  $(36,7 \pm 11,0)$  %, у крові - в 79 ( $27,7$  %) випадків (частота показника в групах хворих - від  $(8,3 \pm 3,7)$  % до  $(16,7 \pm 7,4)$  %). За частотою зазначених показників групи дослідження і порівняння статистично достовірно не відрізнялися.

Етіологічний чинник нейроінфекцій був представлений вірусами. У пацієнтів усіх груп, за результатами дослідження крові і ліквору за допомогою ІФА та ПЛР переважали інфекційні ураження нервової системи EBV етіології і склали в середньому 44,2 % (126), при цьому частота показника в групах – від (36,6±7,8) % до (53,3±13,3) %. У 20 % хворих виявлявся - HSV I і частота даного показника в групах - від (16,7±7,4) % до (23,4±8,8) %. У 8,8 % випадків визначено CMV, при цьому частота показника в групах - від (5,9±2,1) % до (13,3±6,6) %. У 7% хворих було діагностовано HHV 6 - інфекцію (частота цього показника в групах знаходилася в межах від (2,2±1,3) % до (16,7±7,4) %). За частотою вищезазначених показників групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

VZV виявлено тільки у хворих ГД 1 і ГП в 6,7 % випадків. У хворих ГД 2, ГД 3 ГД 4 груп дослідження і групи порівняння етіологічним фактором були віруси кору і краснухи, при цьому частота показника в групах знаходилася в межах від (3,3±3,3) % до (5,9±2,1) %. Також, у хворих ГД 2, ГД 4 груп дослідження і ГП було виявлено асоційовану (вірусно-вірусну) етіологією (частота цього показника в групах - від (3,3±3,3) % до (6,7±2,2) %). У хворих ГД 3, ГД 4 груп дослідження і групи порівняння від (8,3±3,7) % до (13,3±6,6) % випадків з'ясувати вірусний етіологічний чинник не вдалося.

Під час обстеження до початку лікування у всіх хворих були виявлені клінічні синдроми, що характерні для герпесвірусних інфекцій. Мали місце різного ступеня виразності та частоти гемодинамічні порушення, дисфункція шлунково-кишкового тракту, збільшення розмірів печінки і селезінки, лімфаденопатія, лихоманка.

Гемодинамічні порушення у середньому виявлялися у 34,7 % випадків (частота цього показника в групах знаходилася в межах від (32,6±4,9) % до (40±11,5) %) та характеризувалися зниженням або підвищенням систолічного і діастолічного артеріального тиску з помірною зміною пульсового тиску і пульсової хвилі; зниженням периферичного кровотоку, що проявлялося блідістю шкірних покривів.

Дисфункція шлунково-кишкового тракту у середньому визначена у 62,1 % хворих (частота даного показника в групах знаходилася в межах від  $(60,0 \pm 9,9)$  % до  $(66,7 \pm 14,8)$  %) і проявлялася відсутністю апетиту, нудотою, важкістю в епігастрії, здуттям живота, послабленням стільця або запорами.

Збільшення розмірів печінки не перевищувало 4 см з під краю реберної дуги, у середньому було  $+1,5-2$  см, виявлено в 93,0 % випадків, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від  $(86,7 \pm 16,9)$  % до  $(94,8 \pm 8,3)$  %.

Збільшення розмірів селезінки діагностовано у середньому тільки у 28,4 % хворих (частота даного показника в групах знаходилася в межах від  $(23,3 \pm 8,8)$  % до  $(30,4 \pm 4,7)$  %) і було незначним, не перевищувало 1-1,5 см з під краю реберної дуги.

Лімфаденопатія визначена у досить значної кількості хворих - 89,1 %, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від  $(86,7 \pm 12,0)$  % до  $(93,3 \pm 17,5)$  %, в основному виявлено збільшення шийних, пахвових, пахових лімфовузлів до 1,5 см в діаметрі; вони були безболісні, еластичні.

Лихоманка в середньому відзначалася в 66,0% випадках (частота даного показника в групах - від  $(60,0 \pm 9,9)$  % до  $(70 \pm 15,2)$  %), характеризувалася постійним підвищенням температури тіла до субфебрильних значень,  $37,1-37,5^{\circ}\text{C}$ .

Отримані дані свідчили, що за частотою вищезазначених показників групи дослідження і порівняння статистично достовірно не відрізнялися.

Незважаючи на наявність клінічних проявів вірусного інфекційного процесу, визначалися неврологічні ознаки. Поєднання і вираженість даних неврологічних синдромів відображає ступінь і глибину ураження НС.

Астенічний синдром був діагностований у 100,0 % хворих. Проявлявся підвищеною стомлюваністю, зниженою стійкістю до адекватних або навіть знижених навантажень, втратою апетиту; порушенням сну; дратівливістю; тривожністю; зниженням концентрації, уваги; після нічного сну, відчуттям

розбитості, браку бадьорості і відпочинку, зниженням інтересу до будь-якого виду діяльності.

Прояви уражень черепних нервів були виявлені в середньому у 89,1 % (254) пацієнтів, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від  $(86,7 \pm 16,9)$  % до  $(90,0 \pm 12,2)$  %. Переважали окоорухові порушення, причому як у вигляді обмеження рухів очних яблук, так і слабкості конвергенції, зміни ширини очних щілин. При ураженні лицевого нерва відзначалися класичні симптоми периферичного паралічу. У хворих при ураженні трійчастого нерва виявлялися однобічні порушення чутливості в області обличчя. Нечастим симптомом була тригеминальна невралгія. Ураження зорового нерву характеризувалися гострим одно- або двобічним зниженням гостроти зору, іноді це поєднувалося з больовим локальним синдромом при рухах очних яблук.

Прояви моторних порушень у середньому виявлено у 54,4 % (155) пацієнтів (частота цього показника в групах - від  $(46,7 \pm 12,4)$  % до  $(58,3 \pm 9,8)$  %), а порушення чутливості встановлені в 74,7 % випадків, при цьому частота даного показника в групах - від  $(70,0 \pm 15,2)$  % до  $(76,7 \pm 15,9)$  %, у 213 пацієнтів. У хворих з моторними порушеннями переважали нижні моно-, паразези і моно-, параплегії, з підвищенням м'язового тону та високими сухожильними рефlekсами, клонусом стоп, наявністю патологічних рефlekсів; меншою мірою були виявлені парези і паралічі периферичного характеру зі зниженням чи згасанням сухожильних і шкірних рефlekсів і різною мірою зниженням м'язового тону.

Порушення чутливості в основному проявлялися зниженням або відсутністю, підвищенням чутливості до різних подразників, спонтанними патологічними відчуттями: «повзання мурашок», печіння, поколювання, порушенням суглобо-м'язового відчуття.

У структурі координаторних порушень переважали симптоми динамічної атаксії - у 95,8 % (273) хворих (частота цього показника в групах знаходилася в межах від  $(93,3 \pm 17,5)$  % до  $(96,7 \pm 17,9)$  %), а симптоми статикоо-локомоторної

атаксії, тобто «справжнього» ураження мозочка, зустрічалися значно рідше - у 27 % (77) пацієнтів (частота показника в групах знаходилася в межах від  $(23,3 \pm 8,8)$  % до  $(30,0 \pm 9,9)$  %). У всіх пацієнтів з координаторними порушеннями були наявні скарги на запаморочення, нестійкість і хиткість при ходьбі. При огляді визначалися горизонтальний ністагм при погляді в боки, порушення координаторних проб (пальце-носової, колінно-п'яткової, пальцевказівної, на адиадохокінез), нестійкість в позі Ромберга, хиткість при ходьбі. Іноді відзначалися зниження м'язового тонусу в руках і в ногах, порушення почерку хворих, позитивний симптом Стюарта-Холмса з боку ураження. Хворі при ходьбі часто ширше, ніж в нормі, розставляли ноги, похитувалися, ходили з паличкою, іноді утримувалися за навколишні предмети.

За результатами дослідження нейропсихологічного статусу за шкалою MMSE, прояви когнітивних порушень у середньому виявлено у 82,8 % (236) пацієнтів (частота даного показника в групах знаходилася в межах від  $(80,0 \pm 16,2)$  % до  $(86,7 \pm 16,9)$  %). При цьому легкі когнітивні порушення визначені в 36,9 % випадків (87) і помірні когнітивні порушення встановлені у 63,1 % (149) пацієнтів. У всіх хворих з когнітивними порушеннями були скарги на підвищену стомлюваність при виконанні розумової роботи, зниження пам'яті, уваги, концентрації або здатності до навчання, труднощі зосередження, порушення орієнтації в місцях великого скупчення людей або у малознайомій місцевості, неможливість пригадати зміст бесіди з іншими особами, зміст прочитаної книги або переглянутої телепередачі; неможливість утримати в пам'яті план дій; підвищену виснаженість та уповільнення темпів роботи у процесі виконання тестів, нестійкість результатів, підвищену імпульсивність, що виявлялося у намірах припинити виконання завдання.

Розлади вегетативної нервової системи визначені у 78,2 % (223) хворих, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від  $(70,0 \pm 10,7)$  % до  $(83,0 \pm 7,8)$  %. Характерними були коливання артеріального тиску і пульсу, неприємні відчуття в ділянці серця за відсутності на ЕКГ ознак патології, дистальна гіпотермія і акроціаноз, гіпергідроз, зміни забарвлення

шкірних покривів, метеозалежність, іноді відчуття «нестачі повітря», головний біль, запаморочення, порушення сну.

Отримані дані свідчили, що за частотою зазначених вище показників групи дослідження і порівняння до лікування статистично достовірно не відрізнялися між собою.

Аналіз гемограми у хворих на нейроінфекції в групах до лікування показав, що середні показники лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів були в межах нормальних значень (таблиця 2.10). При цьому середній показник лейкоцитів в групах знаходився у межах від  $6,40 \pm 2,02$  до  $6,55 \pm 1,87 \times 10^9/\text{л}$ ; еритроцитів - від  $4,25 \pm 0,60$  до  $4,40 \pm 0,45 \times 10^9/\text{л}$ ; тромбоцитів - від  $273,50 \pm 94,26$  до  $288,00 \pm 89,45 \times 10^9/\text{л}$ .

За даними біохімічних досліджень у хворих на нейроінфекції середні показники АЛТ (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $32,00 \pm 13,25$  до  $36,00 \pm 14,67$  од./л), АСТ (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $25,00 \pm 13,32$  до  $29,80 \pm 15,02$  од./л), сечовини (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $4,80 \pm 1,35$  до  $5,10 \pm 1,76$  ммоль/л), креатиніну (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $88,20 \pm 20,95$  до  $91,20 \pm 20,90$  мкмоль/л) знаходилися у межах норми.

За зазначеними показниками до лікування групи дослідження і порівняння статистично достовірно не відрізнялися між собою.

За даними досліджень вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові хворих до лікування виявлено, що абсолютна кількість досліджуваних показників: Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) (значення середнього показника в групах - від  $1280,50 \pm 59,70$  до  $1420,00 \pm 49,95$  кл./мкл), Т-хелперів (CD3+CD4+) (значення середнього показника в групах - від  $560,50 \pm 28,02$  до  $625,50 \pm 25,17$  кл./мкл), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) (значення середнього показника в групах - від  $560,50 \pm 25,57$  до  $600,00 \pm 35,16$  кл./мкл), НК-лімфоцитів (CD3-CD16+ CD56+) (значення середнього показника в групах - від  $125,50 \pm 10,28$  до  $135,52 \pm 15,99$  кл./мкл), В-лімфоцитів (CD3-CD19+) (значення

середнього показника в групах - від  $210,17 \pm 17,44$  до  $225,50 \pm 11,47$  кл./мкл), була у межах референсних лабораторних значень. А середній абсолютний показник Т-хелперів був нижче референсних лабораторних значень (значення середнього показника в групах - від  $560,50 \pm 28,02$  до  $625,50 \pm 25,17$  кл./мкл).

За перерахованими показниками до лікування групи дослідження і порівняння статистично достовірно не відрізнялися.

Аналіз середніх показників гуморального імунітету, таких, як загальні імуноглобуліни: IgG, IgM, IgA, у хворих на нейроінфекції свідчив, що рівень досліджуваних показників до лікування у пацієнтів усіх груп статистично достовірно не відрізнявся. При цьому рівні IgG (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $13,2 \pm 1,3$  до  $14,1 \pm 1,5$  г/л) та IgA (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $1,3 \pm 0,4$  до  $1,7 \pm 0,4$  г/л) були у межах фізіологічної норми. А рівень IgM (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $1,5 \pm 0,5$  до  $1,7 \pm 0,9$  г/л) був підвищеним.

За даними досліджень функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у хворих на нейроінфекції досліджуваних груп виявлено, що середній показник спонтанного НСТ-тесту був нижче референтних значень (значення середнього показника в групах - від  $15,70 \pm 0,59$  до  $16,80 \pm 0,47$  %), показник функціонального резерву знаходився на нижній границі норми (значення середнього показника в групах - від  $18,10 \pm 0,67$  до  $21,50 \pm 0,32$  у.о.). Середні показники фагоцитарного індексу (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $52,00 \pm 2,25$  до  $55,60 \pm 3,73$ %), фагоцитарного числа (значення середнього показника в групах - від  $5,00 \pm 0,25$  до  $5,90 \pm 0,25$  у.о.), стимульованого НСТ-тесту (значення середнього показника в групах - від  $37,20 \pm 0,51$  до  $39,20 \pm 0,61$  %) були в межах референтних значень. При порівнянні досліджуваних показників у хворих досліджуваних груп до лікування, визначено статистично достовірну різницю: між групами ГД 3 і ГД 5 в показниках ФЧ і СТ; між ГД 1 і ГД 4 в показниках ФР.

У цілому, за досліджуваними показниками функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів групи між собою до лікування не відрізнялися.

За даними досліджень показників функціональної активності моноцитів у периферичній крові хворих на нейроінфекції в досліджуваних групах до лікування визначено незначне підвищення ФІ (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $42,70 \pm 0,49$  до  $43,20 \pm 0,69$  %) при зниженні ФЧ (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $3,20 \pm 0,09$  до  $3,30 \pm 0,21$  у.о.), показник ФР був нижче референтних значень (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від  $15,30 \pm 0,49$  до  $18,30 \pm 0,72$  у.о.). Середні показники СП і СТ моноцитів у пацієнтів всіх груп знаходилися в межах фізіологічної норми, при цьому значення середнього показника СП в групах було в межах від  $9,20 \pm 0,21$  до  $9,40 \pm 0,08$  % та СТ - від  $24,50 \pm 0,66$  до  $25,20 \pm 1,27$  %.

При порівнянні середніх показників функціональної активності моноцитів у хворих досліджуваних груп до лікування визначено статистично достовірну різницю значень ФР між ГД 2, 3, 4 і 5 та ГД 3, 4 і 1. Але, взагалі групи були зіставними.

Аналіз середніх показників аутоімунних антитіл до синовіальної оболонки суглобів, печінки, нирок, міокарду, щитоподібної залози, загального білку мієліну у хворих досліджуваних груп свідчив, що має місце розвиток аутоімунних реакцій. Найбільші показники у хворих на нейроінфекції визначені до синовіальної оболонки суглобів (значення середнього показника знаходилося в межах від  $20,50 \pm 6,87$  до  $22,52 \pm 9,36$  у.о.) та ЗБМ (значення середнього показника знаходилося в межах від  $30,00 \pm 10,00$  до  $30,50 \pm 10,78$  у.о.) За середніми показниками рівнів аутоімунних антитіл до лікування групи дослідження і порівняння статистично достовірно не відрізнялися між собою.

За даними досліджень рівня ЦК у периферичній крові хворих досліджуваних груп визначено підвищення середнього показника. При цьому групи дослідження і порівняння до лікування статистично достовірно не відрізнялися.



За основними клінічними та лабораторними показниками до лікування, групи дослідження і порівняння не відрізнялися.

У групах дослідження використовували опромінення фотонами світла за різними технологіями в комплексі з базисним лікуванням. Тривалість курсу опромінення з 6-8 процедур складала 21 день. У хворих групи порівняння використовували тільки базисну терапію, яка включала етіотропні препарати, 25 % розчин магнію сульфату, глюкокортекоїди, дезінтоксикаційні засоби (5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин NaCl, розчин Рінгера, реосорбілакт та інші), спазмолітики, нестероїдні протизапальні, решта препарати - за показами. Тривалість базисної терапії в усіх групах складала 21 день.

Критеріями ефективності використання фотонних технологій у лікуванні хворих на нейроінфекції вірусної етіології з затяжним і хронічним перебігом були: скорочення термінів регресу клінічних і неврологічних синдромів, підвищення вмісту Т- і В-лімфоцитів, підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, зниження рівнів аутоімунних антитіл і ЦИК.

Використовували: «Комплекс лазерний медико-біологічний», виробництва ТОВ «Біофізика-Україна» (ТУ У 33,1-34413533-001.2008; свідоцтво про державну реєстрацію № 8445/2008, від 24.12.2008), розроблений на базі унікального фемтосекундного лазера з перестроюваною довжиною хвилі опромінення (спектральний діапазон дії: 350-450 нм; щільність потужності опромінення 5–20 мВт/см<sup>2</sup>); лазер «Ліка-терапевт» (спектральний діапазон дії: 405 нм, 635 нм; щільність потужності опромінення 20–40 мВт/см<sup>2</sup>).

Методика проведення екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм та 635 нм була наступною: венозну кров хворих опромінювали в магістралі системи ПК 21-02 (ТУ 64-0716-20-91) для переливання крові, кровозамінників та інфузійних розчинів інтенсивністю 25 мВт/см<sup>2</sup> при заборі крові в стерильний контейнер та при реінфузії (об'єм крові 300 мл). Методика проведення екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у

фемтосекундному режимі: венозну кров хворих групи дослідження опромінювали в магістралі системи ПК 21-02 (ТУ 64-0716-20-91) для переливання крові, кровозамінників та інфузійних розчинів інтенсивністю 20 мВт/см<sup>2</sup> при заборі крові в стерильний контейнер та при реінфузії (об'єм крові 300 мл). Таким чином, загальна тривалість процедури екстракорпорального опромінення крові фотонами світла складала 55 хвилин.

Опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі проводили через *Incisura jugularis* за грудиною, під кутом 130–150°, потужністю 15 мВт, впродовж 15 хвилин.

Отримані у процесі дослідження клінічні та лабораторні показники були оброблені методом математичної статистики за допомогою комп'ютерних програм: Excel та пакету SPSS-17. Застосовано параметричні та непараметричні методи (аналіз за критеріями Уїлкоксона, Краскела-Уоліса, Манна-Уїтні). При дослідженні динаміки клініко-лабораторних даних також визначали відсоток змін середніх показників. Статистично значимими вважали дані з рівнем достовірності  $p < 0,05$ .

Терапевтичну ефективність дії фотонів світла за технологіями: екстракорпоральне опромінення крові довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі; екстракорпоральне опромінення крові довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі; екстракорпоральне опромінення крові перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі – проводили шляхом вивчення динаміки і порівняння змін клініко-лабораторних показників до, у процесі та після лікування у пацієнтів чотирьох груп дослідження і групи порівняння з визначенням достовірності отриманих даних.

З метою вивчення ефективності зазначених технологій на регрес клініко-неврологічних синдромів у хворих на нейроінфекції, проведено порівняння тривалості клінічних і неврологічних синдромів у пацієнтів досліджуваних

груп, шляхом оцінки симптомів і підрахунку кількості днів до та у процесі лікування.

Зменшення тривалості гемодинамічних порушень виявлено у хворих перших трьох груп дослідження, але достовірність скорочення даного показника в 1,2 рази встановлено тільки у хворих, які отримували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі в комплексному лікуванні порівнян з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію ( $7,8 \pm 0,2$  і  $9,7 \pm 0,3$  відповідно).

Аналізуючи терміни тривалості проявів дисфункції шлунково-кишкового тракту, достовірності скорочень симптомів, у хворих усіх груп дослідження при зіставленні з пацієнтами групи порівняння, виявлено не було.

Достовірне зменшення термінів тривалості гепатомегалії визначено у хворих груп дослідження 1, 2, 4 порівняно з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію. При цьому була різниця в інтенсивності скорочення. Так, при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) ( $13,8 \pm 0,5$  і  $18,6 \pm 1,0$  відповідно) та опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) ( $13,1 \pm 0,4$  і  $18,6 \pm 1,0$  відповідно) тривалість проявів була меншою в 1,4 рази порівняно з базисною терапією (ГП), а при використанні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,2 рази ( $15,7 \pm 0,8$  і  $18,6 \pm 1,0$  відповідно).

Аналізуючи терміни тривалості спленомегалії, визначено достовірне зменшення проявів у хворих груп дослідження 1, 3, 4 по відношенню до пацієнтів, які отримували тільки базисне лікування, а також виявлено різницю в інтенсивності скорочення. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) тривалість проявів була меншою в 1,5 рази ( $7,8 \pm 0,2$  і  $11,4 \pm 0,6$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі

(ГД 3) - в 1,2 рази ( $9,8 \pm 0,2$  і  $11,4 \pm 0,6$  відповідно); опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,3 ( $8,8 \pm 0,2$  і  $11,4 \pm 0,6$  відповідно).

Зменшення термінів тривалості лімфаденопатії визначено теж у хворих груп дослідження 1, 3, 4 по відношенню до пацієнтів, які отримували тільки базисне лікування ( $p < 0,05$ ). Так, при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) тривалість проявів була меншою в 1,3 рази ( $14,8 \pm 0,7$  і  $18,6 \pm 1,4$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові (ГД 3) ( $14,7 \pm 0,3$  і  $18,6 \pm 1,4$  відповідно) та опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундних режимах (ГД 4) - в 1,2 рази ( $15,2 \pm 0,3$  і  $18,6 \pm 1,4$  відповідно).

Достовірне зменшення термінів тривалості лихоманки визначено у хворих груп дослідження 1, 2, 4 порівняно з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію. При цьому була різниця в інтенсивності скорочення. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм (ГД 1) ( $9,1 \pm 0,9$  і  $13,1 \pm 0,7$ , відповідно) та довжиною хвилі 635 нм у неперервних режимах (ГД 2) тривалість проявів була меншою в 1,4 рази ( $9,5 \pm 0,8$  і  $13,1 \pm 0,7$  відповідно); опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,2 рази ( $10,7 \pm 0,3$  і  $13,1 \pm 0,7$  відповідно).

Достовірне зменшення тривалості астеничного синдрому виявлено у хворих усіх груп дослідження порівняно з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію, при цьому швидкість регресу проявів була різною. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм (ГД 1) ( $15,6 \pm 0,9$  і  $22,3 \pm 1,1$  відповідно) та довжиною хвилі 635 нм у неперервних режимах (ГД 2) ( $16,1 \pm 0,9$  і  $22,3 \pm 1,1$  відповідно) тривалість проявів була меншою в 1,4 рази; екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,6 рази ( $13,7 \pm 0,8$  і  $22,3 \pm 1,1$

відповідно); опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,8 разів ( $12,2 \pm 0,8$  і  $22,3 \pm 1,1$  відповідно).

За результатами аналізу термінів ураження черепних нервів також встановлено достовірний більш швидкий регрес проявів у хворих усіх груп дослідження порівняно з пацієнтами, які отримували тільки базисне лікування. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) тривалість проявів була меншою в 1,3 рази ( $17,7 \pm 1,3$  і  $22,9 \pm 1,0$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,2 рази ( $18,7 \pm 0,3$  і  $22,9 \pm 1,0$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,4 рази ( $16,4 \pm 1,1$  і  $22,9 \pm 1,0$  відповідно); опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,5 рази ( $15,4 \pm 1,1$  і  $22,9 \pm 1,0$  відповідно).

Достовірне зменшення тривалості порушень чутливості виявлено у хворих усіх груп дослідження, але швидкість скорочення проявів була різною. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) тривалість проявів була меншою в 1,4 рази порівняно з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію (ГП) ( $11,9 \pm 0,6$  і  $16,9 \pm 1,1$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,5 рази ( $11,3 \pm 0,6$  і  $16,9 \pm 1,1$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,4 рази ( $12,3 \pm 0,2$  проти  $16,9 \pm 1,1$  відповідно); опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,3 рази ( $13,1 \pm 0,9$  і  $16,9 \pm 1,1$  відповідно).

При аналізі термінів тривалості моторних порушень визначено достовірне зменшення проявів теж у хворих усіх груп дослідження порівняно з пацієнтами, які отримували тільки базисне лікування. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) тривалість проявів була меншою в 1,3 рази ( $12,9 \pm 1,1$  і  $17,1 \pm 1,4$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,2 рази ( $14,1 \pm 0,9$  і  $17,1 \pm 1,4$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,4 рази ( $11,9 \pm 1,1$  і  $17,1 \pm 1,4$  відповідно); опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,3 рази ( $13,3 \pm 1,1$  і  $17,1 \pm 1,4$  відповідно).

У процесі аналізу термінів тривалості координаторних порушень встановлено достовірне скорочення проявів у хворих груп дослідження 1, 2, 3 порівняно з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію, і в тривалості проявів статико-локомоторної атаксії, і в тривалості симптомів динамічної атаксії.

Що стосується статико-локомоторної атаксії - при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) ( $12,5 \pm 0,5$  і  $15,9 \pm 1,1$  відповідно) та перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) ( $12,0 \pm 0,4$  і  $15,9 \pm 1,1$  відповідно) тривалість проявів була меншою в 1,3 рази; екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,2 рази ( $13,1 \pm 0,7$  і  $15,9 \pm 1,1$  відповідно).

Щодо динамічної атаксії - при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) тривалість проявів була меншою в 1,2 рази ( $10,3 \pm 0,7$  і  $12,7 \pm 0,3$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові

фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) ( $9,4 \pm 0,7$  і  $12,7 \pm 0,3$  відповідно) та перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) ( $11,1 \pm 0,9$  і  $12,7 \pm 0,3$  відповідно) - в 1,4 рази.

Достовірне зменшення тривалості когнітивних порушень виявлено у хворих ГД 1 і ГД 3 порівняно з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) тривалість проявів була меншою в 1,4 рази ( $9,9 \pm 0,6$  і  $13,8 \pm 0,2$  відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,2 рази ( $11,7 \pm 0,3$  і  $13,8 \pm 0,2$  відповідно).

Достовірне скорочення тривалості розладів ВНС в 1,5 рази виявлено тільки у хворих, які отримували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) в комплексному лікуванні при співставленні з тривалістю у пацієнтів групи порівняння ( $10,9 \pm 0,7$  і  $15,9 \pm 1,7$  відповідно).

Таким чином, використання фотонних технологій в комплексному лікуванні хворих на нейроінфекції приводить до скорочення тривалості проявів клінічних і неврологічних синдромів порівняно з базисною терапією. При цьому виявлено, що ефективність їх неоднакова, є різниця у впливі на окремі синдроми і в інтенсивності дії.

Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі забезпечує достовірне скорочення термінів гемодинамічних порушень у 1,2 рази, гепатомегалії - в 1,4 рази, спленомегалії - в 1,5 рази, лімфаденопатії - в 1,3 рази, лихоманки - 1,4 рази, астеничного синдрому - в 1,4 рази, уражень ЧН - у 1,3 рази, порушень чутливості - в 1,4 рази, моторних порушень - у 1,3 рази, координаторних порушень: статико-локомоторної атаксії - в 1,3 рази і динамічної атаксії - в 1,2 рази, когнітивних порушень - у 1,4 рази, розладів ВНС - у 1,5 рази.

Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі забезпечує скорочення термінів тривалості тільки гепатомегалії в 1,2 рази та лихоманки - в 1,4 рази, астеничного синдрому - в 1,4 рази, уражень ЧН - у 1,2 рази, порушень чутливості - в 1,5 рази, моторних порушень - у 1,2 рази, координаторних порушень: статико-локомоторної атаксії - в 1,2 рази і динамічної атаксії - в 1,4 рази. Не впливає на тривалість когнітивних порушень, розладів ВНС порівняно з базисною терапією.

Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі приводить до скорочення термінів тільки спленомегалії в 1,2 рази та лимфаденопатії - в 1,2 рази, астеничного синдрому - в 1,6 разів, уражень ЧН - у 1,4 рази, порушень чутливості - в 1,4 рази, моторних порушень - у 1,4 рази, координаторних порушень: статико-локомоторної атаксії - в 1,3 рази і динамічної атаксії - в 1,4 рази, когнітивних порушень - у 1,2 рази. Не впливає на тривалість розладів ВНС порівняно з базисним лікуванням.

Опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі веде до скорочення термінів гепатомегалії - в 1,4 рази, спленомегалії - в 1,3 рази, лимфаденопатії - в 1,2 рази, лихоманки - в 1,2 рази, астеничного синдрому - в 1,8 разів, уражень ЧН - у 1,5 рази, порушень чутливості - в 1,3 рази, моторних порушень - у 1,3 рази. Не впливає на тривалість координаторних порушень, когнітивних порушень, розладів ВНС порівняно з базисною терапією.

Достовірної ефективності фотонних технологій в лікуванні дисфункції шлунково-кишкового тракту порівняно з базисною терапією не встановлено.

З метою вивчення безпечності дії фотонів світла за даною технологією на загальноклінічні та біохімічні показники крові у хворих на нейроінфекції, проведено порівняння змін показників гемограми, таких, як лейкоцити, еритроцити, тромбоцити, та біохімічного дослідження крові, таких, як, АЛТ,



АСТ, сечовина, креатинін, у пацієнтів досліджуваних груп перед початком лікування та через добу.

Встановлено, що фотони світла за зазначеними технологіями не спричинили критичних змін клініко-біохімічних показників периферичної крові хворих. Достовірних закономірних змін в основних показниках гемограми та у функціонуванні життєво важливих органів, таких, як печінка, нирки, у хворих на нейроінфекції при використанні фотонів світла за даними технологіями, порівняно з базисною терапією, не виявлено.

Для визначення терапевтичної ефективності фотонних технологій у комплексній терапії хворих на нейроінфекції також проведено порівняння змін середніх показників основних субпопуляцій лімфоцитів, гуморального імунітету, функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, аутоімунних антитіл, ЦК, у пацієнтів досліджуваних груп до та на 28 добу лікування з визначенням достовірності отриманих даних.

На підставі порівняння змін абсолютних середніх показників основних субпопуляцій лімфоцитів на 28 добу лікування у пацієнтів усіх груп дослідження визначено достовірне збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) порівняно з хворими, які отримували тільки базисну терапію. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник збільшувався на 28,8 % (31,2 % і 0,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 16,5 % (16,9 % і 0,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 6,3 %, (6,7 % і 0,4 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 25,4 % (25,8 % і 0,4 % відповідно).

Достовірне збільшення абсолютних середніх показників Т-хелперів (CD3+CD4+) на 28 добу лікування виявлено у хворих усіх груп. При цьому

достовірність виявлених змін встановлено тільки у пацієнтів груп дослідження 1, 2, 4 при зіставленні з хворими, які отримували тільки базисну терапію. Так, при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник збільшувався на 13,6 % (32,3 % і 18,7 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 6,8 % (25,5 % і 18,7 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 10,0 % (28,7 % і 18,7 % відповідно). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) цей показник фактично не підвищувався (18,8 % і 18,7 % відповідно).

Аналізуючи зміни абсолютних середніх показників Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+), отримали аналогічні дані. Достовірне збільшення цього показника після проведеного лікування виявлено у хворих усіх груп, але достовірність змін при співставленні з групою порівняння встановлено тільки у хворих груп дослідження 1, 2, 4. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник збільшувався на 12,3 % (22,5 % і 10,2 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 11,0 % (21,2 % і 10,2% відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 13,1 % (23,3 % і 10,2 % відповідно). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) показник фактично не збільшувався порівняно з базисним лікуванням (14,3 % і 10,2 % відповідно).

Достовірне збільшення абсолютних середніх показників NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) на 28 добу лікування виявлено у хворих усіх груп. При цьому встановлено достовірність змін даного показника у пацієнтів усіх груп дослідження при зіставленні з хворими групи порівняння. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) показник збільшувався на 33,5 % (51,8 % і 18,3 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 29,1 % (47,4 % і 18,3 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 16,2 % (34,5 % і 18,3 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 33,4 % (51,7 % і 18,3 % відповідно).

При аналізі змін абсолютних середніх показників В-лімфоцитів (CD3-CD19+) виявлено, що достовірне збільшення цього показника на 28 добу лікування було у хворих усіх груп, але достовірність змін при зіставленні з групою порівняння встановлено тільки у хворих груп дослідження 1 і 4. Так, при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник збільшувався на 11,9 % (38,2 % і 26,3 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 20,2 % (46,5 % і 26,3 % відповідно). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) та перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) показник фактично не збільшувався (27,8 % та 26,6 % і 26,3 %, відповідно).

За результатами динаміки середніх показників гуморального імунітету, таких, як: IgG, IgM, IgA, у пацієнтів порівнюваних груп статистично значущих змін не визначено.

На підставі порівняння змін середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів на 28 добу лікування у пацієнтів досліджуваних груп встановлено достовірне збільшення ФІ при зіставленні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник збільшувався на 6,5 % (17,6 % і 11,1 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 5,1 % (16,2 % і 11,1 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 10,2 % (21,3 % і 11,1 % відповідно); при використанні в лікуванні опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 10,1 % (21,2 % і 11,1 % відповідно).

Аналіз змін середніх показників ФЧ нейтрофілів свідчив, що достовірне збільшення цього показника на 28 добу лікування виявлено у хворих усіх груп. При цьому достовірність змін визначено тільки у хворих груп дослідження 1 і 2 при зіставленні з пацієнтами групи порівняння. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник збільшувався на 7,0 % (12,1 % і 5,1 % відповідно) та екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 22,2 % (27,3 % і 5,1 % відповідно). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) цей показник збільшувався на 4,9 % (10,0 % і 5,1 % відповідно), але достовірності різниці не встановлено; при використанні в лікуванні опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) даний показник фактично не збільшувався

(5,5 % і 5,1 % відповідно) порівняно з хворими, які отримували тільки базисне лікування.

На 28 добу лікування виявлено достовірне збільшення середніх показників СП нейтрофільних гранулоцитів у хворих усіх груп а також по відношенню до хворих, які отримували тільки базисну терапію. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник збільшувався на 8,6 % (19,0 % і 10,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 8,6 % (19,0 % і 10,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 22,1 % (32,5 % і 10,4 % відповідно); при використанні в лікуванні опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 12,8 % (23,2 % і 10,4 % відповідно).

Аналогічна картина спостерігалася при аналізі змін середніх показників СТ нейтрофілів. На 28 добу лікування у хворих усіх груп виявлено достовірне збільшення цього показника, а також по відношенню до хворих, які отримували тільки базисну терапію. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник збільшувався на 12,1 % (17,5 % і 5,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 12,1 % (17,5 % і 5,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 18,0 % (23,4 % і 5,4 % відповідно); при використанні в лікуванні опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 11,4 % (16,8 % і 5,4 % відповідно).

Аналіз змін середніх показників ФР нейтрофілів свідчить, що їх достовірне збільшення після проведеного лікування виявлено у хворих усіх груп, але по відношенню до пацієнтів групи порівняння достовірність змін визначена лише у хворих ГД 1. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) показник збільшувався на 36,5 % (95,6 % і 59,1 % відповідно). Достовірності змін не визначено при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2), при цьому показник був на 44,1 % меншим, ніж у хворих групи порівняння (15,0 % і 59,1 % відповідно); при використанні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3), при цьому показник фактично не збільшувався (0,9 % і 59,1 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4), при цьому збільшення показника було фактично однаково з групою порівняння (60,9 % і 59,1 % відповідно).

За результатами порівняння змін середніх показників функціональної активності моноцитів на 28 добу лікування встановлено підвищення фагоцитарного індексу у хворих всіх груп дослідження ( $p < 0,05$ ). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник збільшувався на 5,4 % при зіставленні з групою порівняння (15,3 % і 4,9 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 5,4 % (15,3 % і 4,9 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 11,7 % (16,6 % і 4,9 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 11,7 % (16,6 % і 4,9% відповідно).

Втім, при аналізі змін середніх показників ФЧ моноцитів отримано цікавий результат: фотони світла не впливали на цей показник. І навпаки, базисне лікування давало достовірне зменшення його на 2,6 %,  $p < 0,05$ .

Аналіз змін середніх показників СП моноцитів показав достовірне збільшення на 28 добу лікування у хворих усіх груп. При цьому встановлено достовірність змін у пацієнтів усіх груп дослідження при зіставленні з хворими групи порівняння. Так, при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) показник збільшувався на 20,5 % (28,0 % і 7,5 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 20,5 % (28,0 % і 7,5 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 25,5 % (33,0 % і 7,5 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 17,5 % (25,0 % і 7,5 % відповідно).

Аналогічну картину побачено і при аналізі змін середніх показників СТ моноцитів. І також встановлено достовірність змін у пацієнтів усіх груп дослідження при зіставленні з хворими групи порівняння. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник збільшувався на 15,1 % (19,5 % і 4,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 15,1 % (19,5 % і 4,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 17,2 % (21,6 % і 4,4 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 14,6 % (19,0 % і 4,4 % відповідно).

Аналіз змін показників ФР моноцитів показав, що достовірне збільшення цього показника після проведеного лікування виявлено у хворих усіх груп, але достовірність змін по відношенню до пацієнтів групи порівняння встановлено тільки у хворих груп дослідження 1 та 4. Так, при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник збільшувався на 35,0 % (56,9 % і 21,9 % відповідно) та опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 92,3 % (114,2 % і 21,9 % відповідно). У хворих ГД 2 даний показник був меншим на 7,5 %, ніж у пацієнтів групи порівняння (14,4 % і 21,9 % відповідно), а ГД 3 - показник фактично не збільшувався (1,3 % і 21,9 % відповідно).

За результатами порівняння змін середніх показників аутоімунних антитіл на 28 добу лікування встановлено достовірне зниження на 14,6 % їх рівня до синовіальної оболонки суглобів тільки в групі хворих, які отримували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) при зіставленні з групою пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію (39,0 % і 24,4 % відповідно). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) (24,4 % і 24,4 % відповідно) та екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) (24,4 % і 24,4 % відповідно) даний показник був однаковим з групою порівняння. При використанні в лікуванні опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) зменшення цього показника було незначним по відношенню до групи порівняння (31,1 % і 24,4 % відповідно).

Аналізуючи зміни середніх показників аутоантитіл до тканини щитоподібної залози, виявили достовірне зменшення на 28 добу лікування у



хворих усіх груп, але достовірності змін в досліджуваних групах пацієнтів при зіставленні з групою порівняння не визначено.

Достовірне зменшення рівнів середніх показників аутоантитіл до тканини міокарду на 28 добу лікування виявлено у хворих груп дослідження 1, 2, 4 і групи порівняння, але достовірність змін при зіставленні з групою порівняння встановлено тільки в групах дослідження 1 та 4. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник зменшувався на 28,6 % (76,2 % і 47,6 % відповідно) та опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 28,5 % (76,1 % і 47,6 % відповідно). У хворих ГД 2 зменшення цього показника було меншим, ніж у групі порівняння на 19,0 % (28,6 % і 47,6 % відповідно). А при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) взагалі не визначено достовірних змін даного показника на 28 добу лікування.

Аналізуючи динаміку показників аутоантитіл до тканини печінки, виявили достовірне зменшення на 28 добу лікування у хворих усіх груп, але достовірності змін у групах дослідження по відношенню до групи порівняння не визначено.

Достовірне зменшення рівнів середніх показників аутоантитіл до тканини нирок на 28 добу лікування виявлено у хворих груп дослідження 1, 2, 4 і групи порівняння. При цьому достовірність змін при зіставленні з групою порівняння встановлено тільки у пацієнтів груп дослідження 1 та 4. Так, при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник зменшувався на 23,8 % (76,2 % і 52,4 % відповідно) та опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 23,7 % (76,1 % і 52,4 % відповідно). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами

світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) зменшення цього показника було меншим, ніж у хворих групи порівняння на 22,7 % (29,7 % і 52,4 % відповідно), а екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) взагалі не визначено достовірність змін на 28 добу лікування.

А от при аналізі динаміки середніх показників аутоантитіл до загального білку мієліну виявлено достовірне зменшення на 28 добу лікування у хворих усіх груп, також встановлено достовірність змін у хворих усіх груп дослідження при зіставленні з пацієнтами групи порівняння. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник зменшувався на 32,8 % (49,2 % і 16,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 16,4 % (32,8 % і 16,4 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 15,3 % (31,7 % і 16,4 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 32,8 % (49,2 % і 16,4 % відповідно).

Достовірне зменшення рівнів ЦК на 28 добу лікування виявлено у хворих усіх груп. При цьому також встановлено достовірність змін у хворих усіх груп дослідження при зіставленні з пацієнтами групи порівняння. Так, при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) даний показник зменшувався на 26,8 % (35,8 % і 9,0 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 18,9 % (27,9 % і 9,0 % відповідно); екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 21,0 % (30,0 % і 9,0 % відповідно); опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною

хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 30,6 % (39,6 % і 9,0 % відповідно).

Таким чином, використання зазначених фотонних технологій в комплексному лікуванні хворих на нейроінфекції приводить до збільшення вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів, підвищенню функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, зниженню рівнів аутоімунних реакцій та циркулюючих імунних комплексів порівняно з базисною терапією. При цьому виявлено, що ефективність їх не однакова, є різниця у впливі на окремі показники і в інтенсивності дії.

Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі забезпечує достовірне збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) на 28,8 %, Т-хелперів (CD3+CD4+) - на 13,6 %, Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) - на 12,3 %, НК-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - на 33,5 %, В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - на 11,9 %; підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів: ФІ - на 6,5 %, ФЧ - на 7,0 %, спонтанного НСТ-тесту - на 8,6 %, стимульованого НСТ-тесту - на 12,1 %, ФР - на 36,5 %; підвищення функціональної активності моноцитів: ФІ - на 5,4 %, спонтанного НСТ-тесту - на 20,5 %, стимульованого НСТ-тесту - на 15,1 %, ФР - на 35,0 %; зменшення рівнів аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів на 14,6 %, до тканин міокарду - на 28,6 %, нирок - на 23,8 %, до ЗБМ - на 32,8 % та ЦК - на 26,8 %, ніж базисна терапія.

Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі забезпечує достовірне збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) - на 16,5 %, Т-хелперів (CD3+CD4+) - на 6,8 %, Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) - на 11,0 %, НК-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - на 29,1 %; підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів: ФІ - на 5,1 %, ФЧ - на 22,2 %, спонтанного НСТ-тесту - на 8,6 %, стимульованого НСТ-тесту - на 12,1 %; підвищення функціональної активності моноцитів: ФІ на 5,4 %, спонтанного НСТ-тесту - на 20,5 %, стимульованого НСТ-тесту - на 15,1 %; зменшення аутоантитіл до ЗБМ

- на 16,4 % та ЦІК - на 18,9 % ніж базисне лікування. Фотони світла за даною технологією достовірно не впливають на вміст В-лімфоцитів (CD3-CD19+), на ФР фагоцитів, на рівні аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів, тканин щитоподібної залози, міокарду, печінки, нирок.

Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі забезпечує до достовірного збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) на 6,3 % та НК-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - на 16,2 %; підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів: ФІ на 10,2 %, спонтанного НСТ-тесту - на 22,1 %, стимульованого НСТ-тесту - на 18,0 %; підвищення функціональної активності моноцитів: ФІ на 11,7 %, спонтанного НСТ-тесту - на 25,5 %, стимульованого НСТ-тесту - на 17,2 %; зменшення рівнів аутоантитіл до ЗБМ - на 15,3 % та ЦІК - на 21,0 % ніж базисне лікування. Фотони світла за даною технологією достовірно не впливають на вміст Т-хелперів (CD3+CD4+), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+), В-лімфоцитів (CD3-CD19+), ФР фагоцитів, на рівні аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів, тканин щитоподібної залози, міокарду, печінки, нирок.

Опромінення зони проєкції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі забезпечує достовірно збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) на 25,4 %, Т-хелперів (CD3+CD4+) - на 10,0 %, Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) - на 13,1 %, НК-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) - на 33,4 %, В-лімфоцитів (CD3-CD19+) - на 20,2 %; підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів: ФІ на 10,1 %, спонтанного НСТ-тесту - на 22,8 %, стимульованого НСТ-тесту - на 11,4 %; підвищення функціональної активності моноцитів: ФІ на 11,7 %, спонтанного НСТ-тесту - на 17,5 %, стимульованого НСТ-тесту - на 14,6 %, ФР - на 92,3 %; зменшення рівнів аутоантитіл до тканин міокарду - на 28,5 %, нирок - на 23,7 %, до ЗБМ - на 32,8 % та ЦІК - на 30,6 %, ніж базисна терапія. Фотони світла за даною технологією достовірно не впливають на показники ФЧ, ФР нейтрофільних гранулоцитів, на рівні

аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів, тканин щитоподібної залози, печінки.

Підсумовуючи все наведене в даному розділі, можна зробити наступне узагальнення. Використання зазначених фотонних технологій ефективно в лікуванні інфекційних уражень нервової системи з затяжним і хронічним перебігом вірусної етіології.

Наведені дані про терапевтичну ефективність використання фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції обґрунтовують новий підхід в удосконаленні патогенетичної терапії. Пріоритетом розроблених фотонних технологій є можливість селективно впливати на патологічні прояви хвороби у кожного пацієнта та запобігати подальшому прогресуванню захворювання. Використання фотонних технологій значно розширює можливості патогенетичного лікування різноманітних форм нейроінфекцій.

## ВИСНОВКИ

У дисертації запропоновано нові підходи вирішення актуальної науково-медичної проблеми інфекційних хвороб, яка відкриває новий напрямок патогенетичного лікування хворих на нейроінфекції. На підставі проведених клініко-експериментальних досліджень терапевтичної ефективності впливу фотонів світла за різними технологіями на перебіг нейроінфекцій розроблено науково обґрунтовані фотонні технології лікування хворих, що дозволило вирішити актуальну наукову проблему удосконалення патогенетичної терапії інфекційних уражень нервової системи.

1. Фотони світла довжиною хвилі 635 нм в системі *in vitro* стимулюють поглинальну здатність і метаболічну активність фагоцитів периферичної крові донорів у 1,1-1,4 рази; підвищують функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на герпесвірусні інфекції в 1,2-1,3 рази.

2. У системі *in vitro* на моделі перещеплювальних клітин MDCK та вірусу грипу А(Н3N2) (штам А/Texas/50/2012) встановлено, що досліджені режими застосування фотонів світла (довжина хвилі 370, 405, 532 і 635 нм у неперервному та імпульсному режимах, експозиції 5-20 хвилин і потужності 5-50 мВт/см<sup>2</sup>) не впливають на цілісність моношару, життєздатність клітин та цитопатогенну дію вірусу.

3. В експериментальних дослідженнях доведено безпечність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі на підставі відсутності суттєвих закономірних змін у функціонуванні органів і систем у білих щурів після введення аутогенної або аллогенної опроміненої крові.

4. Розроблено інноваційні технології лікування хворих на нейроінфекції з використанням опромінення фотонами світла:

- екстракорпорального контуру крові довжиною хвилі 405 нм, 635 нм у неперервних режимах та перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі;

- зони проекції тімуса в фемтосекундному режимі довжиною хвилі 350-450 нм.

5. Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі зменшує тривалість клінічних і неврологічних синдромів в 1,2-1,5 рази; збільшує функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів на 12,1-36,5 % і моноцитів на 10,4-35,0 %; підвищує вміст основних субпопуляцій лімфоцитів на 11,9-33,5 %; зменшує рівні аутоімунних антитіл на 14,6-32,8 %, ЦІК на 26,8 % в порівнянні з базисною терапією ( $p < 0,05$ ).

6. Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі зменшує тривалість гепатомегалії і лихоманки в 1,2-1,4 рази; астеничного синдрому, уражень черепних нервів, чутливих і моторних порушень, статико-локомоторної і динамічної атаксії в 1,2-1,5 рази; збільшує функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів на 5,1-22,2 % і моноцитів на 10,4-20,5 %; підвищує вміст основних субпопуляцій Т-лімфоцитів на 6,8-28,7 %; знижує рівні аутоімунних антитіл до загального білку мієліну на 16,4 %, ЦІК на 18,9 % в порівнянні з базисним лікуванням ( $p < 0,05$ ).

7. Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі зменшує тривалість неврологічних синдромів в 1,2-1,6 рази; збільшує функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів на 11,2-22,1 % і моноцитів на 11,7-25,5 %; підвищує вміст Т- і НК-лімфоцитів на 6,3-16,2 %; знижує рівні аутоімунних антитіл до загального білку мієліну на 15,3 %, ЦІК на 21,0 % в порівнянні з базисною терапією ( $p < 0,05$ ).

8. Опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі зменшує тривалість

клінічних синдромів в 1,2-1,4 рази; астенічного синдрому, уражень черепних нервів, чутливих і моторних порушень в 1,3-1,8 разів; збільшує функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів на 11,2-22,1 % і моноцитів на 11,7-25,5 %; підвищує вміст основних субпопуляцій лімфоцитів на 10,0-25,4 %; зменшує рівні аутоімунних антитіл до загального білку мієліну на 32,8 %, ЦК на 30,6 % в порівнянні з базисним лікуванням ( $p < 0,05$ ).

9. Наведені клініко-експериментальні дані терапевтичної ефективності фотонних технологій довели суттєві селективні можливості впливу на патологічні прояви хвороби, що дозволяє значно підвищити ефективність патогенетичної терапії нейроінфекцій без призначення зайвих лікарських засобів.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексній терапії хворих на нейроінфекції рекомендовано використання опромінення екстракорпорального контуру крові фотонами світла, яке включає опромінення в магістралі системи ПК 21-02 для переливання крові, кровозамінників та інфузійних розчинів під час забору 300 мл венозної крові протягом 5-10 хвилин в стерильний контейнер і реінфузії зі швидкістю 10 мл в хвилину (патент України на корисну модель №110984 від 25.10.2016).

2. Для лікування хворих на нейроінфекції, у яких значно виражені клінічні та неврологічні синдроми, знижений вміст основних субпопуляцій лімфоцитів, зменшена функціональна активність фагоцитів, значно виражені аутоімунні реакції, в комплексній терапії рекомендований курс екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі, потужністю 25 мВт/см<sup>2</sup>, 2-3 рази на тиждень, всього 6-8 процедур, впродовж 21 доби (патент України на корисну модель №110985 від 25.10.2016).

3. У комплексній терапії хворих на нейроінфекції, в клінічній картині яких переважають неврологічні синдроми, рекомендовано використання курсу екстракорпорального опромінення крові фотонами світла в фемтосекундному режимі перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм, потужністю 20 мВт/см<sup>2</sup>, 2-3 рази на тиждень, всього 6-8 процедур, впродовж 21 доби.

4. Для лікування пацієнтів з нейроінфекціями, у яких незначна вираженість клініко-неврологічних синдромів та дисфункції імунної системи, в комплексній терапії рекомендований курс екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі, потужністю 25 мВт/см<sup>2</sup>, 2-3 рази на тиждень, всього 6-8 процедур, впродовж 21 доби (патент України на корисну модель №110986 від 25.10.2016).

5. Для лікування хворих, у тому числі у яких є протипоказання до використання опромінення крові, у яких виражені клінічні та неврологічні синдроми, знижений вміст основних субпопуляцій лімфоцитів, зменшена

функціональна активність фагоцитів, виражені аутоімунні реакції, в комплексній терапії рекомендований курс опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі через *Incisura jugularis* за грудину під кутом 130–150°, потужністю 15 мВт, протягом 15 хвилин 2-3 рази на тиждень, всього 6-8 процедур, впродовж 21 доби (інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, випуск 3 з проблеми «Інфекційні хвороби», №296-2011).

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Алексеев В.Н. Психоэмоциональные и вегетативные изменения – составляющие патологического процесса у больных с сосудистыми оптическими и глаукомными нейропатиями / В.Н. Алексеев, О.И. Лысенко // Клин. офтальмология. Глаукома. – 2014. – № 3. – С. 121–123.
2. Бабушкина Г.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. – М.: Медицина, 2012. – 96с.
3. Байбеков И.Н. Эритроциты в норме, патологии и при лазерных воздействиях / Байбеков И.Н. и соавт. // Тверь, 2008. – 255 с.
4. Байбеков И.М. Клиническая морфология миастении, фототерапия, плазмаферез в ее лечении / И.М. Байбеков, А.Х. Бутаев, Б.А. Саидханов.- Saarbrücken, Deutschland: Lambert Academic Publishing, 2015.- 248 p.
5. Байбеков И.М. Сканирующая электронная микроскопия элементов фильтра «Роса» аппарата Немофеніх и крови при мембранном плазмаферезе и лазерном облучении / И.М. Байбеков, А.Х. Бутаев, Б.А. Саидханов // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2013.- Т.XV, №2.- С.76-81.
6. Баландина И.А. Морфометрические характеристики миелиновых волокон седалищного нерва / И.А. Баландина, Т.Н. Желтикова, И.Г. Желтиков, В.И. Алиев // Фундаментальные исследования. – 2013. - №5. – С. 28-32.
7. Беликов А.В. Лазерные биомедицинские технологии: учебное пособие. Ч.2 / А.В. Беликов, А.В. Скрипник.– СПб.: СПбГУ ИТМО, 2009.– 100 с.
8. Бережная Н.М. Физиология Toll-подобных рецепторов регуляторов врожденного и приобретенного иммунитета / Н.М. Бережная, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. — 2015. — Том. 16, №. 1. —С. 165–168.
9. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. А.А. Покровского.-М.Медицина.-1969.-652с.
10. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний / А.О. Сырвая, Ф.С. Леонтьева, И.В. Новикова, С.В. Иванникова // Міжнародний медичний журнал. – 2012. – № 3. – С. 98–104.

11. Бисага Г.Н. Диагностика и дифференциальная диагностика демиелинизирующей оптической невропатии при рассеянном склерозе / Г.Н. Бисага, А.В. Коваленко, И.Ю. Коваленко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 9. – С. 10–22.
12. Борщов С.П. Порівняльне дослідження концентрації левофлоксацину в лікворі при внутрішньовенному та інтратекальному введенні у хворих на менінгоенцефаліт / С.П. Борщов, В.І. Матяш, І.П. Шлапак / Медицина неотложных состояний.- № 1 (64).- 2015.-С. 117-120.
13. Брехов Е.И., Буйлин В.А., Москвин С.В. Сочетанная КВЧ-лазерная терапия. – М., 2006. – 160 с.
14. Буйлин В.А. Низкоинтенсивные лазеры в терапии различных заболеваний / В.А. Буйлин, С.В. Москвин // Тверь: Издательство «Триада», 2005. – 176 с.
15. Булах І.Є. Програма та навчальний (тематичний) план підвищення кваліфікації для професорів, доцентів, асистентів первинного навчання ВМНЗ III-IV рівнів акредитації на кафедрі медичної інформатики та комп'ютерних технологій навчання / І.Є. Булах, О.С. Аліта, О.Г. Пузанова. – К.: НМУ, 2012. – 8 с.
16. Бутаев А.Х. Изменение формы эритроцитов при миастении и возможности лазерного облучения крови в ее коррекции // Лазерная медицина.- 2011.- Т.15, №4.- С.22-25.
17. Вейн А.М. Панические атаки / А.М. Вейн // Международный медицинский журнал. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 75-79.
18. Ветряная оспа у детей: особенности лечения / С.А. Крамарев, О.В. Выговская, В.В. Деев, и др. // Здоровье ребенка. – 2014. – № 6 (57). – С. 33–37.
19. Виговська О.В. Хроническая вирусная инфекция Эпштейна-Барр / О.В. Виговська // З турботою про дитину. – 2014. – № 1 (46). – С. 12–17.
20. Виговська О.В. Современные подходы к лечению хронической формы Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей / О.В. Виговська // З турботою про дитину. – 2014. – № 2 (47). – С. 38–41.

21. Виговська О. Герпесвірусні інфекції. Особливості перебігу, діагностика, лікування / О. Виговська, С. Крамарьов, О. Воронов // З турботою про дитину. – 2014. – № 3 (48). – С. 37–42.

22. Виговська О. Герпесвірусні інфекції. Особливості перебігу, діагностика, лікування (частина 2) / О. Виговська, С. Крамарьов, О. Воронов // З турботою про дитину. – 2014. – № 4 (49). – С. 3–8.

23. Виговська О.В. Інтерфероновий статус у дітей при гострій Епштейн-Барр вірусній інфекції / О.В. Виговська // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. пр. / За ред. В.Я. Білого; Міністерство оборони України, Військово-медичний департамент, Українська військово-медична академія. – К. : СПД ФО Коломіцин В. Ю., 2013. – Вип. 39. – С. 30–39.

24. Використання лазерних технологій при лікуванні хворих на хронічні вірусні інфекції: герпес вірусні інфекції, гепатит В, С, ВІЛ-інфекцію/СНІД. Методичні рекомендації / С.І. Доан, І.В. Фільчаков, В.І. Матяш, С.П. Ясеновий, О.Л. Панасюк, С.М. Антоняк, В.О. Каневський. – Київ, 2010. – 20с.

25. Виноград Н.О. и др. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник / под ред. В.П. Широбокова. – Вінниця: Нова книга, 2015. – 896 с.

26. Вирусные энцефалиты у детей в современных условиях / С.А. Крамарев, В.В. Евтушенко, А.А. Воронов и др. // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. пр. / за ред. В.Я. Білого; Міністерство оборони України, Військово-медичний департамент, Українська військово-медична академія. – К.: СПД ФО Коломіцин В.Ю., 2014. – Вип. 42, т. 2. – С. 180–187.

27. Власова И.Г. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нервные клетки в условиях нарастающей гипоксии / И.Г. Власова // Лазерная медицина. – 2000. – т. 4, № 3. – С. 24-29.

28. Влияние магния сульфата на состояние вегетативной нервной системы у больных менингоэнцефалитом / Н.В. Ралец, В.И. Матяш, А.Я. Главацкий // Curierul medical.-2013, № 3-4.- С. 103-106. (Молдова).

29. Волоха А.П. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром / А.П. Волоха, Л.І. Чернишова, О.А. Стинич // Перинатология и педиатрия. - 2013. - № 2. - С. 4751.
30. Воробьева Л.Н. Изучение влияния светодиодного и лазерного излучения на состояние микроциркуляции / Л.Н. Воробьева //Актуальные проблемы лазерной медицины: Сб. научн. тр./ Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001.-С. 19-32.
31. Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на біологічні об'єкти та чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів / В.В. Пантьо, В.І. Ніколайчук, В.І. Пантьо, А.В. Корунець // Фотобіологія і фотомедицина. – 2010. – № 1, 2. – С. 80-87.
32. Высоцкая Н.А. Ультраструктура невромы травмированного периферического нерва в условиях применения инновационных технологий / Н.А. Высоцкая, А.И. Климовская, А.В. Корсак, В.В. Лиходиевский, К.Г. Лопаткина, Л.М. Сокуренок, Ю.Б.Чайковский, А.В. Чернец // Вестник Ошского государственного университета - 2014. - №3 - С. 17-20.
33. Гейниц А.В. Внутривенное лазерное облучение крови / А.В. Гейниц, С.В. Москвин, А.А. Ачилов. – М., 2012. – 336 с.
34. Гейниц А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии. – М., 2010. – 400 с.
35. Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые медицинские технологии ВЛОК+УФОК и ВЛОК-405. – М., 2010. – 96 с.
36. Гейниц А.В., Москвин С.В. Обеспечение безопасности при работе с лазерными медицинскими и косметологическими аппаратами. – 2012. – 32 с.
37. Глотов Н.В. Биометрия / Н.В. Глотов, Л.А. Животовский, И.Н. Хромов; под ред. М.М. Тихомировой.– Л.: Издательство Ленинградского университета, 1982.– 264 с.
38. Грачева М.П. Определение бактерицидной силы альвеолярных макрофагов с помощью НСТ-теста // Журн. микробиол. – 1984. – N 2. – С.87-88.

39. Гуляра С.О. Застосування Біоптрон-пайлер-світла в медицині / С.О. Гуляра, А.Л. Косаковського // Київ: Вид-во ІФБ НАН України та КМАПО МОЗ України, 2006. – 152 с.
40. Дамулин И.В. Инфекционные заболевания нервной системы. По материалам Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. — 2004. — Vol. 75, Suppl. 1 // Неврологический журнал. — 2004. — Т. 9, № 5. — С. 54–62.
41. Дамулин И.В. Статолокомоторные нарушения у больных с полушарным инсультом / И.В. Дамулин, И.М. Сеченова // Клиническая геронтология. — 2007. — № 8. — С.42–49.
42. Дамулин И.В. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Клинико-нейропсихологическое и МРТ сопоставление / И.В. Дамулин, В.Г. Брызжахина, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. — 2004. — № 4. — С. 13–18.
43. Дамулин И. В. Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов / И.В. Дамулин // Consilium medicum. – 2015. – Т. 16. – №. 9. – С. 10-16
44. Джоган М.Ю. Клініко-лабораторна оцінка терапевтичної ефективності низько інтенсивного лазерного опромінення крові у хворих на гострий гепатит В / М.Ю. Джоган, В.Ю. Хиль // Галицький лікарський вісник. – 2005. - №1. – С.25-29.
45. Джоган М.Ю. Імуномодулюючий ефект низько інтенсивного лазерного випромінювання в комплексному лікуванні хворих на гострий гепатит В / М.ю. Джоган, В.Ю. Хиль, В.М. Тарусіна // Архів клінічної медицини. – 2004. – №2. – С.48-51.
46. Діагностика легких та помірних когнітивних порушень: Методичні рекомендації / Н.Ю. Бачинська, К.М. Полетаєва, О.В. Демченко та ін. – Київ, 2012.- 49с.
47. Дивоча В.А. Влияние поляризованного света на вирус гриппа в эксперименте / В.А. Дивоча // Естествознание. – 2002. - №1. – С.82 – 95.

48. Дидковский, Н.А. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 8—12.
49. Дитяча імунологія: підручник / За ред. проф. Л.І. Чернишової, А.П. Волохи. – Київ, ВСВ «Медицина», 2013. – 720 с.
50. Дическул М.Л. Ультразвуковая характеристика артериовенозной церебральной реактивности при дистоническом и застойно–гипоксическом вариантах венозной дисциркуляции: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия»; 14.03.03 «Патологическая физиология» /М.Л. Дическул. — Томск, 2014. — 43 с.
51. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / Під ред. О.В. Стефанова. - Київ, 2001.-527 с.
52. Дочиа А.А. Этапная комбинированная лазерная терапия в комплексной системе реабилитации больных с туннельными (мышечно-компрессионными) синдромами / А.А. Дочиа, А.Р. Евстигнеев, Н.С. Вернекина. – Москва-Калуга: Изд. «Ротор-ПРЕСС», 2005. – 71 с.
53. Дранник Г.Н. Введение в клиническую иммунологию / Г.Н. Дранник, А.Г. Дранник.- Киев: Поліграфія «Юстон», 2015.–200 с.
54. Дубинська Г.М. Визначення імунологічної ефективності специфічної профілактики грипу в осіб із поліморфізмом генів TLR-2, TLR-3, TLR-4 / Г.М. Дубинська, Н.О. Прийменко, О.М. Ізюмська, С.С. Руденко, О.В. Артемьєва // Актуальні проблеми сучасної медицини: ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т. 14, № 4(48). – С. 63-66.
55. Дуглас С.Д., Куи П.Г. Исследование фагоцитоза в клинической практике. – М.: Медицина. – 1983. – 109 с.
56. Дьяченко А.Г. Регуляторные клетки иммунной системы и их участие в воспалительных и аутоиммунных заболеваниях / А.Г. Дьяченко, П.А. Дьяченко // Клінічна імунол. Алергол. Інфектол. - 2013.-№ 4 (63).-С.20-25.
57. Егоров Е.А. Нейропротекция в офтальмологии / Е.А. Егоров // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 23. – С. 33–35.



58. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И.С. Евтушенко // Международный неврологический журнал. - 2013. - №3 (57). - С. 20-27.

59. Ефимова Е.Г. Влияние инфракрасного лазерного излучения низкой интенсивности на систему гемостаза (экспериментальное исследование) / Е.Г. Ефимова, А.А. Чейда, М.А. Каплан // Вопр. курортолог. - 2003. - № 4. - С. 36.

60. Жураковська Н.О. Комплексне лікування хворих на інфекційний мононуклеоз / Н.О. Жураковська // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, № 3 (43). – С. 130–133.

61. Завалишин И.А., Спирина Н.Н., Бойко А.Н. Хронические нейроинфекции. – М., 2011. – С. 235.

62. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. - К.: Вища школа, 1983. - С. 267.

63. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике // Трудный пациент. – 2005. - №5. – с. 37-42.

64. Захаров П.И. Профилактика обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с помощью низкоинтенсивной лазерной терапии / П.И. Захаров, С.В. Москвин, В.И. Палий // Лазерная медицина. – 2005. – Т.9, вып. 1. – С.47-49.

65. Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Consilium medicum. – 2015. – Т. 15. – №. 2. – С. 10-15.

66. Земсков А.М. Немедикаментозная иммунокоррекция / А.М. Земсков, В.М. Земсков, Ю.В. Сергеев и соавт. // М.: Национальная академия микологии, 2002. -264 с.

67. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. — 4-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 488 с.

68. Иванченко Л.П., Коздоба А.С., Москвин С.В. Лазерная терапия в урологии. – М., 2009. – 132 с.
69. Илларионов В.Е. Техника и методика процедур лазерной терапии: Справочник / Илларионов В.Е. М.: Центр, 2001. - 167с.
70. Иммунодефицитные болезни человека: пособие / Д.В. Мальцев, В.Е. Казмирчук, В.В. Царик, М.И. Ищенко, Д.В. Плахотная, В.В. Климчук; под ред. Мальцева Д.В., Казмирчук В.Е.; Ин-т иммунологии и аллергологии, Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца МОЗ Украины. – К. : Феникс, 2012. – 596 с.
71. Иммунные реакции на активацию латентной герпесвирусной инфекции / П.А. Дьяченко, А.А. Руденко, Л.В. Муравская [и др.] // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Київ 2015. – Вип. № 44. – Т. 2. – С. 112–118.
72. Инфекционные болезни / Под ред. О.А. Голубовской. – К. ВСВ «Медицина», 2014. – 783 с.
73. Исаков В.А., Сафронова М.М., Аспель Ю.В. Современная терапия герпесвирусных инфекций. Руководство для врачей // СПб. – М.: Медицина-Здоровье. – 2004. – 168 с.
74. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – 2-е изд., перераб. и доп.; под ред. В.А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
75. Исследование клинической эффективности комплексного лечения частичной атрофии зрительного нерва / Д.А. Поваляева, Е.Л. Сорокин, Л.П. Данилова [и др.] // Вестн. Тамбов. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. – 2014. – № 4. – С. 1196–1199.
76. Кадыков А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова. — М.: ГЭОТАРМедиа, 2006. — 224 с.
77. Кайдашев И.П. Цитокиновый сигнальный модуль при воспалительном ответе / И.П. Кайдашев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 3. – С. 26–32.

78. Казмирчук В.Е. Принципы интерпретации данных иммунограммы / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // Ліки України. — 2012. — № 9(165). — С.14—21.

79. Карндашев В.И. Экстракорпоральное облучение полного объема циркулирующей крови низко-энергетическим гелий-неоновым лазером / В.И. Карндашев, Е.Б. Петухов, И.А. Финько, Ю.А. Попов, С.И. Сличенко. Вестн. Росс. Акад. мед.наук. 1994; №4:51-54.

80. Картелишев А.В. Комбинированная низкоинтенсивная лазерная терапия в психиатрической практике / А.В. Картелишев, Н.С. Вернекина. – М.: ТОО «Фирма «Техника», 2000. – 122 с.

81. Киани Али. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексной терапии больных узловатым ангиитом / Али Киани, С.В. Москвин, О.Л. Иванов // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, выпуск. 4, - С. 9 -14.

82. Клинико-экспериментальные аспекты лечебного действия лазерного излучения / М.И Корпан, С. Магомедов, Н.И. Самосюк, А.Т. Брусков та др. //Лікарська справа. -2006.-№4.- С.52.

83. Клініко-нейрофізіологічна оцінка когнітивних функцій у хворих за хронічної ішемії головного мозку в період відновлення після хірургічного втручання / Л.Л. Чеботарьова, І.В. Степаненко, М.В. Глоба, О.С. Солонович, Л.М. Сулій // Укр. нейрохірург. журнал. — 2014. — № 1. — С. 10—15.

84. Клініко-нейропсихологічне співставлення когнітивного дефіциту із показниками системної та церебральної гемодинаміки при синдромі помірних когнітивних порушень / Г.В. Горева, Т.М.Слободін, Ю.І. Головченко, Т.І. Насонова, О.Ю. Гончар // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2015. - 24 (2).-С.241-248.

85. Клиническая нейрореаниматология: Руководство для врачей // А.А. Старченко; Под общ. ред. акад. РАМН, проф. В.А. Хилько — 2-е изд., доп.— М.: МЕДпресс-информ, 2004.— 944 с.

86. Коваленко А.В. Изменения зрительного анализатора при рассеянном склерозе: (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение):

учеб. пособие / А.В. Коваленко, Г.Н. Бисага, И.Ю. Коваленко. – СПб.: ВМедА, 2014. – 47 с.

87. Когнітивні розлади у віддаленому періоді черепно-мозкової травми як причина обмеження життєдіяльності потерпілих / В.М. Школьник, Г.Д. Фесенко, В.А. Голик та ін. // Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №2. — С.5-10.

88. Колпакова М.Э. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на электровозбудимые клетки: Дис. канд. мед. наук СПб.: Б.и., 2003. -130 с.

89. Копишинская С.В. Наследственная оптическая невропатия Лебера / С.В. Копишинская, С.Н. Светозарский, А.В. Густов // Соврем. технологии в медицине. – 2014. – № 2. – С. 148–152.

90. Корсак А.В. Иммуногистохимическая характеристика периферического отрезка травмированного седалищного нерва крысы после оперативного лечения с использованием высокочастотной электросварочной технологии / А.В. Корсак, Ю.Б. Чайковский, В.В. Лиходиевский, О.И. Кривошеева, А.В. Чернец // Наука и мир. - 2015. - №9 (25). Т. 1. - С. 105-108.

91. Корсак А.В. Морфологічна характеристика мікрооточення нейронів рухового центру травмованого сідничого нерву за умов впливу високочастотної-електрозварювальної технології / А.В. Корсак, Ю.Б. Чайковський, С.М. Чухрай та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2014. - №2. Т. 18. - С. 379-385.

92. Корсак А.В. Нейроглиальные взаимоотношения афферентного сегментарного центра травмированного седалищного нерва крысы в условиях применения высокочастотной электросварочной технологии и препарата Траумель С / А.В. Корсак, В.В. Лиходиевский, Л.М. Сокуренок // Символ науки. - 2015. - №8. - С. 260-263.

93. Корсак А.В. Регенерація травмованого периферійного нерва за умов впливу високочастотного електрохірургічного інструменту та фармакологічної корекції препаратом Траумель С / А.В. Корсак // Галицький лікарський вісник. - 2013. - №1 (20). Ч. 2. - 45-48.

94. Костюченко Л.В. Виявлення, верифікація та медичний супровід первинних комбінованих імунодефіцитів у дітей: автореф. дис. на здобуття наук.ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.10 / Лариса Василівна Костюченко; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця – К., 2012. – 40 с.
95. Кочетков А.В. Надартериальная матричная лазерная терапия больных дисциркуляторной энцефалопатией / А.В. Кочетков, С.В. Москвин, А.Г. Космынин // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, вып. 1. – С. 9-12.
96. Кочетков А.В. Лазерная терапия в неврологии / А.В. Кочетков, С.В. Москвин, А.Н. Карнеев. – М., 2012. – 360 с.
97. Кочетков А.В., Москвин С.В. Лазерно-вакуумный массаж в реабилитационной и спортивной медицине: Учебно-методическое пособие. – М., 2012. – 28 с.
98. Кочетков А.В., Москвин С.В. Лазерофорез в реабилитационной и спортивной медицине: Учебно-методическое пособие. – М., 2012. – 22 с.
99. Крамарев С.А. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей / С.А. Крамарев, О.В. Выговская // Актуальная инфектология. – 2013. – № 1 (1). – С. 73–78.
100. Крамарьов С.О. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей: імунний статус, підходи до лікування / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 1 (75). – С. 5–11.
101. Крамарьов С.О. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей: характеристика збудника, патогенез, імуногенез, стан імунітету / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська, Н.М. Тарадій // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 6–7 (65–66). – С. 5–11.
102. Крамарев С.А. Состояние апоптоза при острой Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська, Н.М. Тарадій // Здоровье ребенка. – 2013. – № 7 (50). – С. 151–156.
103. Крамарьов С.О. Лікування інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології у дітей із застосуванням рекомбінантного інтерферону

$\alpha$ -2b ректальной формы / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська // Современная педиатрия. – 2013. – № 2 (50). – С. 30–34.

104. Крамарьов С.О. Інновації в лікуванні інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології у дітей / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська, Н.М. Тарадій // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – 2015. – № 66. – С. 3.

105. Кривоустов С.П. Антибіотикорезистентність як глобальна проблема / С.П. Кривоустов // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. К., 2013. - Том 4. - N 1. -С.34-35.

106. Кузьмина И.Ю. Современные аспекты лазеротерапии / И.Ю. Кузьмина, Т.М. Краузе // Международный медицинский журнал. – 2006. –Т.12, №2 – С. 106-110.

107. Лазеропунктура в невропатологии / Г.Я. Анищенко, З.М. Полянская, И.Г. Даллакян и др. – М., 1991. – 21 с.

108. Леженко Г.О. Вегетативні дисфункції у дітей / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова // Дитячий лікар. – 2011. – № 4. – С. 20–32.

109. Леманн-Хорн Ф. Лечение заболеваний нервной системы / Ф. Леманн-Хорн, А. Лудольф; Перевод с нем.; Под ред. О.С. Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 528с.

110. Лембрик І.С. Особливості астенічного синдрому при хронічних соматичних захворюваннях в умовах навчальної діяльності / І.С. Лембрик // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1. – С. 52–56.

111. Лихтерман Л.Б. Черепно–мозговая травма. Диагностика и лечение / Л.Б. Лихтерман. — М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. — 488 с.

112. Львов Д.К. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. Д.К. Львова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. – С. 712–736.

113. Макашова В.В. Сравнительная оценка эффективности различных способов применения лазеротерапии у больных острым вирусным гепатитом В // Терапевтический архив. – 2001.– №11.– С.26–30.

114. Масгутов Р.Ф. Современные тенденции лечения травм периферических нервов / Р.Ф. Масгутов, А.А. Ризванов, А.А. Богов (мл.), А.Р. Галлямов, А.П. Киясов, А.А. Богов // Актуальные проблемы медицины - 2013. - №1-2 (13) Т.2. - С. 1-13.

115. Методы исследований в иммунологии / Под ред. И. Лефковитса, Б. Перниса. – М.: Мир, 1981. – 485 с.

116. Мёллер Т.Б. Норма при КТ– и МРТ–исследованиях / Т.Б. Мёллер, Э. Райф. — 2–е изд. — М.: МЕДпресс–информ, 2013. — 256 с.

117. Михайлов Б.В. Емоційні порушення у осіб, що перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт / Б.В. Михайлов // Український вісник психоневрології. – 2009. – Т.17, вип. 2 (59). – С. 40–44.

118. Михальський С.А. Морфологічні зміни в сенсомоторній корі та гіпокампі щурів різного віку після черепно-мозкової травми і геннотерапевтичної корекції / С.А. Михальський, Д.В. Савіцька, В.В. Білошицький, Т.Ю. Квітницька-Рижова // Світ медицини та біології. - 2014. - № 4(46). - С. 120-126.

119. Модулирующий эффект внутрисосудистого лазерного облучения крови на показатели гомеостаза у нейрохирургических больных / [П.В. Спасиченко, Г.М. Олейник и др.] // Низкоинтенсивное лазерное излучение в медицинской практике: Тез. докл. 4-й Дальневосточн. науч.-практ. конф. – Хабаровск, 1990. – С. 203-205.

120. Морозова О.Г. Влияние Олатропила на когнитивные, вегетативные и психоэмоциональные показатели у лиц с хронической церебральной ишемией на фоне артериальной гипертензии / О.Г. Морозова, А.А. Ярошевский, Я.В. Липинская // Міжнародний неврологічний журнал.- 2015.-№ 3.-С. 61-67.

121. Москаленко В.Ф. Методологія доказової медицини: [підручник] / В.Ф. Москаленко, І.Є. Булах, О.Г. Пузанова. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 200 с.

122. Москвин С.В. Основы лазерной терапии / С.В. Москвин, В.А. Буйлин. – М.–Тверь, ООО «Изд-во «Триада», 2006. – 256 с.

123. Москвин С.В. Лазерная хромо- и цветотерапия / С.В. Москвин, В.Г. Купеев. – М.–Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2007. – 95 с.
124. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. – М.: НПЛЦ «Техника», 2003. – 256с.
125. Москвин С.В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: Автореф. дисс. д-ра биол. наук. — Тула, 2008. — 38 с.
126. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии / С.В. Москвин. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. – М.–Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2014. – 896 с.
127. Москвин С.В. Современные источники излучения и аппаратура для низкоинтенсивной лазерной терапии / С.В. Москвин // Лазер и Здоровье: Матер. 1-го межд. конгр. – Лимассол–Москва: Фирма «Техника», 1997. — С. 102-107.
128. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. – М., 2013. – 800 с.
129. Москвин С.В. и др. Терапия матричными импульсными лазерами красного спектра излучения. – М.–Тверь, 2007. – 132 с.
130. Москвин С.В. и др. Лазерно-вакуумный массаж аппаратом ЛАЗМИК® в медицине и косметологии. – М., 2011. – 104 с.
131. Москвин С.В. и др. Лазерофорез, лазерная биоревитализация, липолитическая и антицеллюлитная программы ЛАЗМИК®. – М., 2012. – 120 с.
132. Москвин С.В., Амирханян А.Н. Методы комбинированной и сочетанной лазерной терапии в стоматологии. – М., 2011. – 208 с.
133. Москвин С.В., Ачилов А.А. Основы лазерной терапии. – М., 2008 – 256 с.
134. Москвин С.В., Горбани Н.А. Лазерно-вакуумный массаж. – М., 2010. – 72 с.
135. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. – М., 2009. – 480 с.



136. Мурашко Н.К. Особенности лечения нейроинфекций у пациентов с когнитивными нарушениями / Н.К. Мурашко, Ю.Д. Залесная, Н.А. Николов, О.Н. Ходаковская // Ліки України. – 2014. - №3-4 (179-180). – с.45-50.

137. Мухамедшина Я.О. Выживание и дифференцировка мигрирующих в спинной мозг эндогенных шванновских клеток под влиянием нейротрофических факторов / Я.О. Мухамедшина, Г.Ф. Шаймарданова, А.Р. Мухитов, И.И. Салафутдинов и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. - №3., Т.7. – С. 125-129.

138. Нагоев Б.С. Модификация цитохимического метода восстановления нитросинего тетразолия // Лаб. дело. – 1983. – N 8. – С.7-11.

139. Нагоев Б.С. Состояние процессов перекисного окисления липидов у больных герпесвирусными инфекциями / Б.С. Нагоев, З.А. Камбачокова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 4. – С. 29–31.

140. Наседкин А.А., Москвин С.В. Лазерная терапия больных героиновой наркоманией. – М., 2004. – 48 с.

141. Наседкин А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в оториноларингологии. – М., 2011. – 208 с.

142. Нервові хвороби / С.М. Віничук, Є.Г. Дубенко, Є.Л. Мачерет та ін.; За ред. С.М. Віничука, Є.Г. Дубенка. — К.: Здоров'я, 2001. — 696 с.

143. Никифоров А.С. Офтальмоневрология / А.С. Никифоров, М.Р. Гусева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 647 с.

144. Осипова Л.С. Особенности течения постгерпетических осложнений и их лечение на современном этапе / Л.С. Осипова, М.Т. Матюха // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 15 (221). – С. 13-14.

145. Особенности клиники и терапии вторичных менингоэнцефалитов в промежуточном периоде черепно-мозговой травмы / Е.Л. Панасюк, С.П. Борщев, В.И. Матяш, В.И. Трихлеб // Український нейрохірургічний журнал. – 2015. - № 2.- С. 72-75.

146. Офтальмология: национальное руководство / под ред.: С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 943 с.

147. Пат. 87209 України: МПК (2013.01) А61В 10/00. Спосіб корекції імунологічних порушень при інфекційному мононуклеозі Епштейна-Барр вірусної етіології у дітей / О.В. Виговська, С.О. Крамарьов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент; заявник і патентовласник НМУ ім. О.О. Богомольця. – № 201310376; заявл. 23.08.13; опубл. 27.01.14, Бюл. № 2. – 4 с.

148. Патент на изобретение RU 2541150 С1. Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей [Текст] / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Е.М. Мазаева, Т.В. Бессонова, А.А. Вильниц; – заявл. 27.12.13., опубл. 10.02.2015.

149. Пат. № 71848 (UA) МПК (2012.01) А61Р 17/00/ Спосіб лікування Хвороби Лайма / В.П. Малий, UA, Н.В. Шепилєва, UA; Харківська МАПО (UA) – u 2012 01186; Заявл. 06.02.2012; Опубл. 25.07.12, Бюл. № 14.

150. Петрова Е.С. Современные морфологические подходы к изучению регенерации периферических нервных проводников / Е.С. Петрова, Н.В. Павлова, Д.Э. Коржевский // Медицинский академический журнал. - 2012. - №3 Т.12. - С. 15-29.

151. Полякова М.А. Современные представления о патогенетических механизмах развития диабетической оптической нейропатии / М.А. Полякова, Н.А. Гаврилова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 3. – С. 129–132.

152. Покас О.В. Вплив лазерного опромінення на структуру біоплівки *Pseudomonas Aeroginosa* / О.В. Покас, О.І. Поліщук, В.О. Каневський, І.В. Фільчаков // Профілактична медицина.– 2012.– №2.– С.36–40.

153. Полетаев А.Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы / А.Б. Полетаев // Вестник «МЕДСИ». — 2011. — № 13. — С. 14—21.

154. Про заходи щодо профілактики і боротьби з пташиним грипом та запобігання виникненню його пандемії / Нормативний документ МОЗ України. Наказ № 488 від 17.07.2006 р. Офіц.вид.- Київ: МОЗ України, 2006.- 18 с.

155. Применение вызванных потенциалов головного мозга для диагностики нарушения когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией / Н.Ю. Васильева, О.И. Жаринов, О.А. Епанчинцева, Г.С. Столяров // Ліки України. — 2014. — № 1(177). — С. 59—63.

156. Применение вызванных потенциалов головного мозга для изучения когнитивных функций / Н.Ю. Васильева, О.И. Жаринов, Г.С. Столяров [и др.] // Укр.мед. часопис. — 2013. — № 4(96). — С. 171—175.

157. Рагинов И.С. Взаимодействие чувствительных нейронов и клеток-сателлитов при стимуляции регенерации нерва / И.С. Рагинов, Ю.А. Чельшев, Т.Ф. Шагидуллин // Морфология. — 2002. — Т. 122, № 4. — С. 37-39.

158. Ралець Н.В. Клінічна характеристика порушень вегетативної нервової системи у хворих на менінгоенцефаліт. / Н.В. Ралець, В.І. Матяш, В.І. Трихлеб // Сучасні аспекти військової медицини: зб. наукових праць Головного військово-медичного центру «ГКВК» МО України.- К., 2013.- Вип.20.- С.266-273.

159. Рассохин В.Ф. Изменение капиллярного кровотока под воздействием излучения инфракрасного лазера / В.Ф. Рассохин, У.Б. Лущик // Мат. Конференции «Применение лазеров в медицине и биологии», Ялта 2005. — С.137-140.

160. Руденко А.О. Интерферон  $\alpha 2-\beta$  в лікуванні герпесвірусних уражень нервової системи / А.О. Руденко, Л.В. Мурашко, П.А. Д'яченко [та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. — 2014. — Випуск № 42. С. 309-316.

161. Руденко А.О. Динаміка клінічних та імунологічних показників при застосуванні пробіотиків у комплексній терапії хворих на герпесвірусні ураження нервової системи/ А.О. Руденко, Л.В. Муравська, С.Л. Рибалка, Т.Г. Берестова та ін. / Інфекційні хвороби. 2012. №3.- с. 31-36.

162. Руденко А.О. Сучасна нейропротекторна терапія герпетичних уражень нервової системи / А.О. Руденко, Л.В. Муравська та ін. // Профілактична медицина. 2012.- №2. С. 60-64.

163. Руденко А.О. Клінічні особливості перебігу уражень нервової системи вірусами родини герпесу при їх активації та персистенції / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Б.А. Пархомець, П.А. Дьяченко, В.Ю. Луценко // Проблеми військової охорони здоров'я : збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – Вип. № 45, том 2. – К., 2016. – С.208-215.

164. Рязанова Е.А., Москвин С.В. Лазерная терапия алопеции. – М., 2010. – 72 с.

165. Самосюк И.З. Лазеротерапия и лазеропунктура в клинической курортной практике / И.З. Самосюк, В.П. Лисенюк, М.В. Лобода. – К.: Здоров'я, 1997. – 240 с.

166. Сборник статей по лазерной физиотерапии в косметологии. – М., 2012. – 40 с.

167. Секретар Л.Б. Підвищення місцевого захисту у профілактиці гострих респіраторних захворювань у дітей / Л.Б. Секретар // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 3. – С. 89–93.

168. Сепиханова М.М. Анализ возможных факторов риска дебюта рассеянного склероза и особенностей иммунологического профиля у пациентов разного возраста / М.М. Сепиханова, Л.И. Соколова // Укр. науково-мед. молод. журн. – 2014. – № 3. – С. 88–92.

169. Сергиенко А.В. Астенический синдром у больных с последствиями различной неврологической патологии и возможности его коррекции / А.В. Сергиенко, В.А. Симонян, С.К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 4(34). – С. 19–22.

170. Системний кліщовий бореліоз: оптимізація діагностики і терапії нейроофтальмічних порушень / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко [та ін.] // Укр. неврол. журнал. – 2014. – № 2. – С. 81–86.

171. Скляренко В.Г. Экстракорпоральная гемокоррекция и квантовая терапия. Часть 1. / В.Г. Скляренко, Ю.Г. Шевченко – К., 2004. – 160с.
172. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни: Учебное пособие. — 4-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 560 с.
173. Скупченко В.В. Фазотонный мозг / В.В. Скупченко. – Хабаровск: ДВО АН СССР, 1991. – 138 с.
174. Скупченко В.В. Внутрисосудистое лазерное облучение крови при различных заболеваниях нервной системы / В.В. Скупченко, Т.Т. Маховская, Г.Л. Хандурина // Низкоинтенсивное лазерное излучение в медицинской практике: Тез. докл. 4-й Дальневосточн. науч.-практ. конф. – Хабаровск, 1990. – С. 143-150.
175. Скупченко В.В. Лазерная терапия в неврологии / В.В. Скупченко, Т.Т. Маховская. – Самара-Хабаровск, 1993. – С. 80.
176. Скупченко В.В. Лазеротерапия в коррекции репаративного морфогенеза / В.В. Скупченко, Е.С. Милюдин // Лазерная медицина. – 2009.– № 1.– С. 13-16.
177. Современные аспекты лазерной терапии / Под ред. В.Д. Попова.- Черкассы: Вертикаль, 2011. – 608с.
178. Сочетанный метод лечения частичной атрофии зрительного нерва / А.Ю. Рубаев, Л.Г. Хетагурова, Б.Х. Хацуков, И.Р. Тагаева // Междунар. журн. эксперим. образования. – 2012. – № 4. – С. 26.
179. Сорокин Ю.Н. Герпетические поражения периферической нервной системы. Ланцет (первое сообщение). Общее представление и клинические проявления / Ю.Н. Сорокин // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 1 (71). – С. 148–154.
180. Сорокин Ю.А. Герпетическое поражения периферической нервной системы. Лекция (второе сообщения). Лабораторная диагностика герпетической инфекции / Ю.Н. Сорокин // Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – № 2 (72). – С. 139–143.

181. Сравнительная оценка уровней цитокинов в ликворе и крови пациентов с арахноэнцефалитом герпесвирусной этиологии / Е.Л. Панасюк, В.И. Матяш, О.А. Ярош, А.А. Карловский // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. - 2014. Вип.42, Т.2.- С.282-287.

182. Ставицкая Т.В. Лекарственные средства, используемые в офтальмологии: состав, методы ведения и побочные эффекты / Т.В. Ставицкая // Глаз. – 2014. – № 2. – С. 16–22.

183. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для экспресс обработки экспериментального и клинического материала: Методические рекомендации. – Обнинск, 1980. -20 с.

184. Ступак В.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении больных с позвоночно-спинной травмой / В.В. Ступак // Травма нервной системы: Матер. ежегодн. науч.-практ. конф. / Под ред. А.Ю. Савченко. – Омск, 1999. – С. 74-75.

185. Терапия матричными импульсными лазерами красного спектра излучения / С.В. Москвин, А.Н. Наседкин, А.В. Кочетков и др. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. – 112 с.

186. Трахтенберг И.М., Сова Р.В., Шефтель В.О., Оникиенко В.А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте / Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы. - М.:Медицина.-1991.-200с.

187. Тяжелые комбинированные иммунодефициты, вызванные мутациями генов RAG1/RAG2 (обзор литературы и клинические примеры) / И.В. Кондратенко, А.А. Бологов, Ю.А. Родина, О.Е. Пащенко, М.В. Белевцев // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2012. - N 3. - С. 13-20.

188. Узденский А.Б. Реализация в клетках резонансных механизмов биологического действия сверхнизкочастотных магнитных полей / А.Б. Узденский // Электромагнитные поля и здоровье человека: Мат. 2-й междунар. конф. – М., 1999. – С. 43.

189. Федорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. – М., 2009. – 350 с.
190. Фемтосекундный лазер с возможностью изменения длины волны для биомедицинских исследований / В.С. Войцехович, В.А. Каневский, В.И. Матяш, И.В. Фильчаков, С.Л. Зайцев // Фотобіологія та фотомедицина, 2010. №1. – С.93-97.
191. Филиппенко Н.Г. Оптимизация нейропротекторной терапии частичной атрофии зрительного нерва различного генеза / Н.Г. Филиппенко, А.И. Березников // Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 85–89.
192. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. – М.: Медицина, 1984. – 272с.
193. Фролов А.Ф. Персистенция возбудителей инфекционных болезней (вирусы и риккетсии) / А.Ф. Фролов, В.И. Задорожна // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. – 2013. - Т.18, №1. – С.7 – 12.
194. Ходос Х.-Б.Г. Нервные болезни / Х.-Б.Г. Ходос. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 512 с.
195. Чабан Т.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и тромбоцитарного звена гемостаза у больных инфекционным мононуклеозом / Т.В. Чабан, Н.А. Жураковская // Клиническая медицина. – 2014. – № 2. – С. 52–56.
196. Чоп'як В.В. Доказова імунопрофілактика та імунотерапія / В.В. Чоп'як // Львів: Апріорі, 2013. – С. 336.
197. Чоп'як В.В. Алгоритми надання медичної допомоги хворим на первинні імунодефіцити / В.В. Чоп'як, Л.В. Костюченко, Я.Ю. Романишин // Методичні рекомендації. – Київ. – 2012. – 82 с.
198. Шаапуни А.Р. Характер гепатита при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста с типичными и стертыми проявлениями болезни / А.Р. Шаапуни, А.Л. Михитарян // Актуальная инфектология. – 2013. – № 1 (1). – С. 25–28.

199. Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей многопрофильных стационаров. / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 448с.

200. Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей. / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2011. – 584 с.

201. Эвтаназия экспериментальных животных /Методические рекомендации по выведению животных из эксперимента. - М.: Медицина.- 1985.-15 с.

202. Экспериментальные исследования физико-химического действия токов при трансцеребральном применении / В.М. Боголюбов, С.М. Зубкова, С.А. Радзиевский и др. // Вопр. курорт., физиотер. и ЛФК. – 1994. – Вып. 4. – С. 3-6.

203. Ярилин А.А. Действие лазерного излучения на выработку гормонов тимуса / А.А. Ярилин и соавт. // Рад. Биология и радиоэкология, - 1995. – Т.35, вып.4. – С.481-485.

204. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. //Неврологический журнал. –2006. –Т.11. – Приложение № 1. –С.4–12.

205. Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105. — № 2. — С. 13—17.

206. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / V. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B. Thompson [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2526–2533.

207. Afanas'ev V.V. Correction of immunological reactivity dysregulation syndrome / V.V. Afanas'ev // Lik. Sprava. – 2012. – Vol.6. – P.62–67.

208. Al-Herz W. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert



Committee for Primary Immunodeficiency / W. Al-Herz, A. Bousfiha, J.-L. Casanova // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – 39 p. doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.

209. AlGhamdi K.M., Kumar A., Moussa N.A. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells // *Lasers in Medical Science.* – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 237–249.

210. A single transcutaneous Light Irradiation to Injured Peripheral nerve: Comparative Study with Five Different Wavelengths / S. Rochkind et al. // *Lasers in Medicine Science.* – 1989. – Vol. 4. – P. 259.

211. Aramimed M., Valls-Sole J., Cruccu G., Ongerboer de Visseret B.W. Disorders of the Cranial Nerves // *Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical, and Electrodiagnostic Aspects* / Ed. by W.F. Brown, C.F. Bolton, M.J. Aminoff. — Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002. — Vol. 1. — P. 761.

212. Bennett N.J. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection / N. J. Bennett. – 2012. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/963894>. – 08.05.2013.

213. Bilgrami M. Neurologic diseases in HIV-infected patients/ M. Bilgrami, P. O'Keefe// *Clin. Neurol.* – 2014. – Vol. 121.– P. 1321–1344.

214. Browne S.K. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency / S.K. Browne // *Ann. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 635-657.

215. Chaudhuri A., Kennedy P. Diagnosis and treatment of viral encephalitis // *Postgrad. Med. J.*— 2002.— Vol. 78.— P. 575—583.

216. Chen T. Research advances in the risk factors of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / T. Chen, J. Ma, Y. Zhong // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol. 49, N 11. – P. 1049.

217. Chung H., Dai T., Sharma S.K. et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy // *Ann. Biomed. Eng.* – 2012. – Vol. 40 (2). – P. 516–533.

218. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder / R. Ameratunga, M. Brewerton, C. Slade [et al.] // *Front Immunol.* - 2014. - № 5. – P. 415.

219. Croia C. Epstein–Barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis / C. Croia, B. Serafini, M. Bombardieri [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. – Vol. 72, № 9. – P. 1559–1568.
220. Cytotoxic T-Cells in Peripheral Blood in Women with Endometriosis / N. Slabe, H. Meden-Vrtovec, I. Verdenik [et al.] // *Am J Reprod Immunol*. – 2013. – Vol. 73. – No. 10. – P. 1042–1048.
221. Demyelinating process in systematic rheumatoid diseases (review) / Zn Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakowa. – 2012. – Vol.112. – P.64–72.
222. Dennis K. L. Current status of interleukin–10 and regulatory T–cells in cancer / K.L. Dennis, N.R. Blatner, F. Gounari // *Curr Opin Oncol*. – 2013. – Vol.6. – P. 37–45.
223. Different cortical underpinnings for fatigue and depression in MS? / K. Hanken [et al.] // *Mult. Scler. Relat. Disord*. – 2016. – V. 6. – P. 81-86.
224. DWI findings of optic nerve ischemia in the setting of central retinal artery occlusion / R. Kilani, L. Marshall, S. Koch [et al.] // *J. Neuroimaging*. – 2013. – Vol. 23, N 1. – P. 108–110.
225. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis—association and causation / A. Lossius, J.N. Johansen, J. Torkildsen // *Viruses*. – 2012. – Vol.4. – P.3701–3730.
226. Epstein-Barr virus early antigen diffuse ( EBV-EA/D)-directed immunoglobulin A antibodies in systemic lupus erythematosus patients / A. Draborg, J. Jorgensen, H. Muller [et al]. // *Scand J. Rheumatol*. – 2012. – Vol.41. – P.280–289.
227. Etiology and clinical profile of childhood optic nerve atrophy at a tertiary eye care center in South India / S. Chinta, B.S. Wallang, V. Sachdeva [et al.] // *Indian J. Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 62, N 10. – P. 1003–1007.
228. Evans C.M. Transcription factor interplay in T helper cell differentiation / C.M. Evans, R.G. Jenner // *Briefings in functional genomics*. – 2013. – Vol. 12, № 6. – P. 499 –511.

229. Gan Y. Antibody to alpha4 integrin suppresses natural killer cells infiltration in central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis / Y. Gan, R. Liu, W. Wu, R. Bomprezzi, F.D. Shi // *J. Neuroimmunol.* – 2012. – Vol. 247. – P. 9–15.

230. Gommerman J.L. Plasmacytoid dendritic cells and autoimmune inflammation / J.L. Gommerman, G. Galicia // *Biol. Chem.* – 2014. – Vol.395. – P.335–346.

231. Group 3 innate lymphoid cells inhibit T-cell-mediated intestinal inflammation through aryl hydrocarbon receptor signaling and regulation of microflora / J. Qiu, X. Guo, Z.M. Chen [et al.] // *Immunity.* – 2013. – № 39. – P. 386–399.

232. Hamann I. Characterization of natural killer cells in paired CSF and blood samples during neuroinflammation / I. Hamann, J. Dorr, R. Glumm [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2013. – Vol. 254, No. 1–2. – P. 165–169.

233. Hatanpaa KJ, Kim JH. Neuropathology of viral infections. *Handb Clin Neurol.* 2014; 123:193-214. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00008-0.

234. Homozygosity for the toll-like receptor 2 R753Q single-nucleotide polymorphism is a risk factor for cytomegalovirus disease after liver transplantation / S.H. Kang, R.C. Abdel-Massih, R.A. Brown [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205. – P. 639–646.

235. Inherited retinal or optic nerve disorders – five steps to diagnosis / U. Kellner, S. Kellner, S. Weinitz [et al.] // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2015. – Vol. 232, N 3. – P. 250–258.

236. Intrathecal chemotherapy and meningeal relapses in myelomonocytic AML. A single institution experience / C. Romani, A.A. Di Tucci, P. Dessalvi [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 85, N 3. – P. 219.

237. Intrathecal liposomal cytarabine (lipoCIT) administration in patients with leukemic or lymphomatous meningitis: efficacy and long-term safety in a single institution / A. Brion, F. Legrand, F. Larosa [et al.] // *Invest. New Drugs.* – 2011. – [Epub ahead of print].

238. Farooqui T. Metabolic syndrome and neurological disorders/ T. Farooqui, A.A. Farooqui.-Wiley Blackwell, 2013.-553p.
239. Jenson H.B. Epstein-Barr virus / H.B. Jenson // *Pediatr Rev.* – 2011. – № 32. – P. 375–384.
240. Kabata H. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation / H. Kabata, K. Moro, K. Fukunaga [et al.] // *Nature communications.*—2013.—Vol. 4.—P.10–16.
241. Karu T.I. Photobiology of low-power laser therapy. – London: Harwood, Acad. Publ., 1989.- 268 c.
242. Kinetics of maternal antibodies against rubella and varicella in infants / E. Leuridan, N. Hens, V. Hutse [et al.] // *Vaccine.* - 2011. - Vol. 29, № 11. - P. 2222-2226.
243. Khawcharoenporn T. Intrathecal colistin for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infection: a case series and systematic review / T. Khawcharoenporn, A. Apisarnthanarak, L. M. Mundy // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Vol. 16, N 7. – P. 888–894.
244. Klein B.E. Projected prevalences of age-related eye diseases / B.E. Klein, R. Klein // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, N 14. – P. ORSF14–ORSF17.
245. Kumaran A.M. Traumatic optic neuropathy: a review / A.M. Kumaran, G. Sundar, L.T. Chye // *Craniofac. Trauma Reconstr.* – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 31–41. 207
246. Kumar V. Presence of vascular risk factors in AD patients predicts greater response to cholinesterase inhibition / V. Kumar, J. Messina, R. Hartman, A. Cicin-Sain // *Neurobiol. Aging.* –2000. –Vol.21. –N.1S. –P.S218.
247. Lim H.K. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk / H.K. Lim, M. Seppänen, T. Hautala et al. // *Neurology.* — 2014. — Vol. 83 (21). — P.1888-1897.

248. Liu N Activation of microglia and astrocytes in different spinal segments after peripheral nerve injury in mice / N. Liu, K.-K. Zang, Yu.-Q. Zhang // *Acta Physiologica Sinica*. - 2015. - No.6., Vol. 67. - P. 571–582.

249. Lumbar puncture drainage with intrathecal injection of amphotericin B for control of cryptococcal meningitis / C. Yuchong, C. Jianghan, W. Hai, G. Julin // *Mycoses*. – 2011. – Vol. 54, N 4. – P. e248–e251.

250. Lumbar puncture for suspected meningitis after intensive care unit admission is likely to change management / F.A. Khasawneh, R.D. Smalligan, T.N. Mohamad [et al.] // *Hosp. Pract. (Minneap.)*. – 2011. – Vol. 39, N 1. – P. 141–145.

251. Loser K. Regulatory T cells: banned cells for decades / K. Loser, S. Beissert // *J Invest Dermatol*. – 2012. – Vol. 132, № 3, Pt 2. – P. 864–871.

252. Macular optical coherence tomography in patients with unilateral optic nerve hypoplasia / J. Abbasian, N. Blair, M. Shahidi [et al.] // *J. AAPOS*. – 2015. – Vol. 19, N 1. – P. 57–61.

253. Mafi P. Advances of peripheral nerve repair techniques to improve hand function: a systematic review of literature / P. Mafi, S. Hindocha, M. Dhilat, M. Saleh // *The Open Orthopaedics Journal*. - 2012. - №6 (Supl 1: M7). - P. 60-68.

254. Mastorodemos V. Cell-based modulation of autoimmune responses in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications / V. Mastorodemos, M. Ioannou, P. Verginis // *Neuroimmunomodulation*. – 2015. – Vol. 22, No. 3. – P. 181–195.

255. Methodologists and context experts disagreed regarding managing conflicts of interest of clinical practice guidelines panels / [E.A. Akl, R. Karl, G. Guyatt et al.] // *J. Clin. Epid.* – 2012. – Vol. 66, Iss. 7. – P. 734-739.

256. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected Zambian adults / OK. Siddiqi, M. Ghebremichael, X. Dang [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2014. – Vol. 58 (12). – P. 1771–1777.

257. Morris M.C. Innate immune programming by endotoxin and its pathological consequences / M.C. Morris, E.A. Gilliam, L. Li // *Frontiers in immunology*.—2014.—Vol. 5.—P. 10-15.

258. Moreau A. Optic nerve sheath decompression: a surgical technique with minimal operative complications / A. Moreau, K.C. Lao, B.K. Farris // *J. Neuroophthalmol.* – 2014. – Vol. 34, N 1. – P. 34–38.
259. Morgan W. H. Objective optic nerve head assessment using optical coherence tomography and Heidelberg retinal tomography / W.H. Morgan, M.H. Kang // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 42, N 8. – P. 711–712.
260. Muresanu D. «Путеводитель» по нейропротекции и нейрорегенерации / D. Muresanu, A. Buzoianu, S. Florian, T. von Wild // *Международный неврологический журнал.* - 2013. - №5 (59) - 24-36.
261. Muller F. Nitroblue tetrazolium reduction in monocyte-derived macrophages / F. Muller, H. Rollag, S. Froland // *APMIS.* – 1989. – V.97. – P.490-496.
262. Multifocal visual evoked potentials in unilateral compressive optic neuropathy secondary to orbital tumors / K. Xue, M. Wang, J. Qian [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 23, N 4. – P. 571–577.
263. Mustafa S. Approach to diagnosis and management of optic neuropathy / S. Mustafa, L. Pandit // *Neurol. India.* – 2014. – Vol. 62, N 6. – P. 599–605.
264. Myung-Soo Kang. Epstein–Barr virus latent genes / Myung-Soo Kang and Elliott Kieff // *Experimental & Molecular Medicine.* – 2015. – Vol. 47. – P. 131.
265. Nakamura M. Basic and clinical understanding and perspective of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / M. Nakamura // *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* – 2014. – Vol.118, N 4. – P. 327–329.
266. Negi A. New insights into the study of optic nerve diseases / A. Negi // *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* – 2013. – Vol. 117, N 3. – P. 187–210.
267. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features // P. Toledano, N. Sarbu, R. Cervera, [et al]. / *Autoimmun Rev.* 2012. – Vol.12. – P.1166–1170.
268. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort / A.M.

Borowoy, J.E. Pope, E. Silveman, [et al]. // *Semin Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol.15. – P.23– 35.

269. Norcia A. M. Linking perception to neural activity as measured by visual evoked potentials / A.M. Norcia // *Vis. Neurosci.* – 2013. – Vol. 30, N 5/6. – P. 223–227.

270. Obermeier B. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier / B. Obermeier, R. Daneman, R.M. Ransohoff // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19, No. 12. – P. 1584–1596.

271. Optic neuropathies: characteristic features and mechanisms of retinal ganglion cell loss / Y. You, V.K. Gupta, J.C. Li [et al.] // *Rev. Neurosci.* – 2013. – Vol. 24, N 3. – P. 301–321.

272. Optic neuritis as first clinical manifestations the multiple sclerosis / E.A. Halilovic, I. Alimanovic, E. Suljic, N.A. Hassan // *Mater. Sociomed.* – 2014. – Vol. 26, N 4. – P. 246–248.

273. Oswald W.D. Die verbesserung fluider kognitiver leistungen mit Actovegin-infusionen bei alterspatienten mit leichem bis melle schweren organisdom psychosyndrom / W.D. Oswald, W. Steyer, B. Oswald, G. Kuntz // *Z. Gerontopsychiatrie.* 1992. Bd5. S. 251-266.

274. Peplow P.V. Gene expression and release of growth factors during delayed wound healing: a review of studies in diabetic animals and possible combined laser phototherapy and growth factor treatment to enhance healing / P.V. Peplow, G.D. Baxter // *Photomed. Laser Surg.* – 2012. – Vol. 30 (11). – P. 617–636.

275. Peplow P.V. A review of the influence of growth factors and cytokines in in vitro human keratinocyte migration / P.V. Peplow, M.P. Chatterjee // *Cytokine.* – 2013. – Vol. 62 (1). – P. 1–21.

276. Peplow P.V. Photodynamic modulation of wound healing: a review of human and animal studies / P.V. Peplow, T.Y. Chung, G.D. Baxter // *Photomed. Laser Surg.* – 2012. – Vol. 30 (3). – P. 118–148.

277. Petzold A. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy / A. Petzold, G.T. Plant // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13, N 4/5. – P. 539–545.

278. PIF direct immune regulation: Blocks mitogen-activated PBMCs proliferation, promotes TH2/TH1 bias, independent of Ca (2+) / E.R. Barnea, D. Kirk, K. Todorova [et al.] // Immunobiology. – 2015. – Vol. 220, Iss. 7. – P. 865–75.

279. Pilat C. Exploring effects of a natural combination medicine of exercise-induced inflammatory immune response: a double-blind RCT / C. Pilat, T. French. A. Wagner, K. Kruger, A. Hillebracht et al. // Scand. J. Med. Sci. Sports. - 2015. - №4 (25). - P. 534-542.

280. Pharmacological treatment of dementia: a scoping review of systematic reviews / E.M. van de Glind, W.A. van Enst, B.C. van Munster [et al.]// Dement. Geriatr. Cogn. Disord.-2013.-Vol.36(3-4).-P.211-28.

281. Poole E. Human Cytomegalovirus Latency: Targeting Differences in the Latently Infected Cell with a View to Clearing Latent Infection / E. Poole, M. Wills, J. Sinclair // New Journal of Science Volume. – 2014(2014), Article ID 313761, 10 pages. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/313761>. – Назва з екрану.

282. Possibilities of pharmacological modulation of brain glutamatergic system in the treatment of vascular cognitive impairment / I.V. Litvinenko, S.V. Vorob'ev, V.Y Lobzin, I.A. Lupanov // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova.-2013.-Vol.113(9).- P.29-35.

283. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought / A.A. Bousfiha, L. Jeddane, F. Ailal [et al.] //J. Clin. Immunol. – 2013. - №33 (1). – P. 1-7.

284. Probiotics and immunity: provisional role for personalized diets and disease prevention / R.V. Bubnov, M.Y. Spivak, L.M. Lazarenko [et al.] // EPMA J. – 2015. – Vol. 6. No 1, – P. 5–14.

285. Process evaluation in complex public health intervention studies: the need for guidance [G. Moore, S. Audrey, M. Barker et al.] // J. Epid. Community Health. – 2014. – Vol. 68, № 2. – P. 101-102.

286. Pula J. H. Current options for the treatment of optic neuritis / J. H. Pula, C. J. Macdonald // Clin. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 6. – P. 1211–1223.



287. Rahmathulla G. Laser interstitial thermal therapy for focal cerebral radiation necrosis: a case report and literature review / G. Rahmathulla, P.F. Recinos, J.E. Valerio et al. // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 2012. – Vol. 90 (3). – P. 192–200.

288. Regulation of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Sex Hormones in Immune Protection Against Sexually Transmitted Pathogens / C.R. Wira, J.V. Fahey, M. Rodriguez–Garcia [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – Vol. – 72. – № 2. – P. 236–258.

289. Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes / J.M. Gelfand, D.S. Goodin, W.J. Boscardin [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. e36847.

290. Rochkind S. Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system coetaneous wound, and burns / S. Rochkind, M. Rousso, M. nissan // *Laser Surg. Med.* – 1989. – P. 9. 12,2, 174-182.

291. Savarin C. Astrocyte response to IFN- $\gamma$  limits IL-6-mediated microglia activation and progressive autoimmune encephalomyelitis / C. Savarin, D.R. Hinton, A. Valentin-Torres [et al.] // *Neuroinflammation.* – 2015. – Vol. 12, No. 1. – P. 79.

292. Serologic response to Epstein-Barr virus antigens in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study / B.A. Esen, G. Yilmaz, S. Uzun, [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2012. – Vol.32. – P.79–83.

293. Soderberg-Naucler C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus / C. Soderberg-Naucler // *Arthritis Res. Ther.*– 2012.– Vol.14.– P.23–26.

294. Sokurenko L.M. Mildronate protects neuroblasts against toxic influence of mercuric chloride in cell culture / L.M. Sokurenko, Yu.B. Chaikovsky // *Neurophysiology.* - 2014. - No 3 Vol. 46. - P. 271-273.

295. Souza F.C.R. Effects of corticosteroid, montelukast and inos inhibition on distal lung with chronic inflammation / F.C.R. Souza, N.B. Gobbato, R.G. Maciel [et al.] // *Respiratory physiology & neurobiology.* — 2013. —Vol. 185, No. 2.—P. 435–445.

296. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing China / L. Dai, S. Dai, D. Mahajan, C. Guo // *J. Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 342. – N. 1–2. – P. 88–92.

297. Successful treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus meningitis by intrathecal injection of vancomycin: [article in Japanese] / K. Goto, T. Ohi, A. Namba [et al.] // *Brain Nerve.* – 2011. – Vol. 63, N 4. – P. 417–421.

298. Tatum W.O. Handbook of EEG Interpretation / W.O. Tatum. – NY: Demos Medical Publishing, 2007. – 300 p.

299. T-bet and Gata 3 in controlling type 1 and type 2 immunity mediated by innate lymphoid cells / T. Hoyler, C.A. Connor, E.A. Kiss [et al.] // *Curr Opin Immunol.* – 2013. – Vol.25, № 2. – P. 139–147.

300. The biological significance of TLR3 variant, L412F, in conferring susceptibility to cutaneous candidiasis, CMV and autoimmunity / A. Nahum, H. Dadi, A. Bates [et. al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 341–347.

301. T Cell-Specific Notch Inhibition Blocks Graft-versus-Host Disease by Inducing a Hyporesponsive Program in Alloreactive CD4 + and CD8 + T Cells / A. R. Sandy, J. Chung, T. Toubai [et al.] // *J Immunol.* – 2013. – Vol. 190. – P. 5818 – 5828.

302. The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease / P.B. Rosenberg, M.M. Mielke, D. Han [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* -2012.-Vol.27 (12).-P.1248-57.

303. The Diagnostic Value of Transcription Factors T-bet/GATA3 Ratio in Predicting Antibody-Mediated Rejection / X. Li, Q. Sun, M. Zhang [et al.] // *Clin Dev Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 4603–4616.

304. The effect of pulsatile flow on intrathecal drug delivery in the spinal canal / H.D. Hettiarachchi, Y. Hsu, T.J.Jr. Harris, A.A. Linninger // *Ann. Biomed. Eng.* – 2011. – [Epub ahead of print].

305. The Expression Levels of Transcription Factors T-bet, GATA-3, ROR $\gamma$ t and FOXP3 in Peripheral Blood Lymphocyte (PBL) of Patients with Liver Cancer and their Significance / Z.-W. Lin, L.-X. Wu, Y. Xie, X. Ou [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 7–16.

306. The role of beneficial bacteria wall elasticity in regulating innate immune response / V.V. Mokrozub, L.M. Lazarenko, L.M. Sichel [et al.] // *EPMA J.* – 2015. – Vol. 6. – No. 1. – P.13.

307. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis / G. Mallucci [et al.] // *Prog. Neurobiol.* – 2015. – Apr. 127-128. – P. 1-22.

308. The Targeted Delivery of Interleukin 4 Inhibits Development of Endometriotic Lesions in a Mouse Model / F. Quattrone, A.M. Sanchez, M. Pannese [et al.] // *Reprod Sci.* – 2015. – Apr 7. – pii: 1933719115578930.

309. Therapeutic drug monitoring of methotrexate in cerebrospinal fluid after systemic high-dose infusion in children: can the burden of intrathecal methotrexate be reduced? / A. Niemann, J. Muhlich, M.C. Fruhwald [et al.] // *Ther. Drug Monit.* – 2010. – Vol. 32, N 4. – P. 467–475.

310. The role of electrical stimulation therapy in ophthalmic diseases / L. Fu, A. C. Lo, J.S. Lai, K.C. Shih // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 253, N 2. – P. 171–176.

311. Transplantation of embryonal spinal cord nerve cells cultured on biodegradable microcarriers followed by low power laser irradiation for the treatment of traumatic paraplegia in rats / S. Rochkind, A. Shahar, M. Amon, Z. nevo // *neuro. Res.* – 2002. – Vol. 24, n 4. – P. 355360.

312. Traboulsee A. Canadian expert panel recommendations for MRI use in MS diagnosis and monitoring / A. Traboulsee, L. Létourneau-Guillon, M.S. Freedman [et al.] // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 42, No. 3. – P. 159–167.

313. Tselis AC. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2014; 123:285-305. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00013-4.

314. Tuner J., Hode L. Laser therapy in dentistry and medicine. - Stockholm, Sweden: Prima Books, 1996. – 256.
315. Traumatic optic neuropathy and second optic nerve injuries / W.M. Guy, C.N. Soparkar, E.L. Alford [et al.] // JAMA. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 132, N 5. – P. 567–571.
316. Ubogu E. Translational strategies in peripheral neuroinflammation and neurovascular repair / E. Ubogu // Transl. Neurosci. - 2012. - Vol. 4. No. 3. - P. 373-383.
317. Varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E is a serological antigen for detection of intrathecal antibodies to VZV in central nervous system infections, without cross-reaction to herpes simplex virus 1 / A. Grahn, M. Studahl, S. Nilsson [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2011. – Vol. 18, N 8. – P. 1336–1342.
318. Visual outcome of mega-dose intravenous corticosteroid treatment in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy - retrospective analysis / M. Kinori, I. Ben-Bassat, Y. Wasserzug [et al.] // BMC. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 14. – P. 62.
319. Wang Y.J. Clinical analysis of 403 cases of thyroid associated ophthalmopathy // Y.J. Wang, W.M. He // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. – 2013. – Vol. 49, N 8. – P. 685–690.
320. Weber K.P. Neuro-ophthalmology update / K.P. Weber, D. Straumann // J. Neurol. – 2014. – Vol. 261, N 7. – P. 1251–1256.
321. Yiu S.C. Ocular therapeutics of the future / S.C. Yiu // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 20, N 1. – P. 1–2.
322. Yu H.S. Low-energy helium-neon laser irradiation stimulates interleukin-1 alpha and interleukin-8 release from cultured human keratinocytes / H.S. Yu, K.L. Chang, C.L. Yu et al. // The Journal of Investigative Dermatology. – 1996. – Vol. 107 (4). – P. 593–596.
323. Yu H.S. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo / H.S. Yu, K.L. Chang, C.L. Yu et al. // The Journal of Investigative Dermatology. – 2003. – Vol. 120 (1). – P. 56–64.

324. Yusuf S. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342 (3). – P. 145–153.

325. Zand N. Non-ablative, CO2 laser therapy (NACLTL): a new approach to relieve pain in oral mucosal lesions / N. Zand, P. Mansouri, M. Fateh et. al. // *Conference WALT. Abstracts.* – Bergen, Norway, 2010. – P. 61.

326. Zarković N. Effect of semiconductor GaAs laser irradiation on pain perception in mice / N. Zarković, H. Manev, D. Perićić et al. // *Lasers Surg. Med.* – 1989. – Vol. 9 (1). – P. 63–66.

327. Zerbinati N. A preliminary study to assess the efficacy of a new UVA1 laser for treatment of psoriasis / N. Zerbinati, S. Portale, B. Palmieri et al. // *Photomedicine and Laser Surgery.* – 2012. – Vol. 30 (10). – P. 610–614.

328. Zeredo J.L. Antinociceptive effect of Er: YAG laser irradiation in the orofacial formalin test / J.L. Zeredo, K.M. Sasaki, Y. Takeuchi, K. Toda // *Brain Research.* – 2005. – Vol. 1032 (1–2). – P. 149–153.

329. Zhang Y. cDNA micro array analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light / Y. Zhang, S. Song, C.-C. Fong et al. // *The Journal of Investigative Dermatology.* – 2003. – Vol. 120 (5). – P. 849–857.

330. Zhang W.Y. Prognostic value of magnetic resonance imaging in patients with clinically isolated syndrome conversion to multiple sclerosis: a meta-analysis / W.Y. Zhang, Y.L. Hou // *Neurol. India.* – 2013. – Vol. 61. – P. 231–238.

331. Zinman L. Low-intensity laser therapy for painful symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy / L. Zinman, M. Ngo, E. Ng et al. // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27 (4). – P. 921–924.

332. Zizi M.I. Burned wound healing response to helium neon versus gallium arsenide laser irradiation / M.I. Zizi, M.M. Heba // *Energy for Health.* – 2013. – Vol. 11. – P. 20–26.

333. Zungu I.L. Phototherapy promotes cell migration in the presence of hydroxyurea / I.L. Zungu, A.B. Mbene, D.H. Hawkins-Evans et al. // *Lasers Med. Sci.* – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 144–150.