

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ІМ. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО»**

БОРЩОВ Сергій Петрович



УДК 616.831.9-002+616-079.4+616.832.9-089.82

**ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА КОМПЛЕКСНА ІНТЕНСИВНА
ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ З ВИКОРИСТАННЯМ
ІНТРАТЕКАЛЬНИХ МЕТОДІВ
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**14.01.13 – інфекційні хвороби
14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія**

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»

Наукові консультанти: - доктор медичних наук, професор,
заслужений лікар України

МАТЯШ Віктор Іванович,

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України»,

завідувач відділом інтенсивної терапії та детоксикації

- доктор медичних наук, професор,

заслужений діяч науки і техніки України

ШЛАПАК Ігор Порфирійович,

Національна медична академія післядипломної

освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України,

завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

Офіційні опоненти: - доктор медичних наук, професор

ДУДА Олександр Костянтинович,

Національна медична академія післядипломної освіти ім.

П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних
хвороб

- член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор,

заслужений діяч науки і техніки України

ЧЕРНИЙ Володимир Ілліч,

Державна наукова установа «Науково-практичний центр

профілактичної та клінічної медицини» Державного

управління справами, головний науковий співробітник

наукового відділу малоінвазивної хірургії

- доктор медичних наук, старший науковий співробітник

БОБРОВА Ірина Анатоліївна,

ТОВ «Центр сімейної медицини УЛДЦ», головний лікар

Захист відбудеться “ 30 ” травня 2017 р. об 11-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 по захисту докторських дисертацій при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

Із дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

Автореферат розісланий “ 27 ” квітня 2017 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук

 О. С. Голубка

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Інфекції центральної нервової системи (ЦНС) мають тяжкий перебіг, значну летальність (8–36 %) і великий відсоток ускладнень та залишкових явищ (26–75 %) (N. Davies, G. Thwaites, 2011; K. Mann, M. A. Jackson, 2008; D. van de Beek, Matthijs C. Brouwer, 2010; A. A. Вильниц, 2009; Lise Worsøe [et al.], 2010).

Летальність при вторинних гнійних менінгоенцефалітах (МЕ) зросла на 21–34 % і складає 40–60 %, незважаючи на застосування антибіотиків різного спектру дії (В. В. Кононенко [та ін.], 2004; В. А. Цензерлинг, М. Л. Чухловина, 2005).

Високою є й частота тяжких залишкових дефектів після перенесеної хвороби (астенопсихотичний синдром, деменція, порушення особистості, зниження пам'яті, афазія тощо), що потребують довготривалої реабілітації (С. В. Котов, Ю. В. Елисеєв, А. С. Котов, 2015).

Не дивлячись на створення потужних сучасних форм антибактеріальних, противірусних і протигрибкових препаратів, проблема боротьби з різними патогенними мікроорганізмами, які є збудниками захворювань, в тому числі МЕ залишається невирішеною. Це обумовлено виникненням антибіотикорезистентності та еволюцією мікробного пейзажу, зокрема у відділеннях інтенсивної терапії (S.-H. Kim [et al.], 2010; D. M. Vamberger, 2010; Н. В. Скрипченко, 2016; М. В. Бондар [та ін.], 2017).

Перспективним методом в лікуванні хворих на бактеріальні МЕ, на думку низки науковців, яку ми поділяємо, є інтратекальна антибіотикотерапія (К. М. Кубраков [и др.], 2008; F. Remeš [et al.], 2013; M. Li [et al.], 2013; A. S. Santos [et al.], 2015; Ю. Л. Дзенис [и др.], 2016; J. Inamasu [et al.], 2016). На відміну від традиційних шляхів введення медикаментів (внутрішньом'язево, внутрішньовенно, перорально), при інтратекальному введенні препарати безпосередньо реалізують свою дію на ЦНС оминаючи обов'язкове метаболічне перетворення в інших органах та тканинах (найбільше в печінці) та захисну функцію гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ).

Ми вважаємо, що ще однією перевагою інтратекальної терапії є можливість проведення корекції ліквородинаміки, санація субарахноїдального простору при проведенні спинальної пункції та, при необхідності, дренивання лікворного простору.

Таким чином, на нашу думку, розробка, удосконалення та впровадження в комплекс інтенсивної терапії пацієнтів з МЕ інтратекальних методів діагностики та лікування є актуальною проблемою, що потребує вирішення.

Зв'язок роботи з науковими проблемами, планами, темами. Роботу виконано в рамках планових науково – дослідних тем “Оптимізація інтенсивної терапії хворих з вогнищевими ураженнями центральної нервової системи інфекційного генезу” (№ 0107V011484 державної реєстрації) та “Удосконалення інтенсивної терапії хворих з бактеріальними та вірусними мікст-нейроінфекціями” (№ 0114U000385 державної реєстрації).

Мета дослідження: Знизити летальність хворих на менінгоенцефаліти різних клініко-нозологічних форм шляхом розробки, обґрунтування та впровадження інтратекальних методів в процес диференційної діагностики та комплекс інтенсивної терапії.

Задачі дослідження:

1. Встановити діагностичну цінність лікворологічних методів в диференційній діагностиці та визначенні етіології уражень центральної нервової системи.
2. Розробити схему диференційно-діагностичного пошуку при менінгоенцефалітах з використанням інтратекальних методів.
3. Визначити вплив порушень ліквородинаміки на перебіг менінгоенцефалітів.
4. Розробити ефективні інтратекальні методи корекції порушень ліквородинаміки.
5. Визначити та довести, в експерименті на тваринах, безпечність інтратекального застосування антибіотиків (кліндаміцину, меропенему, левофлоксацину, рифаміцину).
6. Встановити ефективність інтратекального застосування антибіотиків (кліндаміцину, меропенему, левофлоксацину) у комплексній інтенсивній терапії хворих на менінгоенцефаліти.
7. Розробити загальні принципи застосування інтратекальних методів в комплексній інтенсивній терапії хворих на менінгоенцефаліти.

Об'єкт дослідження. Експериментальні моделі. Хворі на менінгоенцефаліти з тяжкими та/або резистентними до стандартної терапії формами перебігу захворювання.

Предмет дослідження. Безпечність інтратекального застосування антибіотиків в експерименті на тваринах та інтратекальних методів діагностики й інтенсивної терапії у хворих на менінгоенцефаліти.

Наукова новизна. – визначено та розкрито нові патогенетичні аспекти щодо значення лікворологічних порушень у патогенезі різних клініко-нозологічних форм менінгоенцефалітів;

– вперше встановлено та обґрунтовано диференційно-діагностичне значення лікворного тиску в процесі надання медичної допомоги хворим на менінгоенцефаліти;

– вперше розроблено та науково обґрунтовано доцільність застосування інтратекальної корекції ліквородинаміки при менінгоенцефалітах;

– вперше розроблено та науково доведено в експерименті та клінічній практиці ефективність та безпечність інтратекальних методів в комплексі інтенсивної терапії хворих на менінгоенцефаліти різного генезу;

– вперше в світі досліджено в експерименті і клініці безпечність та ефективність інтратекального застосування кліндаміцину;

– вперше в світі вірогідно підтверджено в експерименті та клінічній практиці безпечність й ефективність інтратекального застосування меропенему;

– вперше в світі вірогідно підтверджено в експерименті та клінічній практиці безпечність й ефективність інтратекального застосування левофлоксацину;

– вперше в світі досліджено в експерименті безпечність інтратекального застосування рифаміцину.

Практичне значення:

– запропоновано схему діагностичного пошуку при менінгоенцефалітах з використанням інтратекальних методів, що значно підвищує ефективність диференційної діагностики;

– удосконалено комплексну інтенсивну терапію хворих на менінгоенцефаліти за допомогою впровадження інтратекральних методів лікування, що дозволяє знизити летальність;

– впроваджено в практику науково обґрунтовані нові підходи до комплексної інтенсивної терапії хворих на менінгоенцефаліти із застосуванням інтратекральних методів, в залежності від характеру ураження нервової системи, для зменшення летальності, кількості ускладнень та медикаментозного навантаження.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем виконаний інформаційний пошук і аналітичний огляд літератури за предметом дослідження. Дисертант виконував запропонований спосіб лікування, здійснював клінічний контроль і призначав лабораторний контроль у 70 % пацієнтів, що склали групу дослідження. Аналіз та інтерпретація фактичних даних виконані здобувачем.

Клінічні лабораторні дослідження виконані на базі клінічної лабораторії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (ІЕІХ).

Експериментальна модель відтворена здобувачем на базі відділу ендокринології репродукції і адаптації (керівник член-кореспондент НАН та НАМН України, д. мед. н., професор Резніков А. Г.) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» за участю провідного наукового співробітника, к. б. н. Сініцина П. В. Визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), електрокардіографію (ЕКГ), гематологічні та біохімічні дослідження при другому введенні препаратів (експериментальні тварини) та фізрозчину (контрольна група) проводили у відділі фармакології серцево-судинних засобів (керівник д. мед. н., професор Мохорт М. А.) ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України» за участю д. мед. н. Серединської Н. М. Гістологічний аналіз мікропрепаратів органів експериментальних тварин проведено за участю к. б. н., завідуючої сектором патоморфології та гістохімії ДУ «Інститут екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя МОЗ України» Недопитанської Н. М.

Хроматографічні дослідження концентрацій препаратів у лікворі хворих виконані на базі Інституту гігієни та екології (директор член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Бардов В. Г.) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця за участю наукового співробітника Ліпавської А. О.

Апробація і впровадження результатів роботи. Матеріали дисертації були повідомлені на науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України „Досягнення і проблеми клінічної інфектології” (Тернопіль, 2008, 21-22 травня), науково-практичній конференції «Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендемогенних інтоксикацій» (Чернівці, 2009, 13-14 жовтня), конгресі до 122-річчя від народження академіка Л. В. Громашевського (Чернівці, 2009, 8-9 жовтня), VII з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії», (Вінниця, 2010, 6-8 жовтня), першому конгресі євро-азійського товариства по інфекційним хворобам (Санкт-Петербург, 2010, 1-3 грудня), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування» (Харків, 2011, 31 березня-1 квітня), Всеукраїнській науково-

практичній конференції інфекціоністів «Природно осередковані інфекції» (Ужгород, 2012, 17-18 травня), науковому симпозиумі „Неінтенсивна інфузійна терапія у фтизіопульмонології та інших галузях медицини” (Донецьк, 2012, 27-28 вересня), II Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я» (Київ, 2013, 16-19 квітня), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» (Алушта, 2013, 3-4 жовтня), IV Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2015, 15-17 квітня), науково-практичній конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (Київ, 2015, 15-16 жовтня), науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування, профілактика» (Київ, 2015, 26-27 листопада) Тема дисертаційної роботи була затверджена на засіданні Республіканської Проблемної комісії з фаху “Анестезіологія та інтенсивна терапія” МОЗ та НАМН України від 6 квітня 2012 р., та на засіданні Республіканської Проблемної комісії з фаху “Інфекційні хвороби” МОЗ та НАМН України від 19 квітня 2011 р.

Результати цього дослідження були впроваджені у клініках ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України”, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України», ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», Клінічній лікарні «Феофанія» ДУС. Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчанні клінічних ординаторів і лікарів, що навчаються на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 39 робіт. У тому числі: 26 статей (5 одноосібно) у наукових фахових виданнях затверджених наказом МОН України (з них 9 у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз), 13 – у тезах матеріалів конференцій. Отримано 7 посвідчень на раціоналізаторську пропозицію, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 278 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, 8 розділів власних спостережень, що включають матеріали і методи дослідження, заключної частини, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що містить 482 джерела. Робота ілюстрована 47 таблицями (з них – 3 таблиці на 3 сторінках) і 63 рисунками (з них – 13 рисунків на 8 сторінках).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження та їх обґрунтування. За період дослідження 2006-2015 рр. обстежено 1379 пацієнтів в тому числі 55 ВІЛ-інфікованих, що отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації (ВІТ та Д) ІЕІХ. Зокрема, чоловіків було 284 (20,59 %), жінок – 1095 (79,41 %) віком від 15 до 77 років (середній вік становив $36,15 \pm 13,45$ років).

На підставі поєднання інфекційного, загально мозкового, лікворологічного, вогнищевих симптомів і даних магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку хворі з ураженнями ЦНС нами були розділені на такі групи: менінгоенцефаліт (МЕ) + менінгіт (М) – у 189 (13,71 %) хворих, розсіяний енцефаломієліт (РЕМ) + енцефаломієліт (ЕМ) – у 367 (26,61 %), енцефаломієлополірадикулонейропатія (ЕМПРНП) – у 126 (9,14 %), енцефаліт (Е) – у 117 (8,48 %), арахноенцефаліт (АЕ) – у 580 (42,06 %). Летальність серед всіх хворих склала 1,89 %, але суттєво відрізнялась в групах хворих за діагнозом.

Проаналізувавши летальність у групах хворих з різними діагнозами, з подальшого дослідження було виключено хворих з АЕ (летальність 0 %), РЕМ+ЕМ (летальність 0,54 %) та ЕМПРНП (летальність 0,79 %).

Таким чином, дослідження проведено у хворих на МЕ, де діагнози Е або М вказують лише на переважання тих чи інших синдромокомплексів при тяжкому інфекційному ураженні ЦНС і виділялись нами лише як уточнююча характеристика МЕ, що в межах МКХ 10 відповідало класам G 00-G 05 (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика хворих в залежності від етіології менінгоенцефаліту

Етіологія МЕ	Кількість хворих, n	Строки хвороби до госпіталізації, днів				ШКГ, M±m	Летальність, n (%)
		Середнє	Квартиль				
			1	2	3		
Бактеріальний неспецифічний	58	130,74	18,75	60,5	157,5	12,24±3,07	6 (10,34)
Туберкульозний	45	459,34	76	223,5	656,75	12,42±2,78	8 (17,78)
Криптококовий	10	125,40	68	72	87,5	11,5±2,01	3 (30,00)
Вірусний	154	385,55	21	73,5	345	14,15±1,84	4 (2,60)
Токсоплазмозний	39	179,05	52,5	102	207	13,82±2,27	2 (5,13)
ВСЬОГО	306	312,32	30	86	305	13,41±2,48	23 (7,52)

Як видно з наведених даних (табл. 1), найбільш тяжкою категорією хворих були пацієнти з туберкульозними (летальність 17,78 %) та криптококовими МЕ (летальність 30,00 %). Також важливим показником, що віддзеркалює ступінь тяжкості хворих при поступленні до ВІТ та Д є рівень порушення свідомості, який визначали за Шкалою ком Глазго (ШКГ).

Важливо відзначити, що більшість хворих було госпіталізовано до ВІТ та Д ІЕІХ вже після тривалого безуспішного проведення курсу стандартної терапії в інших лікувальних закладах України (табл. 1).

При встановленні діагнозів бактеріального, туберкульозного та криптококового ураження ЦНС використовували метод прямої бактеріоскопії зразків ліквору та рутинні бактеріологічні методи.

При дослідженні зразків ліквору у хворих на бактеріальні неспецифічні МЕ виявлялись: *Staphylococcus epidermidis*, *St. aureus* (в тому числі MRSA), *Streptococcus pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*. Між тим, етіологічний чинник було встановлено лише у 10,34 % хворих. У решти хворих з бактеріальними неспецифічними МЕ, при негативних результатах бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження зразків спинномозкової рідини (СМР), діагноз

встановлювався на підставі загальноклінічного (підвищення кількості нейтрофільних лейкоцитів у лікворі) та біохімічного досліджень (підвищення вмісту білку та зниження цукру у лікворі) при наявності клінічних проявів захворювання. Тобто підтвердити діагноз за допомогою лабораторного виявлення збудника не вдалось майже в 90 % пацієнтів з бактеріальними неспецифічними МЕ.

Етіологія захворювання додатково визначалася методами ПЛР та ІФА при дослідженні зразків крові та ліквору пацієнтів.

Додатково до дослідження було включено 18 хворих з вогнищевими ураженнями головного мозку пухлинного генезу, онкологічний діагноз яким було встановлено в процесі удосконалення диференційної діагностики між вогнищевими ураженнями головного мозку інфекційної та пухлинної етіології. Після встановлення діагнозу цих хворих було переведено для подальшого лікування до ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» (ІНХ) та виключено з подальших досліджень.

З етичних міркувань, створення контрольної групи пацієнтів, для перевірки ефективності інтратекальних методів інтенсивної терапії, у ВІТ та Д ІЕІХ було не можливим, адже більшість хворих, які поступали на лікування у ВІТ та Д, як зазначалося вище, вже попередньо безуспішно отримали курс стандартної терапії в інших лікувальних закладах. Тому повторне проведення стандартної терапії частині хворих (формування групи контролю), з метою рандомізації дослідження, ми вважаємо неприйнятним. Адже потенційно можливий результат дослідження, що виглядає наступним чином: *«У контрольній групі ми повторно провели стандартну терапію, яку пацієнти вже отримували на попередньому етапі лікування. У групі контролю летальність статистично вище ($p < 0,05$)».*

Тому, з метою порівняння ефективності комплексної інтенсивної терапії хворих на бактеріальні МЕ з використанням інтратекальних методів та стандартних методів лікування, в якості контрольної групи, ретроспективно досліджено медичну документацію 75 хворих з бактеріальними МЕ, що проходили лікування у Київській міській клінічній лікарні № 4 (КМКЛ №4) за період з 2011 по 2015 рр.

В групі контролю, строки від початку захворювання до моменту госпіталізації зазвичай не перевищували 20 діб. Лише двоє хворих було госпіталізовано на 30 добу від початку хвороби та одного на 160 добу. Середні строки госпіталізації 7,16 діб свідчать про гостроту процесу майже у всіх хворих.

При мікроскопії зразків ліквору хворих контрольної групи виявлялись грампозитивні коки та бацили. Серед них лише в одному зразку було ідентифіковано *Streptococcus pneumoniae*.

Показники лабораторного встановлення діагнозу при бактеріальних ураженнях ЦНС в контрольній групі досягали майже 40 %. При цьому, не зважаючи на гостроту процесу, в більшості випадків лабораторно встановити етіологію хвороби не вдалось, збудників виявляли лише у 16,36 % зразків ліквору.

Ступінь тяжкості стану пацієнтів контрольної групи за рівнем свідомості за ШКГ при поступленні до КМКЛ №4 в середньому становила $13,24 \pm 2,69$ балів.

Клініко-діагностичні дослідження виконані в клінічній діагностичній лабораторії ІЕІХ (свідоцтво про атестацію № ПТ-427/14 чинне до 07.12.2017 р.). Дослідження виконані відповідно до загальноновизнаних методик.

Дослідження на патогени людини методами ПЛР та ІФА проводилися в лабораторії «Український лікувально-діагностичний центр» (ліцензія МОЗ України 30028-ЮР) і «ДНК-лабораторія» (ліцензія МОЗ України АБ №121189), лабораторії молекулярної біохімії (атестат акредитації №ПТ-0355/01) (зав. лабораторією д. мед. н. Васильєва І. Р.) і у відділі нейроімунології (атестат Держстандарту №ПТ-0354/01) (зав. лабораторією проф. Лисяний Н. І.) ІНХ за стандартними методиками.

Найбільш оптимальним методом вимірювання лікворного тиску, для застосування при лікуванні пацієнтів з МЕ, ми вважаємо запропонований колективом авторів «Пристрій для вимірювання лікворного тиску» (Пат. на полезну модель РФ (RU) 38580, МПК А61В 19/00. 2004 р.), що складається з пункційної голки та поліетиленової трубки, що має на одному кінці жорстко закріплену сполучну канюлю.

Автори пропонують використовувати в якості поліетиленової трубки інфузійну систему, наявну в наборі до парентеральної форми препарату «Німотоп», що випускається фірмою "Bayer AG", а перевагами саме цієї системи рахують нанесене на внутрішню поверхню сполучної канюлі різьблення за допомогою якого трубку накручують на пункційну голку.

При проведенні досліджень ми дещо вдосконалили запропоновану систему зберігши її основні переваги, а саме: одноразовість, компактність, що дозволяє використовувати пристрій при виїзних консультаціях, і у військово-польових умовах. В якості поліетиленової трубки, нами запропоновано використання звичайної стерильної інфузійної системи для переливання розчинів без різьблення на канюлі з обрізаним фільтром. Перевагами вдосконаленого пристрою є: по-перше, широка доступність інфузійних систем, по-друге – зменшення підтікання ліквору та вірогідності випадкового зміщення пункційної голки при приєднанні та від'єднанні трубки від пункційної голки, за рахунок зменшення часу на маніпуляцію, адже канюля просто вставляється в голку без потреби накручування, забезпечуючи при цьому герметичність та надійність з'єднання. Крім того наявність на системі роликового затискача дозволяє, після вимірювання тиску та від'єднанні трубки від голки, легко перелити вміст трубки до пробірки для проведення подальших лабораторних досліджень не втрачаючи при цьому ліквор (рис. 1).

Вимірювання лікворного тиску проводили наступним чином: відразу після проведення люмбальної пункції пацієнту, що знаходився в положенні лежачі на боці на горизонтальній поверхні, під'єднували до пункційної голки вищезгадану систему, тримаючи трубку суворо вертикально; після припинення підйому стовпчика ліквору в трубці, асистент прикладав поряд звичайну лінійку по якій відмічалась величина лікворного тиску у міліметрах водного стовпчика. Обов'язковою також була перевірка прохідності лікворних шляхів за допомогою ліквородинамічних проб Квекенштедта, Пуссєпа, Стукєя, Нонне.

Корекцію лікворної гіпертензії, при початку лікування, всім хворим з лікворогіпертензійним синдромом на тлі МЕ, проводили методом повторних пункцій: виконували серію повторних пункцій (від 2 до 7) з вимірюванням лікворного тиску під час кожної пункції. В залежності від початкового лікворного тиску виводили від 5 до 50 мл ліквору, контролюючи тиск наприкінці маніпуляції так, щоб зниження відбувалось на 30-40 % від початкового рівня, але не нижче 100 мм водн. ст.

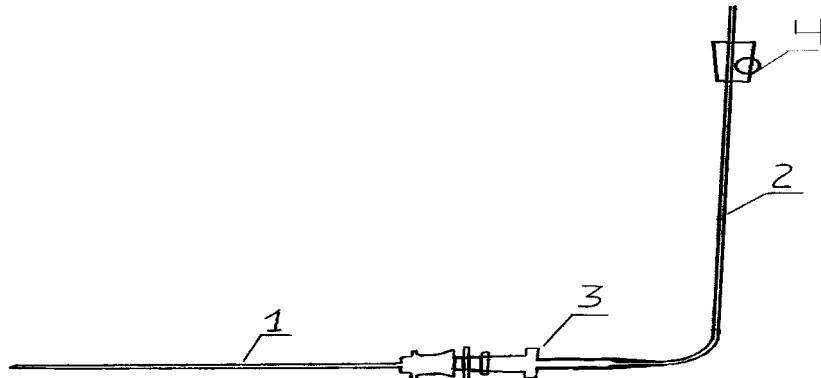


Рис. 1 Схема вдосконаленого пристрою для вимірювання лікворного тиску: 1- голка для проведення люмбальної пункції; 2 – поліетиленова трубка (інфузійна система для переливання розчинів з обрізаним фільтром); 3-сполучна канюля без різьблення; 4- роликовий затискач.

По завершенню виведення всім хворим інтратекально вводили 8-12 мг дексаметазону та, в окремих випадках за показами, антибактеріальні препарати.

В разі збереження високих показників лікворного тиску після проведення 5-7 маніпуляцій встановлювали люмбальний дренаж, з метою постійного відведення ліквору на протязі від 3 до 7 діб.

Троє хворих, у зв'язку з безуспішністю спроб корекції лікворної гіпертензії за допомогою методу повторних пункцій та повторних дренажів, були прооперовані: встановлено вентрикуло-перитонеальні шунти.

У інших трьох випадках для боротьби зі стійким лікворогіпертензійним синдромом використовували, розроблений нами, пристрій для виведення СМР та багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини, на який отримано патент України на корисну модель (Пат. 105754 Україна, А61В 17/34 Пристрій для багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини та виведення ліквору 2016 р.).

Експериментальне дослідження безпечності інтратекального шляху введення препаратів проведено на нелінійних білих щурах чоловічої статі (самці), масою 200 – 230 г. Виходячи з мінімально достатньої кількості тварин, для подальшої статистичної обробки отриманих результатів, експеримент проведено на 30 щурах (чотири групи дослідження по 6 тварин та 6 – група контролю). Для дослідження використано препарати: «Меронем» (меропенем), 1 г сухої речовини, виробництва «АстраЗенека ЮК» (Великобританія), серія № X131 (перша група дослідження), «Далацин Ц» (кліндаміцин), 1 ампула – 2 мл – 300 мг речовини, виробництва «Pfizer» (США), серія № Y00577 (друга група), «Лефлоцин» (левофлоксацин), 1 флакон – 100 мл – 500 мг діючої речовини, виробництва «Юрія-Фарм» (Україна), серія № 201011 (третья група дослідження), «РІФОНАТ» (рифаміцин), 1 флакон – 5,0 мл, 1 мл містить рифаміцину натрієвої солі 30 мг, виробництва «Юрія-Фарм» (Україна), серія № 010611 (четверта група дослідження) та «Дексаметазон» (дексаметазон), виробництва «КРКА» (Словенія), в 1 мл – 4 мг діючої речовини, серія А48020 (в усіх групах дослідження).

Щурам, що перебували під хлоралгідратним наркозом (300,0 мг/кг маси тіла, внутрішньочеревно), у третій шлуночок мозку, під стереотаксичним контролем, було імплантовано сталеву спрямовуючу канюлю 23 калібру з мандреном.

Безпосередньо перед уведенням досліджуваних препаратів мандрен заміщали на внутрішню канюлю 30 калібру, що була попередньо заповнена відповідним розчином антибіотику.

У першій групі дослідження розчин для уведення готували шляхом розчинення 1,0 г меропенему у 6,6 мл дексаметазону (26,4 мг). Інтрацеребровентрикулярне (інтратекальне) введення препаратів проводили протягом 5 хв. в об'ємі 10 мкл, що складало 1,5 мг меропенему + 40 мкг дексаметазону (на кілограм ваги – приблизно 7,5 мг меропенему + 0,2 мг дексаметазону).

У другій групі дослідження розчин для уведення готували шляхом змішування 1,0 мл (150 мг) кліндаміцину з 3 мл дексаметазону (12 мг). Інтрацеребровентрикулярне (інтратекальне) введення препаратів проводили протягом 5 хв. в об'ємі 10 мкл, що складало 0,375 мг кліндаміцину + 30 мкг дексаметазону (на кілограм ваги – приблизно 1,875 мг кліндаміцину + 0,15 мг дексаметазону).

У третій групі дослідження розчин для уведення готували шляхом змішування 3,0 мл (15 мг) левофлоксацину з 1,0 мл дексаметазону (4 мг). Інтрацеребровентрикулярне (інтратекальне) введення препаратів проводили протягом 5 хв. в об'ємі 10 мкл, що складало 37,5 мкг левофлоксацину + 10 мкг дексаметазону (на кілограм ваги – приблизно 0,1875 мг левофлоксацину + 0,05 мг дексаметазону).

У четвертій групі дослідження розчин для уведення готували шляхом змішування 3,0 мл (90 мг) рифаміцину з 1,0 мл дексаметазону (4 мг). Інтрацеребровентрикулярне (інтратекальне) введення препаратів проводили протягом 5 хв. в об'ємі 10 мкл, що складало 225 мкг рифаміцину + 10 мкг дексаметазону (на кілограм ваги – приблизно 1,125 мг рифаміцину + 0,05 мг дексаметазону).

Інфузію здійснювали тричі з інтервалом 48 годин за допомогою хроматографічного шприца. Щурам контрольної групи у такий же спосіб вводили рівний об'єм апірогенного ізотонічного розчину натрію хлориду.

Спостереження за тваринами проводили у перші дві години після кожного введення препаратів. Оцінювали вегетативні функції щурів та їхні поведінкові реакції: температуру тіла, настороженість, роздратованість, зміну ЧД, наявність ціанозу шкіри та слизових оболонок, рухову активність, наявність тремору та/або судом, больові рефлекси, екзофтальм, саливацію, птоз, зміни з боку шкіряних покривів. Крім цього, щоденно відстежували загибель тварин у групах.

Під час другого уведення препаратів (до та після інфузії) проводили реєстрацію ЧСС, ЧД, ЕКГ за допомогою багатофункціонального поліграфу.

Через 48 годин після третього введення препаратів (6 діб) тварин піддослідної і контрольної груп, що перебували під хлоралгідратним наркозом (300,0 мг/кг маси тіла, внутрішньочеревно), знеживлювали декапітацією. Збирали кров для проведення біохімічних та гематологічних досліджень відповідно в суху пробірку та пробірку з антикоагулянтом (гепарин 5 ОД/мл). Визначали рівень гемоглобіну, час згортання крові, кількість еритроцитів, лейкоцитів, рівень трансаміназ – АлАТ, АсАТ, глюкози, загального білку, лужної фосфатази, креатинину, сечовини згідно загальноприйнятими методиками.

Для гістологічного дослідження взято органи і тканини 6 нелінійних білих щурів самців кожної групи: контрольна група – тварини, які одержували апірогенний

ізотонічний розчин натрію хлориду, 1 група – меропенем, 2 група – кліндаміцин, 3 група – левофлоксацин, 4 група – рифаміцин.

Хребетний стовп довжиною 0,5 см, що містить ділянку спинного мозку на рівні нижнього шийного сегмента, був фіксований в 10 % нейтральному формаліні. Для попередження механічних пошкоджень спинного мозку його залишали в мозковому каналі, зразки декальцинували мурашиною кислотою.

Головний мозок після розтину черепної коробки вилучали цілком. Після фіксації у формаліні, робили серединний сагітальний розріз головного мозку і вирізали зразок тканини таким чином, щоб у нього потрапляло місце імплантації канюлі.

При розтині також відбирали зразки печінки і нирок розміром приблизно 1x0,5x0,5 см, печінки – з серединної частки, нирки – поперечний розріз від капсули до воріт. Зразки тканин фіксували в 10 % формаліні, потім зневоднювали в батареї спиртів зростаючої концентрації і, після просочення, заливали в парафін.

За допомогою мікроматома готували зрізи товщиною 5-7 мкм. Депарафіновані зрізи фарбували за стандартною методикою гематоксиліном і еозином для оглядового гістологічного аналізу загальноприйнятими в морфологічних дослідженнях методами.

При визначенні концентрації антибактеріальних препаратів у лікворі хворих на МЕ відбір зразків СМР для першого (до початку інтратекальної терапії) вимірювання здійснювали що найменше після 48-годинного внутрішньовенного введення відповідних препаратів: – меропенему у дозі 1-2 г * 4 р/добу; – кліндаміцину у дозі 600 мг * 4 р/добу; – левофлоксацину у дозі 500 мг * 2 р/добу. Виконували люмбальну пункцію на рівні L₃–L₄ та відбирали 0,5–1,0 мл ліквору для дослідження. Після цього, в залежності від маси тіла хворого та показників лікворного тиску, інтратекально вводили відповідні антибактеріальні препарати: меропенем в дозі від 100 до 200 мг та 8 мг дексаметазону, або кліндаміцин в дозі 150 мг та 8 мг дексаметазону, або левофлоксацин в дозі 15 мг та 8 мг дексаметазону. Відбір зразків ліквору для другого вимірювання концентрації поводити у того самого пацієнта через добу після інтратекального введення препаратів.

Дослідження з визначення концентрацій левофлоксацину, кліндаміцину та меропенему у лікворі хворих проведені методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектуванням. Ідентифікацію діючих речовин (левофлоксацин, кліндаміцин, меропенем) в зразках ліквору пацієнтів проводили за часом утримування в градувальних розчинах, кількісне визначення – за відповідною залежністю площі хроматографічного піку речовини від концентрації в градувальному розчині, яку встановлювали на підставі кореляційного та регресійного аналізів.

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою тріал – версії пакету «Statistica» корпорації StatSoft. Статистично значущими вважали дані з рівнем вірогідності $p < 0,05$.

Результати досліджень. Приводом для проведення досліджень, з метою удосконалення диференційної діагностики між вогнищевими ураженнями головного мозку пухлинного та інфекційного генезу, послуговували наступні чотири клінічні випадки.

Хворих, з неврологічними скаргами, симптоматикою вогнищєвого ураження ЦНС, після неврологічного огляду та проведення МРТ, яке виявило вогнищєве

ураження речовини головного мозку, було первинно направлено до ІНХ для проведення оперативних втручань с приводу злоякісного новоутворення речовини головного мозку. Після огляду та підтвердження онкологічного діагнозу, двом хворим проведено діагностичну стереотаксичну біопсію, ще двох хворих прооперовано. При цитологічному дослідженні біоптату та післяопераційного матеріалу атипичних клітин не знайдено. Крім того, після проведення біопсії та оперативного втручання загальний стан хворих погіршився: кількість та розмір вогнищ ураження речовини головного мозку збільшились, патологічна неврологічна симптоматика нароста, як за рахунок вогнищевих, так і за рахунок загальнономозкових порушень. Були викликані для консультації фахівці ВІТ та Д ІЕІХ, проведене за рекомендацією дослідження на ВІЛ встановило позитивний статус хворих. Пацієнти, для проведення подальшої диференційної діагностики та комплексної інтенсивної терапії, були переведені до ВІТ та Д ІЕІХ. Проведені під час лікування дослідження крові та ліквору на патогени людини дозволили встановити діагноз: в трьох випадках – церебральний токсоплазмоз, в одному – туберкульоз головного мозку. Комплексна інтенсивна терапія хворих у ВІТ та Д в трьох випадках мала позитивний результат – у хворих повністю зникла патологічна загальнономозкова симптоматика, виразність вогнищевої симптоматики значно зменшилась, що дозволило частково поновити працездатність хворих та проводити подальше лікування в амбулаторних умовах. Одна з прооперованих хворих померла.

При аналізі цих випадків встановлено, що всіх хворих поєднувала схожа патологічна неврологічна загальнономозкова та вогнищева симптоматика з переважаючим вогнищевої. Також типовою була картина при МРТ дослідженні головного мозку: у всіх хворих при МРТ дослідженні було виявлено вогнищеве ураження головного мозку у вигляді одного або декількох новоутворень з кільцеподібним вогнищем, що мало в центрі зону розпаду (некрозу), а по периферії – значну зону набряку. У всіх випадках лікарями променевої діагностики було зроблено висновок про онкологічну природу вогнищ, виявлених при МРТ, що разом з клінічною картиною призвело до встановлення помилкового діагнозу. Адже слід зазначити, що при деяких злоякісних новоутвореннях речовини головного мозку неврологічна симптоматика та вогнища ураження головного мозку виглядають аналогічно.

Аналіз вищезазначених випадків призвів до перегляду діагностичної тактики у хворих з вогнищевими ураженнями головного мозку.

Для надання консультативної допомоги та дообстеження з ІНХ було направлено ще 25 хворих, без попереднього проведення хірургічних втручань. Наявність вогнищ ураження речовини головного мозку підтверджувалась при проведенні МРТ дослідження. У всіх випадках висновком лікарів променевої діагностики було встановлено онкологічну етіологію процесу.

Таким чином, у 29 хворих нами було проведено диференційну діагностику між вогнищевими ураженнями головного мозку пухлинного та інфекційного генезу.

Після проведення комплексної діагностики, з обов'язковим обстеженням всіх хворих на ВІЛ та дослідженням зразків ліквору і крові методами ПЛР та ІФА, було встановлено наступні діагнози: пухлина головного мозку – у 18 (62,1 %) пацієнтів,

туберкульозний МЕ – у 7 (41,4 %) хворих, токсоплазмозний МЕ – в 4 (13,8 %) випадках.

У більшості випадків (62,1 %) МРТ діагноз було підтверджено подальшим обстеженням, що свідчить про діагностичну цінність цього метода. Відсутня статистично значуща різниця між кількістю встановлених онкологічних діагнозів за даними МРТ (n=29) та онкологічних діагнозів після дообстеження (n=18) ($p > 0,05$ при застосуванні точного двостороннього критерію Фішера).

Однак в 37,9 % випадків було діагностовано інфекційну патологію у вигляді туберкульозного та токсоплазмозного МЕ, що дозволяє стверджувати, що для проведення диференційної діагностики між онкопроцесом та інфекційною патологією, проведення лише загальноклінічного, неврологічного та МРТ дослідження недостатньо.

Отримані дані свідчать про дуже високу інформативність, щодо проведення диференційно – діагностичного пошуку, дослідження на ВІЛ. Якщо серед ВІЛ – негативних пацієнтів інфекційна патологія була виявлена тільки у 4 хворих (лише 20 % від усіх обстежених ВІЛ – негативних), то серед ВІЛ – позитивних хворих інфекційна патологія встановлена у 7 хворих (77,8 % від усіх обстежених ВІЛ – позитивних) ($r = 0,55$ при $p < 0,01$ при застосуванні критерію кореляції Спірмена). При чому токсоплазмозний МЕ встановлено тільки у ВІЛ – позитивних пацієнтів ($r = 0,6$ при $p < 0,01$ при застосуванні критерію кореляції Спірмена).

З урахуванням низької вартості та легкості проведення дослідження на ВІЛ, у порівнянні з іншими діагностичними методами, виявлені закономірності дозволяють рекомендувати обстеження на ВІЛ всім хворим з вогнищевими ураженнями головного мозку на етапі диференційно – діагностичного пошуку відразу після виявлення при МРТ діагностиці вогнищ.

Одночасно з проведенням дослідження на ВІЛ, всі хворі цієї групи обстежувались на наявність маркерів токсоплазмозу методами ІФА та ПЛР. Обстежували зразки крові та ліквору кожного пацієнта. При цьому діагностична цінність обстеження крові та ліквору тими самими методами виявилась різною.

Як свідчать наведені дані (табл. 2) діагностична цінність дослідження крові на наявність імуноглобулінів класу G до токсоплазми, з метою підтвердження токсоплазмозного МЕ, дорівнює нулю, адже у всіх хворих не залежно від встановленого в подальшому діагнозу в крові було підвищено титр імуноглобулінів класу G до токсоплазми.

В той же час дослідження ліквору, як методом ІФА так і методом ПЛР, має більше діагностичне значення. Між позитивними результатами дослідження ліквору на токсоплазмоз (ПЛР або ІФА) та кінцевим діагнозом токсоплазмозний МЕ є статистично достовірний зв'язок ($r > 0,5$ при $p < 0,01$ при застосуванні критерію кореляції Спірмена). При цьому не знайдено достовірного зв'язку між позитивними дослідженнями ліквору на токсоплазмоз (ПЛР або ІФА) та кінцевим онкологічним діагнозом ($r = 0,2$ при $p > 0,05$ при застосуванні критерію кореляції Спірмена). Пробне протитоксоплазмозне лікування було призначено всім хворим з позитивними результатами обстеження ліквору на токсоплазмоз. Лише у ВІЛ – позитивних пацієнтів отримано терапевтичний ефект. У ВІЛ – негативних лікування припинено, у зв'язку з неефективністю, та остаточно встановлено онкологічний діагноз.

Результати обстеження хворих з вогнищевим ураженням ЦНС на токсоплазмоз

Встановлений діагноз	Метод дослідження	Позитивні результати, n (%)		Негативні результати, n (%)
		Кров	Ліквор	Ліквор
Пухлина головного мозку	<i>ПЛР</i>	0	0	15 (83,33)
	<i>ІФА</i>	18 (100)	3 (16,67)	
Туберкульозний менінгоенцефаліт	<i>ПЛР</i>	0	0	7 (100)
	<i>ІФА</i>	7 (100)	0	
Токсоплазмозний* менінгоенцефаліт	<i>ПЛР</i>	0	2(50,00)*	0
	<i>ІФА</i>	4 (100)	3 (75,00)*	
Всього досліджень	<i>ПЛР</i>	0	2 (6,90)	22 (75,86)
	<i>ІФА</i>	29 (100)	6 (20,69)	

Примітка. * статистично значущий зв'язок між діагнозом та результатами досліджень ($r > 0,5$ при $p < 0,01$ за критерієм кореляції Спірмена).

Позитивні результати дослідження ліквору на імуноглобуліни класу G до токсоплазми у ВІЛ-негативних пацієнтів з онкологічним діагнозом, на нашу думку, обумовлені, або домішкою крові у пробі під час проведення люмбальної пункції з метою забору ліквору для проведення досліджень на патогени людини, або значним порушенням властивостей гематоенцефалічного бар'єру в наслідок наявної онкологічної патології.

Таким чином, зроблено висновок про розвиток токсоплазмозного МЕ лише на тлі виразного імунодефіциту, що в даних випадках був викликаний ВІЛ-інфекцією. Для підтвердження або зняття діагнозу токсоплазмозного МЕ обов'язковим є дослідження ліквору методом ІФА та ПЛР. Дослідження крові на токсоплазмоз методом ІФА має цінність лише при негативному результаті, встановлюючи відсутність інфікування токсоплазмою. Позитивний результат виявлення в крові імуноглобулінів класу G до токсоплазми диференційно – діагностичної цінності не має.

З метою виявлення у онкологічних хворих можливих новоутворень в інших органах і системах та додаткових ознак інфекційного процесу при туберкульозі, всім хворим проведено КТ органів черевної порожнини, грудної порожнини та малого тазу.

Застосування цих досліджень дозволило встановити вірний діагноз у випадках генералізованого туберкульозу та онкозахворювання, вразі виявлення первинної пухлини або метастазів в органах черевної та/або грудної порожнини.

З метою дослідження диференційно-діагностичного значення рівню лікворного тиску, проведено вимірювання цього параметру у 306 хворих з різними за етіологією МЕ на протязі всього лікування у ВІТ та Д ІЕІХ. При проведенні статистичного аналізу визначено, що хворі груп з туберкульозним МЕ та криптококовим МЕ відрізняються від інших підвищеним тиском та не відрізняються між собою. Середні показники лікворного тиску хворих інших груп між собою статистично не відрізняються (табл. 3).

Встановивши факт підвищеного лікворного тиску у хворих з туберкульозними та криптококовими МЕ на протязі всього лікування, було вирішено перевірити: чи може слугувати рівень підвищення лікворного тиску додатковим критерієм, крім вже відомих та загальноприйнятних лабораторно-клінічних методів, що дозволяє провести диференційну діагностику серед хворих на серозні МЕ, ще на початку лікування. Адже

завичай, діагностика неспецифічних бактеріальних (гнійних) менінгоенцефалітів не викликає складнощів у зв'язку з типовими змінами у загальному та біохімічному аналізах ліквору. Помилки частіше виникають при проведенні диференційної діагностики серозних менінгоенцефалітів. Саме у цих випадках отримання додаткового диференційно-діагностичного критерію може бути тим вирішальним фактором, що дозволить запідозрити у хворого туберкульозний або грибовий процес та своєчасно встановити діагноз і розпочати відповідну терапію.

Таблиця 3

Показники лікворного тиску у хворих на менінгоенцефаліти різної етіології на протязі лікування

Етіологія МЕ	Кількість хворих, n	Кількість вимірювань лікворного тиску, n	Середня кількість вимірювань на 1 хворого, n	Середній тиск, мм вод. ст. (M±m)
Бактеріальний неспецифічний	58	156	2,7	153,14±81,36
Туберкульозний	45	248	5,51	297,72±172,83*
Криптококовий	10	58	5,8	286,72±109,37*
Вірусний	154	250	1,62	138,12±68,41
Токсоплазмозний	39	89	2,28	179,44±60,72
ВСЬОГО	306	801	2,62	205,81±135,51

Примітка. * – $p < 0,05$ при застосуванні дисперсійного аналізу та уточнення за критерієм достовірно значущої різниці (ДЗР) Тьюкі.

Ми з'ясували різницю між середніми показниками лікворного тиску у хворих з серозними МЕ та кількість хворих в кожній групі з порушеннями лікворного тиску на момент поступлення до лікарні (першому вимірюванні лікворного тиску).

При обчисленні отриманих даних результат вийшов дещо інший ніж при з'ясуванні різниці середніх значень лікворного тиску на протязі всього лікування. Лише група хворих з туберкульозними МЕ статистично достовірно відрізнялись від інших, крім групи хворих на криптококовий МЕ, за підвищеними середніми значеннями лікворного тиску при першому вимірюванні. Між рештою груп встановити статистично достовірну різницю в середніх значеннях рівню лікворного тиску, при першому вимірюванні, не вдалось (табл. 4).

Таблиця 4

Показники лікворного тиску у хворих з серозними менінгоенцефалітами різної етіології при першому вимірюванні

Етіологія	Кількість хворих, n	Лікворний тиск, мм вод. ст. (M±m)
Туберкульозний	45	369,71±176,29*
Криптококовий	10	293,33±122,78
Вірусний	154	168,60±69,79
Токсоплазмозний	39	214,29±79,23
ВСЬОГО	248	208,91±124,36

Примітка. * – $p < 0,05$ при застосуванні дисперсійного аналізу та уточнення за критерієм ДЗР Тьюкі.

Тобто, встановлення підвищеного рівню лікворного тиску при першому вимірюванні у хворих на серозний МЕ, при середніх значеннях близько 370 мм вод. ст. та вище, вказує на достовірну вірогідність туберкульозного МЕ та необхідність проведення диференційної діагностики з криптококовим МЕ, практично виключаючи діагнози вірусного та токсоплазмозного МЕ.

Отримані нами при дослідженні результати спростовують твердження, що перебіг будь-якого МЕ супроводжується підвищенням лікворного тиску. Встановлено, що вимірювання цього параметру, при поступленні хворого до лікувального закладу, може слугувати додатковим діагностичним критерієм, у пацієнтів з серозними МЕ.

Крім рівню лікворного тиску досліджено різницю в кількості хворих з порушеннями лікворного тиску у кожній групі пацієнтів з серозними МЕ на момент поступлення. Для з'ясування відмінностей між групами за цим параметром, додатково врахували гостроту процесу, тобто строки від початку захворювання до моменту госпіталізації (проведення першого вимірювання тиску).

У зв'язку з тим, що, за даними анамнезу, лише серед хворих з вірусними МЕ були пацієнти, що поступили на лікування до ВІТ та Д в перші 10 діб від початку хвороби, нам вдалось врахувати показник гостроти процесу лише у цієї категорії хворих. За показником тривалості хвороби до госпіталізації хворих з вірусними МЕ додатково було поділено на дві підгрупи: до 10 діб та після цього строку.

Отримані дані (табл. 5) свідчать, що кількість пацієнтів, які мали підвищений лікворний тиск на момент госпіталізації, статистично відрізнялась лише для групи хворих на вірусний МЕ з тривалістю хвороби до початку лікування понад 10 діб.

Таблиця 5

**Кількість хворих на серозні менінгоенцефаліти
з порушеннями лікворного тиску при першому вимірюванні**

Етіологія МЕ	Кількість хворих, n	Кількість хворих з підвищеним тиском >180 мм вод. ст., n (%)	Кількість хворих зі зниженим тиском <60 мм вод. ст., n (%)
Туберкульозний	45	32 (71,1 %)	0 (0,0 %)
Криптококовий	10	8 (80 %)	0 (0,0 %)
Вірусний анамнез до 10 діб	26	21 (80,8 %)	0 (0,0 %)
Вірусний анамнез понад 10 діб	128	27 (21,1 %)*	2 (1,56 %)
Токсоплазмозний	39	20 (51,3 %)	0 (0,0 %)
ВСЬОГО	248	108 (43,55 %)	2 (0,81 %)

Примітка: * – $p < 0,05$ при застосуванні критерію χ^2 .

Слід також зауважити, що знижені показники лікворного тиску при першому вимірюванні нами встановлені лише у двох пацієнтів з вірусними МЕ, які мали тривалість хвороби до госпіталізації понад 10 діб.

З отриманих даних логічно випливає практичний висновок: лише в разі встановлення на момент госпіталізації нормальних або знижених показників лікворного тиску у пацієнтів з серозним МЕ, при тривалості хвороби в анамнезі

понад 10 діб, в першу чергу слід розглядати вірусну етіологію процесу, в інших випадках слід запідозрити специфічну етіологію процесу (туберкульоз, токсоплазмоз, криптокок тощо). Таким чином нами додатково підтверджено диференційно-діагностичну цінність вимірювання лікворного тиску.

Отримані дані, що наведені вище, дозволяють запропонувати наступну послідовність диференційно – діагностичного пошуку при підозрі на МЕ, у тому числі при вогнищевих ураженнях ЦНС:

1 етап – неврологічне обстеження;

2 етап – МРТ дослідження головного мозку;

3 етап – дослідження крові на ВІЛ;

4 етап – визначення патогенів людини у крові методом ПЛР та ІФА;

5 етап – діагностична пункція з вимірюванням лікворного тиску (обов'язкове загальне, біохімічне, бактеріоскопічне, бактеріологічне дослідження ліквору та визначення патогенів людини у лікворі методами ПЛР та ІФА);

6 етап – призначення етіотропної терапії інфекційного захворювання.

Додаткові методи обстеження: КТ органів грудної, та черевної порожнини та малого тазу; стереотаксична біопсія вогнища в головному мозку.

Таким чином:

– виконання етапів диференційно – діагностичного пошуку дозволить в більш стислі строки встановити вірний діагноз та призначити стартову етіотропну терапію, виключивши зайві дослідження та своєчасно зробивши необхідні;

– найбільш інвазивні та коштовні дослідження провести на наступних етапах, якщо діагноз не буде встановлено при виконанні більш ранніх етапів.

Виконання всіх етапів диференційно – діагностичного пошуку не є обов'язковим для встановлення діагнозу. Обов'язковим та головним на нашу думку є виконання послідовності діагностичних дій при невстановленому діагнозі.

Інtrateкальну корекцію лікворної гіпертензії проводили у всіх хворих з лікворогіпертензійним синдромом на тлі МЕ, незалежно від етіології захворювання. Середні показники лікворного тиску відрізнялись в кожній групі на момент початку проведення інтенсивної терапії (табл. 6).

Таблиця 6

Показники лікворного тиску у хворих на менінгоенцефаліти різної етіології з лікворною гіпертензією при першому вимірюванні

Етіологія МЕ	Середній тиск, мм вод. ст. (M±m)	Кількість хворих з підвищеним (>180 мм вод. ст.) тиском, n
Бактеріальний неспецифічний	290,00±133,63	8
Туберкульозний	392,81±166,12*	32
Криптококовий	315,00±111,36	8
Вірусний	240,21±39,87*	48
Токсоплазмозний	250,48±51,13*	21
ВСЬОГО	292,31±120,65	117

Примітка. * $p < 0,05$ при застосуванні дисперсійного аналізу та уточнення за критерієм ДЗР Тьюкі.

Виявлена статистично достовірна різниця середніх показників лікворного тиску між хворими, що мали лікворну гіпертензію, з туберкульозними МЕ і вірусними-МЕ та між групою пацієнтів з туберкульозними МЕ та токсоплазмозними. Встановлено, що між іншими хворими на МЕ з лікворною гіпертензією немає статистично достовірної різниці в середніх показниках лікворного тиску при першому вимірюванні під час госпіталізації.

Тобто, хворі з вірусними та токсоплазмозними МЕ мали відносно нижчі показники лікворного тиску на момент початку лікування, а найбільш високим цей показник був у хворих з туберкульозними МЕ.

Інtrateкальну корекцію лікворної гіпертензії проводили, при необхідності, на протязі усього лікування. У всіх хворих з метою корекції лікворогіпертензивного синдрому застосовували метод повторних пункцій.

З метою встановлення змін показників на протязі лікування було досліджено рівні лікворного тиску у хворих кожної групи в динаміці (рис. 2).

При застосуванні методу повторних пункцій було відмічено, що в групі хворих з вірусною етіологією захворювання стійке зниження лікворного тиску відбувалось у всіх хворих вже після проведення першого сеансу інtrateкальної корекції.

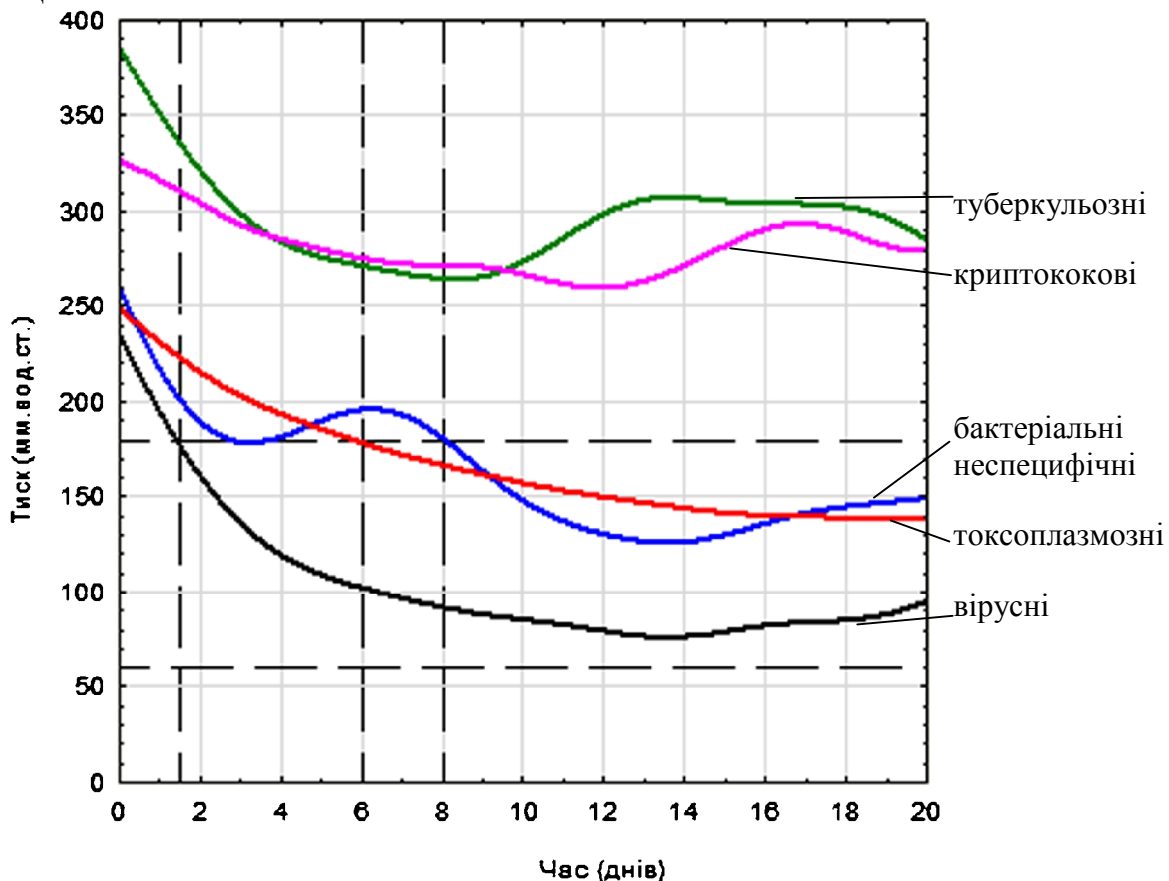


Рис. 2 Діаграма розсіяння показників лікворного тиску у хворих з лікворною гіпертензією на тлі етіологічно різних МЕ.

Примітка. Позначено горизонтальними пунктирними лініями межі нормального лікворного тиску: верхня межа 180 мм вод. ст. та нижня 60 мм вод. ст.; вертикальні пунктирні лінії визначають тривалість лікворної гіпертензії до нормалізації в різних групах хворих при застосуванні методу повторних пункцій.

Крім того, у 8 хворих (16,67 %) спостерігались явища лікворної гіпотензії, які проявлялись у 6 хворих (12,5 %) у вигляді зниження лікворного тиску від 50 до 0 мм вод. ст., без виникнення клінічних проявів цього стану, а у 2 хворих (4,12 %) у вигляді класичного постпункційного синдрому (постуральний головний біль, головокружіння). В одному випадку, у зв'язку з стійкою лікворною гіпотензією, були застосовані лікувальні заходи спрямовані на підвищення (нормалізацію) лікворного тиску.

У загальній групі хворих (табл. 1, n=154), з вірусними ураженнями ЦНС загинуло 4 (2,60 %), що було пов'язано з тяжкими ураженнями ствольних структур, ускладненими множинними точковими крововиливами, при цьому під час проведення вимірювань лікворного тиску, цей показник у них знаходився у межах норми.

У 5 (62,50 %) пацієнтів, з лікворною гіпертензією на тлі бактеріальних неспецифічних МЕ, при проведенні корекції лікворної гіпертензії за допомогою методу повторних пункцій, спостерігалось поступове зниження лікворного тиску, стійка нормалізація якого була відмічена на восьму добу лише після проведення 5-7 маніпуляцій. У жодного хворого не було клінічних ознак постпункційного синдрому.

Слід зазначити, що серед усіх хворих з бактеріальними неспецифічними МЕ (табл. 1, n=58) лише у 8 (13,79 %) було встановлено підвищений лікворний тиск на момент госпіталізації до ВІТ та Д. На нашу думку, це пов'язано з тривалими строками від початку хвороби до госпіталізації, що в середньому складала 130,74 діб (медіана 60,5 діб), адже хворих було переведено з інших лікувальних закладів де їм попередньо безуспішно проводили лікування. Шість хворих (10,34 %), що знаходились у вкрай тяжкому стані, загинули. З них у 3 хворих було діагностовано вторинний МЕ викликаний *Pseudomonas aeruginosa*, з деструкцією мозкової тканини та подальшим розвитком стійкої непрохідності лікворних шляхів. У інших двох хворих, що померли, було діагностовано вторинний МЕ викликаний MRSA, та в одному випадку збудник не був встановлений. У цих хворих в анамнезі відзначалась довготривала (від 10 до 40 днів) посттравматична назальна лікворея, після припинення якої, через декілька днів, стан хворих погіршувався, а вже під час проведення другої пункції було діагностовано непрохідність лікворних шляхів, що розвинулась внаслідок оклюзії фібрином та набряку мозку. Спроби відновлення ліквородинаміки, за допомогою дренивання лікворної системи шляхом зовнішньої катетеризації шлуночків головного мозку, виявилися безуспішними.

Серед 21 хворого на токсоплазмозний МЕ, з лікворогіпертензивним синдромом на початку лікування, при застосуванні методу повторних пункцій, на восьмий день проведення комплексної інтенсивної терапії, вдалось нормалізувати лікворний тиск у 17 (80,95 %) пацієнтів. Виникнення лікворної гіпотензії або клінічних ознак постпункційного синдрому після проведення сеансів інтратекальної корекції лікворної гіпертензії не спостерігалось. Загалом у групі хворих з токсоплазмозним МЕ (табл. 1, n=39) загинуло 2 хворих (5,13 %), які до поступлення в ВІТ та Д на протязі більше трьох тижнів помилково лікувались від герпесвірусного енцефаліту в інших лікувальних закладах.

Серед 32 хворих, з лікворною гіпертензією при госпіталізації на тлі туберкульозного МЕ, при застосуванні методу повторних пункцій, лише в 14 випадках (43,75 %) вдалось досягти стійкої нормалізації лікворного тиску після проведення 7 маніпуляцій. У решти 18 (56,25 %) хворих використовували зовнішнє постійне дронування лікворного простору через інтратекальний катетер, що встановлювався ендолюмбально на рівні від L₅ до L₂ на 3-7 діб. Час катетеризації обмежувався, або поступовою нормалізацією лікворного тиску, або ознаками початку запального процесу в місці входження катетеру, що потребувало переустановлення катетеру. У 10 хворих (31,25 %) спостерігали рецидиви лікворної гіпертензії, що потребувало переустановлення катетеру від двох до чотирьох разів загальним терміном від 12 до 28 діб. Серед них 4 хворих (40,00 %) загинули. Трьом хворим з лікворогіпертензійним синдромом, яким не вдалось нормалізувати лікворний тиск за допомогою дронування навіть після декількох повторних катетеризацій, було проведено операцію вентрикуло-перитонеального шунтування. На протязі перших трьох діб у всіх хворих відзначалось значне покращення самопочуття за рахунок регресії загально мозкової патологічної неврологічної симптоматики: підвищення рівню свідомості, активізація рухів тощо. На 3-5 добу відмічено підвищення температури з подальшим поступовим погіршенням загального стану, гостроти зору, слуху та зростанням загально мозкової патологічної симптоматики. У двох хворих, у зв'язку з оклюзією шунта, на протязі місяця після першого оперативного втручання проведені повторні операції вентрикуло-перитонеального шунтування, у однієї хворої через два місяці розвинулась картина гідроцефалії, що супроводжувалась виразною лікворною гіпотензією. Всі прооперовані хворі (100 %) загинули на протязі трьох місяців від проведення першого оперативного втручання. Іншим трьом хворим, в аналогічній ситуації, встановили пристрій для виведення СМР та багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини. Встановлення пристрою дозволило проводити постійне дронування ліквору на протязі до 30 діб. Двом хворим у зв'язку з оклюзією катетеру система була переустановлена на 21 та 28 добу. В двох випадках вдалось досягти стійкої нормалізації лікворного тиску на четвертому місяці від початку лікування та покращення стану. Одна хвора (33,3 %) померла.

Розглядаючи результати лікування хворих з криптококовими ураженнями ЦНС попередньо слід зазначити, що ця категорія хворих виділена нами в окрему групу за ознаками провідного етіологічного чинника, адже майже в усіх хворих, крім грибової флори у лікворі були виявлені інші інфекційні агенти: віруси, бактерії (у тому числі в одному випадку мікобактерія туберкульозу). При лікуванні хворих з криптококовими МЕ досягти стійкої нормалізації лікворного тиску, при проведенні методу повторних пункцій, вдалось в чотирьох (50,00 %) випадках. Ще в двох хворих (25,00 %) лікворний тиск було нормалізовано шляхом дронування лікворного простору через інтратекальний катетер. Вентрикуло-перитонеальні шунтування у цієї категорії хворих не проводились. В одному випадку було встановлено пристрій для виведення СМР. У двох хворих (25,00 %) нормалізації лікворного тиску досягти не вдалось, хворі померли. Ще одна хвора померла

незважаючи на досягнуту нормалізацію лікворного тиску. Загальна летальність (табл. 1, n=10) у цій групі хворих склала 30,00 %.

Отримані результати дослідження свідчать про необхідність диференційованого підходу, як до використання певних методик, так і взагалі до необхідності застосування інтратекальних методів корекції лікворної гіпертензії в залежності не тільки від початкового рівню лікворного тиску, але й від етіології МЕ.

Так, аналізуючи результати дослідження в групі хворих з вірусними ураженнями ЦНС, слід зазначити, що помірна лікворна гіпертензія, що спостерігається у цих пацієнтів на початку захворювання, при проведенні активної корекції інтратекальними методами в окремих випадках призвела до розвитку лікворної гіпотензії та не вплинула на виживання хворих. Отже, при цій патології, на нашу думку, застосовувати будь-який з інтратекальних методів, спрямованих на зниження лікворного тиску не доцільно.

У хворих на церебральний токсоплазмоз досягти нормалізації лікворного тиску вдалось за допомогою методу повторних пункцій. При цьому не було відзначено розвитку лікворної гіпотензії в жодному випадку. Згідно доктрини Монро-Келлі нормалізація лікворного тиску (зменшення об'єму ліквору) повинна призвести до збільшення кровообігу та зменшення негативного впливу підвищеного тиску на речовину мозку. Тому, в комплексі заходів інтенсивної терапії, ми вважаємо доцільним використання інтратекальної корекції лікворної гіпертензії при цій патології, а достатнім є застосування лише методу повторних пункцій.

При бактеріальних неспецифічних МЕ проведення інтратекальної корекції лікворної гіпертензії дозволило досить швидко нормалізувати лікворний тиск лише при використанні методу повторних пункцій. Всі хворі, у яких вдалось досягти нормалізації лікворного тиску, вижили. Таким чином, ми вважаємо корекцію лікворної гіпертензії методом повторних пункцій однією з найважливіших складових комплексу інтенсивної терапії хворих на бактерійні МЕ. Розвиток оклюзії лікворопровідних шляхів у цієї категорії хворих є прогностично вкрай несприятливим. В якості хоча й малоефективного, але єдино доступного способу лікування, слід рекомендувати негайне дренивання лікворної системи шляхом катетеризації шлуночків мозку. Отримання при люмбальній пункції мозкового детриту в лікворі вказує на розпад тканин мозку, є передвісником оклюзії та свідчить про інкурабельність хворого. В нашому дослідженні подібні випадки були асоційовані лише з *Pseudomonas aeruginosa*.

Боротьба з лікворогіпертензійним синдромом у хворих з туберкульозними та криптококовими ураженнями ЦНС найбільш складна проблема. Навіть застосування усього арсеналу наявних методів, включаючи інтратекальні, в більшості випадків не дозволяє досягти позитивного результату. Невеликий відсоток успіху при застосуванні методу повторних пункцій вказує на недостатню ефективність цього способу при лікуванні даної категорії пацієнтів, а висока летальність можливо є свідченням втраченого часу при використанні малоефективної методики. Тому ми вважаємо доцільним встановлення люмбального дренажу вже після другої пункції, якщо під час другої пункції початковий лікворний тиск становить понад 300 мм вод.

ст. та суттєво (менш ніж на 20 %) не відрізняється від початкового лікворного тиску при першій пункції. В разі не отримання стійкої нормалізації лікворного тиску на протязі понад 20 діб лікування, при повторних встановленнях люмбального дренажу, доцільно застосування пристрою для виведення СМР та багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини. Основною перевагою цього пристрою, на відміну від люмбального дренивання, ми вважаємо його імплантування на рівні реберної дуги та розташування під шкірою. Це дозволяє запобігти виникненню вогнища запалення неподалік спинномозкового каналу та розвитку суперінфікування ЦНС. В той же час, недоліком є необхідність використання в цій системі катетеру значно меншого діаметру ніж при люмбальному дрениванні, що призводить до менш ефективного виведення ліквору, та, вразі застосування на початкових етапах лікування при високому рівні білку в лікворі, оклюзії катетеру.

Слід зазначити, що при криптококових ураженнях ЦНС, на відміну від туберкульозних та взагалі бактеріальних, стійка нормалізація лікворного тиску не є свідченням одужання та елімінації збудника.

При дослідженні ефекту від операції вентрикуло-перитонеального шунтування отриманий в перші дні після оперативного втручання позитивний результат був обумовлений ефективним зниженням лікворного тиску. Підвищення температури на 3-5 добу, на нашу думку, свідчить про розвиток явищ перитоніту при потраплянні інфікованого ліквору у черевну порожнину, а відсутність яскравої класичної симптоматики перитоніту обумовлена по-перше, властивостями збудника, а по-друге, проведенням потужної загальної етіотропної терапії як до, так і після оперативного втручання. В подальшому погіршення стану хворих відбувалось як за рахунок генералізації інфекційного процесу, так і за рахунок «консервації» збудника в лікворній системі, адже лише вразі зовнішнього дренивання, крім корекції лікворної гіпертензії, відбувається також процес механічної елімінації збудника разом з його екзо- та ендотоксинами з організму пацієнта. Накопичення цих факторів в решті-решт призвело до літального наслідку. Вентрикуло-перитонеальні шунтування при лікуванні лікворної гіпертензії у хворих на МЕ, на нашу думку, слід розглядати як паліативний метод, що має тимчасовий ефект і може застосовуватись лише у інкурабельних пацієнтів.

Отже, в разі виникнення лікворогіпертензійного синдрому, при лікуванні хворих з МЕ, вибір інтратекальних методів корекції цього стану повинен залежати не тільки від рівню лікворного тиску але й від етіології захворювання.

При вірусних МЕ проведення корекції лікворогіпертензійного синдрому інтратекальним методами не доцільно.

При церебральному токсоплазмозі та бактеріальних неспецифічних МЕ, з лікворною гіпертензією, доцільно та достатньо використання методу повторних пункцій.

При криптококових або туберкульозних МЕ, при корекції лікворної гіпертензії, методом вибору є встановлення зовнішнього дренажу та, в подальшому при необхідності, пристрою для виведення СМР та багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини.

Експериментальна частина. При дослідженні в експерименті на тваринах безпечності інтратекального шляху введення антибактеріальних препаратів (меропенем, кліндаміцин, левофлоксацин, рифаміцин), ми не отримали даних, щодо токсичності такого шляху введення цих медикаментів.

Отримано статистично достовірну відмінність середніх значень маси тіла між моментами вимірів – збільшення середнього значення маси у всіх групах щурів між першим і другим виміром ($p \leq 0,01$) та не виявлено статистично достовірної відмінності середніх значень маси між контрольною й дослідними групами ($p > 0,05$), що вказує на фізіологічний приріст маси тіла тварин та може бути доказом відсутності негативного впливу за інтратекального введення препаратів, що досліджувались, протягом терміну спостереження.

Знижена рухова активність у всіх тварин до початку першого уведення була зумовлена знаходженням в стані наркотичного сну після проведення оперативного втручання (вживляння канюлі).

При дослідженні гематологічних та біохімічних показників крові контрольних та дослідних тварин статистично значущої різниці не виявлено, що підтверджено проведенням дисперсійного аналізу. Таким чином, можна стверджувати, що інтратекальне введення препаратів, що дослідженні, не впливає на гематологічні та біохімічні показники крові білих щурів.

Протягом усього експерименту (6 діб) не спостерігалось жодного випадку загибелі тварин як у дослідних групах, так і у групі контролю.

У всіх тварин як дослідних груп, після уведення кліндаміцину або рифаміцину, так і групи контролю, після введення фізіологічного розчину, змін клінічних показників не спостерігалось.

Інтратекальне уведення кліндаміцину або рифаміцину не призводило до зміни ЧСС та ЧД і не впливало на електропровідні властивості серця. Отримані дані підтверджують висновок про відсутність токсичної або подразнюючої дії кліндаміцину та рифаміцину за інтратекального уведення відповідної дози та концентрації препарату.

У всіх тварин дослідних груп, після уведення меропенему або левофлоксацину, спостерігались настороженість, підвищення ЧД, роздратованість, підвищення рухової активності, на відміну від щурів групи контролю. Інтратекальне уведення меропенему з дексаметазоном призводило до помірного зростання ЧСС (у середньому на 27 %) та ЧД (у середньому на 21 %). Введення левофлоксацину також призводило до помірного зростання ЧСС (у середньому на 15 %) та ЧД (у середньому на 15 %). Інтратекальне введення препаратів не впливало на електропровідні властивості серця. Зміни при введенні меропенему спостерігалися протягом 12-15 хв. від початку інфузії, а після уведення левофлоксацину протягом 3-5 хв. від початку інфузії. В подальшому всі показники повертались до попереднього рівня.

Таким чином інтратекальне введення 1,875 мг кліндаміцину + 0,15 мг дексаметазону на кілограм ваги тварини та в іншій групі 0,6 мг рифаміцину + 0,1 мг дексаметазону на кілограм ваги тварини, у дослідах на білих щурах, впродовж всього терміну спостереження (6 діб), не призводило до змін клінічних показників

(маса та температура тіла, настороженість, роздратованість, рухова активність, ЧД, ЧСС, ціаноз, тремор, судоми, больовий рефлекс, екзофтальм, салівація, птоз, зміни шкіряних покрів), не впливало на електропровідну систему серця.

Відзначено, що інтратекальне введення 7,5 мг меропенему + 0,2 мг дексаметазону на один кілограм ваги тварини, у дослідах на білих щурах, призводить до короточасної (до 15 хв.) помірної подразнюючої дії, що проявляється настороженістю, роздратованістю, підвищеною руховою активністю та зростанням ЧД та ЧСС. В той же час впродовж всього терміну спостереження (6 діб) не призводило до змін клінічних показників (маса та температура тіла, ціаноз, тремор, судоми, больовий рефлекс, екзофтальм, салівація, птоз, зміни шкіряних покрів), не впливало на електропровідну систему серця.

Інтратекальне введення 0,1875 мг левофлоксацину + 0,05 мг дексаметазону на один кілограм ваги тварини, у дослідах на білих щурах, призводить до короточасної (до 5 хв.) помірної подразнюючої дії, що проявляється настороженістю, роздратованістю, підвищеною руховою активністю та зростанням ЧД і ЧСС. В той же час впродовж всього терміну спостереження (6 діб) не призводило до змін клінічних показників (маса та температура тіла, ціаноз, тремор, судоми, больовий рефлекс, екзофтальм, салівація, птоз, зміни шкіряних покрів), не впливало на електропровідну систему серця.

Всі препарати, що дослідженні, за інтратекального способу уведення не спричинюють загальнотоксичного впливу, що підтверджується відсутністю загибелі тварин та не призводить до змін гематологічних і біохімічних показників у білих щурів. Це свідчить про відсутність негативного впливу за даного способу уведення.

Проведені гістологічні дослідження тканини головного і спинного мозку, у всіх серіях експериментів включаючи контроль, виявили ряд однотипних поліморфних змін. Спостерігали поліморфізм нейронів, набухання і вакуолізацію цитоплазми, хроматоліз цитоплазми, гіперхроматоз і зміну форми нейронів. У всіх тварин спостерігалися помірні структурні зміни у вигляді набряку білої речовини спинного мозку. У всіх тварин спостерігалися також явища периваскулярного і перицелюлярного набряку в тканині головного і спинного мозку, вогнища посттравматичних геморагій в головному мозку. Відомо, що гіперхроматоз може розглядатися як свідчення підвищеної активності нейрона, тоді як хроматоліз може розцінюватися як ознака пошкодження аксона і використання білку на власні потреби клітини. В умовах проведеного експерименту, в нервовій тканині гіперхромні нейрони зустрічалися значно частіше порівняно з клітинами з хроматолізом. Проте, їх поява виглядає закономірною при наявності механічного пошкодження тканини мозку. Явища периваскулярного і перицелюлярного набряку є дисциркуляторними змінами в мозку. Виявлені зміни є слабо і помірно деструктивно-дистрофічними порушеннями з боку нейронів і глії, вони однаково виражені у всіх тварин. Виявлені зміни носять оборотний характер і викликані, найімовірніше, механічними пошкодженнями тканин при імплантації канюлі; ушкодженнями, пов'язаними з рефлекторними гемо- і, можливо, ліквородинамічними зрушеннями при умертвінні тварин. Також не можна повністю виключити вплив на ніжну структуру мозкової тканини процесів обробки тканин

при приготуванні гістологічних препаратів. Були відсутні суттєві морфоструктурні порушення в інших досліджених органах. В результаті гістоморфологічних досліджень печінки і нирок піддослідних і контрольних щурів, не виявлено будь-яких істотних змін у паренхімі і стромі органів. Легкі гемодинамічні порушення в корі нирок були відмічені і у піддослідних, і у контрольних тварин.

Проведене гістологічне дослідження доводить відсутність специфічного впливу або більш виразного неспецифічного впливу на клітини і тканини головного мозку, спинного мозку, печінки та нирок щурів за інтратекального введення препаратів меропенем, кліндаміцин, левофлоксацин, рифаміцин в поєднанні з дексаметазоном у відповідних дозах в порівнянні з введенням фізіологічного розчину.

В експерименті на тваринах доведено, що інтратекальне уведення меропенему в дозі 7,5 мг/кг з дексаметазоном в дозі 0,2 мг/кг, або кліндаміцину в дозі 1,875 мг/кг з дексаметазоном в дозі 0,15 мг/кг, або левофлоксацину в дозі 0,1875 мг/кг з дексаметазоном в дозі 0,05 мг/кг, або рифаміцину в дозі 0,6 мг/кг з дексаметазоном в дозі 0,1 мг/кг є безпечним. Результати проведених досліджень свідчать про відсутність токсичного впливу на організм піддослідних тварин інтратекального способу введення цих препаратів.

Отримані результати експериментального дослідження інтратекального введення меропенему, кліндаміцину, левофлоксацину, та рифаміцину у відповідних дозах, в поєднанні з дексаметазоном, обґрунтовують безпечність визначення ефективності інтратекальної антибіотикотерапії у хворих на МЕ.

Інтратекальна антибіотикотерапія хворих на МЕ. При дослідженні встановлено, що концентрація меропенему в лікворі, після інтратекального введення хворим на МЕ, в усіх випадках перевищувала попередній рівень препарату (до інтратекального введення).

Отримані результати свідчать про статистично значуще підвищення концентрації меропенему в лікворі хворих, навіть через добу, після інтратекального введення 100-200 мг препарату.

Важливо відзначити, що в двох випадках, після інтратекального введення розчину меропенему, мала місце подразнююча дія препарату у вигляді помірного підвищення ЧСС (до 20 % від вихідної) та мимовільних рухів у нижніх кінцівках. Реакція була нетривалою (до 2 хв.), що не потребувало застосування додаткових лікувальних заходів. В обох випадках побічна дія виникала при введенні розчину, концентрація якого перевищувала 10 мг/мл, та не залежала від загальної дози введеного препарату. При наступному спостереженні впродовж доби не було зареєстровано жодних побічних явищ, що ще раз доводить безпечність запропонованого шляху введення препарату.

Отримано результати про статистично значуще підвищення концентрації кліндаміцину в лікворі хворих через добу після інтратекального введення 150 мг препарату. Встановлені у двох випадках нульові концентрації препарату в лікворі після інтратекального введення, на нашу думку, пояснюються особливостями ліквородинаміки пацієнтів (виразна лікворна гіпотензія) та пов'язаними з цим технічними складнощами при проведенні маніпуляції. Це не вплинуло на статистичну значимість отриманих результатів та загальні висновки, адже у

більшості випадків (9 з 11) отримано різницю концентрацій кліндаміцину в лікворі при внутрішньовенному введенні та комбінованому (інтратекально + внутрішньовенно), яка склала від 22 мкг/мл до 682,64 мкг/мл. Показники концентрації кліндаміцину у лікворі через добу після інтратекального введення перевищували попередній рівень препарату від декількох десятків до сотень разів.

В той же час у 5 випадках з 11 (45,5 %), при дослідженні концентрації кліндаміцину у лікворі, лише після внутрішньовенного введення по 600 мг * 4 рази на добу впродовж двох діб, препарату у СМР не виявлено. В решті випадків концентрація складала від 0,38 мкг/мл до 2,27 мкг/мл та ймовірно залежала від тяжкості пошкодження ГЕБ в наслідок запального процесу, адже відомо, що при запаленні мозкових оболонок концентрація антибактеріальних препаратів в СМР значно зростає.

Слід зазначити, що при безпосередньому лікуванні хворих на МЕ для лікуючого лікаря встановлення ступеню ушкодження ГЕБ майже завжди є неможливим. Тому, на підставі результатів отриманих в цьому дослідженні, вважаємо доцільним, при призначенні кліндаміцину для лікування МЕ, доповнювати традиційне внутрішньовенне введення препарату інтратекальним. Важливо відзначити, що в жодному випадку, після інтратекального введення 150 мг кліндаміцину з 8 мг дексаметазону, при наступному спостереженні на протязі доби, не було зареєстровано будь-яких побічних явищ, що ще раз доводить безпечність запропонованого шляху введення препарату.

Отримано результати про статистично значуще підвищення концентрації левофлорсацину в лікворі хворих, навіть через добу, після інтратекального введення 15 мг препарату.

В жодному випадку, після інтратекального введення 15 мг левофлорсацину з дексаметазоном, при наступному спостереженні на протязі доби не було зареєстровано будь-яких побічних явищ.

Як відомо, доведеним методом боротьби з розвитком стійких до протимікробних препаратів мікроорганізмів є створення підвищених концентрацій хіміопрепаратів в основному вогнищі інфекції. Зокрема, особливо актуальним це твердження є при значних ліквородинамічних порушеннях, при лікуванні абсцесів, туберкульозного менингоенцефаліту.

Отже, отримані результати підтвердили безпечність та встановили статистично значиме підвищення концентрації препаратів, що дослідженні, в лікворі при інтратекальному шляху введення. Логічно припустити, що відразу після введення концентрація антибактеріальних препаратів в СМР була ще більшою.

В той же час, враховуючи інвазивність маніпуляції, використання запропонованого методу терапії можливе тільки досвідченими фахівцями, що мають навички боротьби з теоретично можливими ускладненнями, які загальновідомі при проведенні пункції інтратекального простору.

Отримані данні дозволяють визначити ряд принципів положень:

1. Інтратекальне введення меропенему, або кліндаміцину, або левофлорсацину з дексаметазоном, у запропонованих дозах, вважається доцільним для лікування МЕ, що викликані чутливими мікроорганізмами.

2. У разі проведення емпіричної терапії МЕ внутрішньовенним призначенням меропенему, або левофлоксацину, або кліндаміцину, для підвищення ефективності та запобіганню розвитку антибіотикорезистентності, рекомендується доповнювати лікування інtrateкальним введенням відповідних препаратів у запропонованих дозах з дексаметазоном.

3. Інtrateкальні методи терапії мають застосовувати фахівці відповідної кваліфікації.

Дослідження ефекту санації ліквору фізіологічним розчином (СЛФР) проведено у 36 хворих з бактеріальними МЕ в поєднанні з загальноприйнятою терапією.

Кожному хворому маніпуляція проводилась від 1 до 5 разів. Методика включала люмбальну пункцію на рівнях від L₃ до L₅ одноразовою спинальною голкою з поступовим болюсним введенням в інtrateкальний простір підігрітого до $\approx 38^{\circ}\text{C}$ 10-20 мл фізіологічного розчину та наступним виведенням аналогічного об'єму ліквору. Загальний об'єм фізіологічного розчину на одну маніпуляцію складав 100 – 150 мл. СЛФР проводилась під обов'язковим контролем ЧСС та сатурації, шляхом безпосереднього моніторингу за допомогою пульсоксиметру. Критеріями оцінки ефективності терапії були:

- зміна рівня свідомості за ШКГ;
- рівень цитозу й білку в лікворі.

Зміну рівня свідомості оцінювали безпосередньо на протязі 3 годин після закінчення маніпуляції та через добу. Цитоз та рівень білку досліджували в першій порції ліквору при маніпуляції (до введення фіз. розчину) та через добу при наступній пункції.

До процедури рівень свідомості хворих становив від 4 до 12 балів за ШКГ, цитоз від 186 до >10000 клітин (зазвичай зі значною перевагою нейтрофілів), білок від 0,32 до 2,6 г/л.

Рівень свідомості хворих за оцінкою по ШКГ на протязі трьох годин після проведення СЛФР підвищився на 1-4 бали у 32 (88,89 %) хворих. Не змінився рівень свідомості у 4 (11,11 %) хворих, двоє з яких мали початковий рівень у 4 бали та двоє – 12 балів.

Через добу у частини – 21 (65,63 %) з 32 хворих продовжувалась позитивна динаміка та підвищувався рівень свідомості. В той же час у 8 (25,00 %) відмічено зниження рівня свідомості на 1-2 бали, а у 3 (9,38 %) хворих на наступну добу рівень свідомості не змінився, що слугувало показом для проведення повторної СЛФР.

Проведення СЛФР мало виразний позитивний вплив на рівень свідомості, але при статистичному аналізі ефект виявився статистично не значущим ($p > 0,05$).

При порівнянні кількості лейкоцитів у лікворі хворих, до проведення СЛФР та на наступну добу, у 100 % випадках відмічено зниження цього показника. Причому ступінь зниження залежала від попередньої концентрації лейкоцитів: чим більшим був попередній цитоз тим виразніше була різниця. Так у хворих, що мали цитоз від 5000 до >10000 клітин, цей показник знизився майже в 10 разів.

Таким чином проведення СЛФР призводить до статистично значущого ($p < 0,05$) зменшення концентрації лейкоцитів у лікворі хворих на бактеріальні МЕ.

Аналогічний до зміни цитозу ефект спостерігався при дослідженні змін концентрації білку в лікворі пацієнтів після проведення СЛФР.

Зниження концентрації білку, в лікворі хворих на бактеріальні МЕ після проведення СЛФР, виявилось статистично значущим, але зміни були менш виразними ніж при дослідженні цитозу.

При проведенні маніпуляції відмічено коливання ЧСС ± 20 , але по закінченню процедури, у всіх випадках ЧСС, або не змінювалась, або мала тенденцію до нормалізації. Під час проведення СЛФР незначно підвищувалась сатурація, у випадках коли початковий рівень SpO_2 був $< 90\%$.

Негативного впливу на компенсаторні можливості організму не відбувалось. Загрозливих для життя хворих побічних дій методу також не спостерігали.

Застосування запропонованого методу, в комплексі інтенсивної терапії дозволяє, в більшості випадків за короткий термін, покращити стан хворих з бактеріальними МЕ, що проявляється в тенденції до підвищенні рівня свідомості, статистично значущого зниження цитозу та концентрації білку в лікворі.

З метою з'ясування впливу інтратекальних методів на результати інтенсивної терапії хворих з бактеріальними МЕ, нами було проведено порівняння групи хворих, що лікувались загальноприйнятими методами (контрольна група хворих, що проходила лікування у КМКЛ №4) та пацієнтів, яким до комплексу стандартної інтенсивної терапії додатково застосовували інтратекальні методи лікування, а саме: СЛФР при необхідності з корекцією лікворного тиску та з наступним інтратекальним введенням антибактеріальних препаратів: меропенему, або левофлоксацину, або кліндаміцину в поєднанні з дексаметазоном (група дослідження, що проходила лікування в умовах ВІТ та Д ІЕІХ).

Вибір того чи іншого антибактеріального препарату для інтратекального введення пацієнтам групи дослідження був обумовлений позитивним результатом бактеріологічного дослідження на чутливість мікрофлори до нього. Вразі не встановлення етіології МЕ за результатами лабораторних методів, вибір антибактеріального препарату для інтратекального введення залежав від призначення того чи іншого з антибіотиків до складу емпіричної системної (внутрішньовенної) терапії: інтратекально призначався препарат, що вже було обрано раніше для системного застосування.

Дози антибіотиків, що вводились інтратекально, залежали від маси тіла хворого та не перевищували вказаних раніше, які були використані нами при дослідженні безпечності інтратекального шляху введення препаратів в експерименті на тваринах та клінічних досліджених фармакодинаміки інтратекально введених антибактеріальних препаратів при МЕ.

На підставі отриманих раніше даних, щодо збереження високих концентрацій антибактеріальних препаратів у лікворі хворих на МЕ після інтратекального застосування що найменш на протязі доби, кратність інтратекального введення не перевищувала 1 разу на добу, залежала від тяжкості стану хворого, динаміки клінічного перебігу МЕ та змін лабораторних показників при дослідженні зразків СМР.

З метою встановлення можливої різниці між хворими контрольної групи та групи дослідження на момент початку лікування, що могло вплинути на отримані

результати, нами проведено порівняння між групами: за статтю, середніми показниками віку, терміну від початку захворювання до госпіталізації, свідомості за ШКГ при надходженні до лікувального закладу (табл. 7).

Проаналізувавши дані, ми не виявили статистично значущої різниці між контингентом хворих групи дослідження та групи контролю за параметрами віку (за критерієм Мана-Уїтні) та статі (за критерієм Фішера).

Однак, встановлено, що хворі групи дослідження та контролю статистично достовірно відрізнялись показниками тривалості хвороби до моменту госпіталізації та рівнем свідомості при поступленні. При цьому пацієнти групи дослідження мали більші строки тривалості МЕ до початку лікування у ВІТ та Д ($p < 0,01$) та відрізнялись більш низьким рівнем свідомості за ШКГ ($p < 0,05$).

Таблиця 7

Порівняльна характеристика хворих групи контролю та дослідження на момент госпіталізації

Показник		Група дослідження n=58	Група контролю n=75	
Вік, років (M±m)		38,64±13,36	42,24±18,11	
Чоловіки, n (%)		42 (72,41)	48 (64)	
Жінки, n (%)		16 (27,59)	27 (36)	
Тривалість хвороби до моменту госпіталізації, діб	Середнє	130,74*	7,16*	
	Квартиль	1	18,75	2
		2	60,5	3
		3	157,5	6
Свідомість, балів за ШКГ (M±m)		12,24±3,07**	13,24±2,69**	

Примітки:

* – статистично значуща різниця між групами ($p < 0,01$) за критерієм Мана-Уїтні;

** – статистично значуща різниця між групами ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні.

Як відомо, результати лікування будь-якої патології, а тим більш у випадках які вимагають проведення інтенсивної терапії, залежать від тривалості хвороби до моменту госпіталізації та стану хворого при надходженні до лікувального закладу.

Одним із інформативних критеріїв, що легко та швидко застосовується і не потребує додаткового обладнання є оцінка стану свідомості за ШКГ. У випадках безпосередньої патології ЦНС, як наприклад при МЕ, встановлення рівню свідомості за ШКГ, має одне з найважливіших значень, щодо оцінки ступеню тяжкості хворого та необхідності застосування методів інтенсивної терапії. В більшості випадків, рівень свідомості за ШКГ у пацієнта з МЕ є головним, а інколи, в умовах обмеженого часу на проведення діагностичних дій, і єдиним критерієм, який спонукає лікаря приймального відділення скерувати хворого до відділення інтенсивної терапії. Тобто, об'єктивність та інформативність оцінки свідомості за ШКГ, щодо встановлення тяжкості стану хворих на МЕ, не викликає сумніву.

Таким чином, отримані нами дані, щодо статистично достовірної різниці між середніми показниками рівню свідомості за ШКГ пацієнтів групи дослідження та пацієнтів групи контролю, на момент госпіталізації до лікувального закладу,

свідчать про те, що пацієнти групи дослідження, на момент початку проведення комплексної інтенсивної терапії з використанням інтратекальних методів, відрізнялись більш тяжким станом від пацієнтів групи контролю, які отримували стандартний комплекс інтенсивної терапії.

Отримана статистично достовірна різниця в середніх строках тривалості хвороби до початку лікування між пацієнтами групи дослідження та групи контролю свідчить, з урахуванням більш тривалих середніх строків до госпіталізації у групі дослідження, про хронічно-рецидивуючий перебіг захворювання у пацієнтів групи дослідження.

Цей факт, в поєднанні з більш тяжким станом хворих групи дослідження на момент початку лікування, вказує на більш високу категорію складності пацієнтів групи дослідження в порівнянні з групою контролю, що загалом дає підстави стверджувати про більш несприятливі обставини на момент початку лікування для хворих групи дослідження. Тобто, виходячи з наведених даних, високо ймовірним є припущення, що прогностично, при умові проведення однаково комплексу інтенсивної терапії хворим групи дослідження та контролю, в групі дослідження будуть отримані менш сприятливі результати лікування.

Таким чином, проведений аналіз показників при госпіталізації дозволяє стверджувати, що групи дослідження та контролю можуть бути порівняні між собою лише з урахуванням фактору більш складної категорії пацієнтів групи дослідження на момент початку лікування.

Тобто, будь-яку отриману в подальшому, статистично значущу позитивну різницю в результатах інтенсивної терапії хворих групи дослідження від хворих групи контролю можна вважати статистично значущою та відповідно науково доведеною.

Об'єктивні обставини, що спонукали нас обрати саме таку групу контролю при проведенні досліджень, викладені та ретельно обговорені вище.

За результатами комплексної інтенсивної терапії, нами було проведено аналіз різниці в показниках летальності та перебування на ліжку між пацієнтами групи дослідження та контролю (табл. 8).

Таблиця 8

Порівняння результатів інтенсивної терапії хворих групи дослідження та контролю

Показник	Група дослідження n=58	Група контролю n=75
Летальність, n (%)	6 (10,34)*	18(24,00)*
Ліжкоднів, M±m	20,76±8,66**	16,36±10,76**

Примітки:

* – статистично значуща різниця між групами ($p < 0,05$) за критерієм Фішера;

** – статистично значуща різниця між групами ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні.

Головним результатом і показником успішності лікування хворих у відділеннях інтенсивної терапії будь-якого профілю є рівень летальності. Саме тому нами обрано цей показник для оцінки результатів проведення комплексної інтенсивної

терапії хворих з використанням інтратекальних методів. Отримані данні доводять ефективність та необхідність включення інтратекальних методів до комплексу лікувальних заходів хворих з бактеріальними МЕ.

При порівнянні тривалості перебування хворого на ліжку також отримані відмінності у середніх показниках між хворими групи дослідження та контролю. Результат порівняння свідчить про достовірно більш тривалий строк перебування хворих з МЕ у ВІТ та Д в порівнянні з хворими, що лікувались у КМКЛ№4. На нашу думку, це пояснюється більшою категорією складності хворих групи дослідження.

Для об'єктивізації отриманих даних та перевірки гіпотези, щодо ймовірної різниці між хворими різних груп, результат лікування яких виявився безуспішним, додатково було проведено порівняння між контрольною та групою дослідження лише серед пацієнтів, які в подальшому померли (табл. 9).

Таблиця 9

Порівняльна характеристика померлих хворих групи контролю та дослідження на момент госпіталізації

Показник		Група дослідження, n=6	Група контролю, n=18
Вік, років (M±m)		50,33±20,16	49,11±16,99
Чоловіки, n (%)		2 (33,33)	12 (66,67)
Жінки, n (%)		4 (66,67)	6 (33,33)
Тривалість хвороби до моменту госпіталізації, діб	Середнє	47,50*	13,72*
	Квартиль	1	19,5
		2	33,5
		3	53,5
Свідомість, балів за ШКГ (M±m)		7,83±3,54**	11,33±3,48**

Примітки:

* – статистично значуща різниця між групами ($p < 0,01$) за критерієм Мана-Уїтні;

** – статистично значуща різниця між групами ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні.

Як видно з наведених даних, серед померлих пацієнтів групи дослідження та групи контролю різниця в показниках при поступленні була такою самою, як і загалом між групами. Тобто, контингент хворих, результат лікування яких в подальшому виявився безуспішним, також статистично достовірно відрізнявся більш тяжким станом при поступленні (оцінка свідомості за ШКГ) та більш тривалими строками до госпіталізації (вища категорія складності) для пацієнтів групи дослідження в порівнянні з групою контролю.

На підставі проведених досліджень, вважаємо безпечність та ефективність інтратекальних методів диференційної діагностики та інтенсивної терапії МЕ доведеними. Виходячи з отриманих нами даних вважаємо обґрунтованими наступні загальні принципи застосування інтратекальних методів у комплексній інтенсивній терапії хворих на МЕ:

– на етапі діагностичного пошуку, при проведенні люмбальної пункції та проведенні загально клінічного та біохімічного дослідження ліквору, що є загальноприйнятими та обов'язковими методами, необхідним є вимірювання

лікворного тиску. Дослідження ліквору методами ПЛР та ІФА на патогени людини обов'язково при отриманні серозного ліквору;

– при лікуванні необхідно проведення інтратекальної корекції лікворного тиску вразі встановлення лікворогіпертензійного синдрому у всіх випадках, крім помірної лікворної гіпертензії при вірусних МЕ;

– коректне проведення методики СЛФР, у пацієнтів з бактеріальними МЕ, не призводить до виникнення загрозливих для життя ускладнень, ефективно знижує рівні цитозу та білку у СМР та сприяє тенденції до підвищення рівню свідомості хворих;

– вразі отримання гнійного ліквору, після забору матеріалу для бактеріологічного та бактеріоскопічного дослідження, слід провести СЛФР та ввести інтратекально антибактеріальний препарат у відповідній дозі з дексаметазоном згідно визначеної чутливості або як доповнення до стартової емпіричної системної антибіотикотерапії.

ВИСНОВКИ

В роботі вирішено актуальні проблеми охорони здоров'я, щодо удосконалення диференційної діагностики та комплексної інтенсивної терапії хворих на менінгоенцефаліти шляхом розробки та застосування інтратекальних методів на основі проведення клініко-експериментального дослідження їх безпечності та ефективності.

1. Вимірювання лікворного тиску є необхідним при проведенні диференційної діагностики менінгоенцефалітів, що дозволяє уникнути діагностичних помилок та пришвидшити верифікацію діагнозу.

2. Своєчасна діагностика лікворогіпертензійного синдрому дозволяє передбачити етіологію менінгоенцефаліту. Згідно отриманих нами даних, стійкий (на протязі більш ніж 10 діб від початку хвороби) лікворогіпертензійний синдром у хворих на серозний менінгоенцефаліт спостерігається при туберкульозному та криптококовому ураженні і практично виключає вірусну етіологію процесу.

3. Розроблена схема диференційно-діагностичного пошуку при менінгоенцефалітах, що визначає послідовність диференційно-діагностичних дій із застосуванням інтратекальних методів, дозволяє скоротити матеріальні витрати та час необхідний для верифікації діагнозу та знизити ризик призначення зайвих досліджень.

4. Порушення ліквородинаміки, з виникненням лікворогіпертензійного синдрому, у хворих з менінгоенцефалітами потребує вибору інтратекальних методів корекції цього стану, які залежать, як від рівня лікворного тиску, так і від етіології захворювання. При цьому, інтратекальна корекція лікворної гіпертензії при вірусних менінгоенцефалітах взагалі не доцільна.

5. Доведено високу ефективність інтратекальних методів корекції лікворної гіпертензії. Нормалізація лікворного тиску у хворих на бактеріальні (в тому числі туберкульозні) та токсоплазмозні менінгоенцефаліти є однією з ознак одужання на відміну від криптококових уражень.

6. Запропоновані нами інтратекальні методи корекції ліквородинаміки, у випадках оклюзії лікворопровідних шляхів у хворих на бактеріальні менінгоенцефаліти, є малоєфективними. Цей стан є прогностично вкрай несприятливим для життя та потребує негайного дренивання шлуночків мозку.

7. В експериментальних дослідженнях було вірогідно доведено безпечність інтратекального введення антибіотичних препаратів (меропенему, левофлоксацину, кліндаміцину та рифаміцину) у відповідних дозах в поєднанні з дексаметазоном.

8. Результати та аналіз клінічних досліджень довели, що застосування медичної технології однократного інтратекального введення антибіотику меропенем (100-200 мг), або кліндаміцин (150 мг), або левофлоксацин (15 мг) в поєднанні з 8 мг дексаметазону призводить до статистично значущого підвищення концентрації відповідних препаратів в лікворі що найменш впродовж доби після введення.

9. Встановлено та доведено, що інтратекальне введення кліндаміцину або левофлоксацину у вказаних дозах, в поєднанні з дексаметазоном, не викликає подразнюючої дії з боку нервової системи і є безпечним. З метою запобігання подразнюючої дії меропенему його концентрація в розчині не повинна перевищувати 10 мг/мл.

10. Розроблений нами метод санації ліквору фізіологічним розчином натрію хлориду покращує (протягом доби) стан хворих на бактеріальні менінгоенцефаліти, що визначено зниженням цитозу та концентрації білку в лікворі та тенденцією до підвищенні рівня свідомості пацієнтів.

11. Включення інтратекальних методів до комплексу інтенсивної терапії хворих на бактеріальні менінгоенцефаліти сприяє статистично значущому зниженню летальності майже на 14 % в порівнянні зі стандартними методами лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вимірювання лікворного тиску повинно застосовуватись як рутинний метод нарівні з визначенням цитозу, білку та глюкози ліквору під час проведення диференційно – діагностичних дій при менінгоенцефалітах.

2. При діагностиці та лікуванні хворих на менінгоенцефаліти, вразі проведення пункцій субарахноїдального простору, обов'язковим є вимірювання лікворного тиску.

3. Рекомендовано використання запропонованого пристрою для вимірювання лікворного тиску, що дозволяє його застосовувати, при потребі, у будь-яких умовах (військово-польові, виїзна консультативна допомога тощо) без зайвого коштовного та громіздкого обладнання;

4. При вірусних менінгоенцефалітах проведення корекції лікворогіпертензійного синдрому інтратекальними методами не доцільно.

5. При церебральному токсоплазмозі, з лікворною гіпертензією, доцільно використання методу повторних пункцій.

6. При бактеріальних неспецифічних ураженнях ЦНС, в разі лікворної гіпертензії, обов'язковим є застосування методу повторних пункцій.

7. При криптококових або туберкульозних менінгоенцефалітах, при корекції лікворної гіпертензії, методом вибору є встановлення зовнішнього дренажу.

8. При криптококових або туберкульозних менінгоенцефалітах зі стійко підвищеним лікворним тиском, який не вдається нормалізувати за допомогою класичного зовнішнього дренивання, доцільно встановлення пристрою для виведення спинномозкової рідини та багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал.

9. У разі проведення емпіричної терапії менінгоенцефаліту внутрішньовенним призначенням меропенему, або кліндаміцину, або левофлоксацину, для підвищення ефективності та запобігання розвитку антибіотикорезистентності, доцільно доповнювати лікування інтратекальним введенням відповідних препаратів у запропонованих дозах з дексаметазоном.

10. У випадку отримання гнійного ліквору, при проведенні спинномозкової пункції, після забору матеріалу для бактеріологічного та бактеріоскопічного дослідження, слід провести санацію ліквору фізіологічним розчином, при необхідності з корекцією лікворного тиску, та ввести інтратекально антибактеріальний препарат у відповідній дозі з дексаметазоном, згідно визначеної чутливості або як доповнення до стартової емпіричної системної антибіотикотерапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Борщев С. П. Исторические спирали интратекальной терапии бактериальных менингоэнцефалитов: от прошлого к настоящему / С. П. Борщев // Науковий журнал "ScienceRise" Medical Science. – 2015. – №10/3(15). – С. 131–138.

2. Борщов С. П. Гістологічне дослідження органів щурів після інтратекального введення антибактеріальних препаратів / С. П. Борщов, Н. М. Недопітанська // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2015. – №3(71). – С. 48–55. *(Дисертантом проведено планування експерименту. Отримання та доставка гістологічного матеріалу. Висновки. Оформлення статті).*

3. Борщов С. П. Эффект застосування методу санації ліквору фізіологічним розчином при гострих бактеріальних менінгоенцефалітах / С. П. Борщов // Український терапевтичний журнал. – 2009. – №4. – С. 45–47.

4. Борщов С. П. Лікворний тиск при нейроінфекціях: методи вимірювання та діагностичне значення / С. П. Борщов // Проблеми військової охорони здоров'я // Збірник наукових праць Української військово – медичної академії. – 2015. – №44. – Т. 2. – С. 23–30.

5. Борщов С. П. Порівняльне дослідження концентрації кліндаміцину в лікворі при внутрішньовенному та інтратекальному введенні у хворих на токсоплазмозний менінгоенцефаліт / С. П. Борщов // Науковий журнал "ScienceRise" Medical Science. – 2015. – №7/4(12). – С. 36–39.

6. 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. – 2015. – №1(64). – С. 117–120. *(Дисертантом здійснено*

планування дослідження. Безпосереднє проведення інтратекального введення препаратів та відбір зразків. Статистична обробка отриманих результатів. Висновки).

7. Борщов С. П. Порівняльне дослідження концентрації меропенему в лікворі в разі внутрішньовенного та інтратекального введення у хворих на менінгоенцефаліт / С. П. Борщов, В. І. Матяш, І. П. Шлапак // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №7(70). – С. 101–104. (Здобувачем проведено планування дослідження. Безпосереднє проведення інтратекального введення препаратів та відбір зразків. Статистична обробка отриманих результатів. Висновки).

8. Борщов С. П. Теоретичне обґрунтування ендолюмбальної терапії при ураженнях центральної нервової системи інфекційного генезису / С. П. Борщов // Профілактична медицина. – 2010. – № 1 (9). – С. 80–83.

9. Експериментальне дослідження безпечності інтратекального застосування кліндаміцину / С. П. Борщов, І. В. Фільчаков, П. В. Сініцин, Н. М. Серединська // Профілактична медицина. – 2012. – №3–4(19). – С. 76–81. (Дисертантом розроблено планування експерименту. Статистична обробка отриманих результатів. Висновки).

10. Експериментальне дослідження безпечності інтратекального застосування меропенему з дексаметазоном / С. П. Борщов, І. В. Фільчаков, П. В. Сініцин, Н. М. Серединська // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – №3(34). – С. 35–40. (Дисертантом розроблено планування експерименту. Статистична обробка даних. Висновки).

11. Експериментальне дослідження безпечності інтратекального застосування левофлоксацину / С. П. Борщов, І. В. Фільчаков, П. В. Сініцин, Н. М. Серединська // Український нейрохірургічний журнал. – 2013. – №3(63). – С. 61–64. (Дисертантом розроблено планування експерименту. Статистична обробка отриманих результатів. Висновки).

12. Експериментальне дослідження безпечності інтратекального застосування рифаміцину / С. П. Борщов, І. В. Фільчаков, П. В. Сініцин, Н. М. Серединська // Профілактична медицина. – 2015. – №1–2(24). – С. 60–63. (Дисертантом здійснено планування експерименту. Статистична обробка отриманих результатів. Висновки).

13. Інтратекальні методи корекції лікворної гіпертензії при нейроінфекціях / С. П. Борщов, О. Л. Панасюк, Д. В. Говорова, В. І. Матяш, М. А. Сапон // Профілактична медицина. – 2015. – №3–4(25). – С. 52–59. (Дисертантом проведено всі, описані в роботі (крім венстрікуло-перитонеального шунтування), методи інтратекальної корекції лікворної гіпертензії. Висновки. Оформлення роботи).

14. Клинико-лабораторные особенности криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-негативным статусом / Е. Л. Панасюк, Д. В. Говорова, С. П. Борщев, А. В. Филипенко // Науковий журнал "ScienceRise" Medical Science. – 2015. – №9/3(14). – С. 102–111. (Здобувач проводив інтратекальні методи лікування та корекції лікворної гіпертензії у хворих з криптококовими менінгоенцефалітами).

15. Клінічна характеристика порушень вегетативної нервової системи у хворих на менінгоенцефаліт / Н. В. Ралець, В. І. Матяш, С. П. Борщов,

В. І. Трихліб // Сучасні аспекти військової медицини / Збірник наукових праць головного військово – медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України /. – 2013. – №20. – С. 266–273. *(Здобувач проводив лікування групи хворих з важким перебігом менінгоенцефалітів).*

16. Матяш В. І. Интенсивная терапия рассеянного энцефаломиелита / В. І. Матяш, Е. Л. Панасюк, С. П. Борщев // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. – №3(д). – С. 99–101. *(Дисертант безпосередньо проводив інтратекральні методи лікування. Аналіз отриманих результатів).*

17. Оптимізація лікувальної тактики при абсцесі головного мозку шляхом застосування пункційної стереотаксичної аспірації / Я. П. Зінькевич, С. П. Борщов, К. Р. Костюк, Т. А. Малишева // Клінічна хірургія. – 2015. – №12(881). – С. 26–29. *(Дисертантом проведено диференційно-діагностичний пошук на дохірургічному етапі. Консультативна допомога, щодо призначення антибактеріальної терапії).*

18. Особенности клиники и терапии вторичных менингоэнцефалитов при черепно-мозговой травме / Е. Л. Панасюк, С. П. Борщев, В. І. Матяш, В. І. Трихлеб, Д. В. Говорова // Український нейрохірургічний журнал. – 2015. – №3(71). – С. 38–42. *(Здобувач застосовував методи інтратекальної терапії у хворих на вторинні менінгоенцефаліти. Набір та обробка матеріалу та висновки, що стосуються інтратекальної терапії).*

19. Особенности МРТ-диагностики интрацеребрального метастазирования и токсоплазмоза на фоне ВИЧ-инфекции / А. Я. Главацкий, А. Б. Грязов, С. П. Борщов, О. В. Земскова // Імунологія та алергологія. – 2008. – №3. – С. 85. *(Автором проведено дообстеження інфекційних хворих після МРТ).*

20. Проблемы дифференциальной диагностики вогнищевых поражений головного мозга: опухоль или токсоплазмоз? / С. П. Борщов, В. І. Матяш, О. Я. Главацкий, Д. В. Хмельнов, Т. Є. Саєнко // Український медичний альманах. – 2009. – Т.12, №5. – С. 37–39. *(Здобувачем розроблено, обґрунтовано та впроваджено схему диференційної діагностики вогнищевих уражень головного мозку).*

21. Проблемы диагностики нейроинфекций туберкулезной етиологии / Т. Є. Саєнко, С. П. Борщов, В. І. Матяш, Е. Л. Панасюк, Д. В. Хмельнов // Профілактична медицина. – 2009. – №4(8). – С. 53–58. *(Автор проводив інтратекральні методи диференційної діагностики туберкульозних менінгоенцефалітів).*

22. Терапевтический вплив субарахноїдальної пункції на стан вегетативної нервової системи при менінгоенцефалітах / В. І. Матяш, Н. В. Ралець, С. П. Борщов, О. Л. Панасюк // Профілактична медицина. – 2013. – №1–2(20). – С. 67–71. *(Здобувач безпосередньо проводив люмбальні пункції тяжким хворим).*

23. Санация ликвора физраствором при острых бактериальных менингоэнцефалитах / С. П. Борщов, Е. Л. Панасюк, В. І. Матяш, Т. Л. Токунова, Т. Е. Саєнко, И. А. Буракова // Журнал инфектологии. – 2010. – С. 130–131. *(Дисертантом підготовлено публікацію. Проведено сеанси санації ліквору).*

24. Борщов С. П. Интратекральное введение левофлоксацина при бактериальных менингоэнцефалитах: безопасность и целесообразность / С. П. Борщов // Науково-практична конференція. Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні. Матеріали конференції 15–16 жовтня 2015, Київ. – 2015. – С. 14–15.

25. Опыт применения тивортина в патогенетической терапии осложненных форм менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии / Е. Л. Панасюк, В. И. Матяш, Т. Л. Токунова, Л. В. Березина, С. П. Борщев, Д. В. Хмельнов, О. П. Мостовая, Д. В. Говорова // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. – №4. – С. 291–294. *(Дисертант проводив інтенсивну терапію групі пацієнтів з важким перебігом менингоенцефаліту. Оформлення роботи).*

26. Перспективы применения экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии инфекционных болезней / Е. Л. Панасюк, В. И. Матяш, С. П. Борщев, Т. Л. Токунова, Т. Е. Саенко, Д. В. Хмельнов // Профілактична медицина. – 2010. – №2(10). – С. 80–87. *(Дисертант проводив сеанси екстракорпоральних методів лікування).*

27. Поєднане використання озонотерапії й плазмаферезу в нейроінфектології / Т. Є. Саєнко, С. П. Борщов, Б. С. Шейман, О. І. Осадчая, А. М. Боярська // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2010. – №2(20). – С. 136–138. *(Дисертант проводив сеанси плазмаферезу та інтратекального застосування озонотерапії).*

28. Применение левофлоксацина 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. *(Здобувач здійснював інтратекальне введення левофлоксацину у хворих на туберкульозні менингоенцефаліти).*

29. Применение фильтрационного плазмафереза при герпесвирусных нейроинфекциях / В. И. Матяш, Е. Л. Панасюк, Т. Л. Токунова, С. П. Борщев // Сучасні інфекції. – 2007. – №1. – С. 97–103. *(Автор безпосередньо проводив запропонований метод лікування, приймав участь у підготовці статті до публікації).*

30. Варіанти стартової етіотропної терапії туберкульозно-бактерійних менингоенцефалітів / В. І. Матяш, О. Л. Панасюк, С. П. Борщов, Л. В. Березина, Т. Л. Токунова, Д. В. Говорова, О. П. Мостова // II Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я» 16–19 квітня 2013 р. – 2013. – С. 87. *(Дисертантом обґрунтовано включення інтратекальних методів терапії у цієї групи хворих).*

31. Лейкоэнцефалит, энцефаломиелит краснушной и коревой этиологии: особенности клиники, терапии / О. Л. Панасюк, В. И. Матяш, С. П. Борщев, Т. Л. Токунова, Л. В. Березина, Д. В. Хмельнов // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування» (Харків, 2011, 31 березня-1 квітня). – 2011. – С. 194–196. *(Дисертант проводив вимірювання лікворного тиску у хворих).*

32. Методика оцінки адаптаційних можливостей організму при арахноенцефалітах / В. І. Матяш, О. Л. Панасюк, С. П. Борщов, Л. В. Березина, Д. В. Говорова // IV Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» К., 15–17 квітня, 2015. – 2015. – С. 127. *(Здобувачем проводилось оформлення роботи. Оцінка стану нервової системи).*

33. Помилки в діагностиці нейроінфекцій туберкульозної етіології / О. Л. Панасюк, В. І. Матяш, С. П. Борщов, Т. Л. Токунова, Д. В. Говорова, О. П. Мостова, Л. В. Березина // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України (Алушта, 2013, 3–4 жовтня). – 2013. – С. 270–272. *(Здобувачем досліджено роль вимірювання лікворного тиску).*

34. Порушення стану вегетативної нервової системи при менінгоенцефалітах / В. І. Матяш, О. Л. Панасюк, С. П. Борщов, Л. В. Березина, Д. В. Говорова, Н. В. Ралець // Профілактична медицина – 2014. – № 3–4 (23). – С. 65. *(Здобувачем оцінено стан вегетативної нервової системи під час проведення інтратекальної терапії).*

35. Применение декасана для санации субарахноидального пространства у больных гнойными менингоэнцефалитами / В. І. Матяш, О. Л. Панасюк, С. П. Борщов, Л. В. Березина // Науковий симпозіум: Сб: „Неінтенсивна інфузійна терапія у фтизіопульмонології та інших галузях медицини”, Донецьк, 27–28 вересня 2012. – 2012. – С. 103. *(Дисертантом безпосередньо проведено сеанси санації ліквору).*

36. Саєнко Т. Є. Ефективність озонотерапії вогнищевих уражень центральної нервової системи при ВІЛ-інфекції / Т. Є. Саєнко, В. І. Матяш, С. П. Борщов // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України „Досягнення і проблеми клінічної інфектології” (Тернопіль, 2008, 21–22 травня). – 2008. – С. 85–87. *(Здобувачем проведено інтратекальну озонотерапію).*

37. Санація субарахноїдального простору фізіологічним розчином з декасаном при гнійних менінгоенцефалітах / В. І. Матяш, С. П. Борщов, О. Л. Панасюк, Л. В. Березина, О. П. Мостова // Науково-практична конференція. Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні. Матеріали конференції 15–16 жовтня 2015, Київ. – 2015. – С. 49–50. *(Здобувачем проведено сеанси санації ліквору).*

38. Саєнко Т. Є. Досвід застосування ендолюмбального введення озону в комплексному лікуванні вогнищевих уражень центральної нервової системи при СНІДі / Т. Є. Саєнко, С. П. Борщов, І. В. Кірбаба // Матеріали Конгресу до 122-річчя від народження академіка Л. В. Громашевського (Чернівці, 2009, 8–9 жовтня). – 2009. – С. 240–241. *(Дисертантом власноруч виконано вказану методику).*

39. Борщов С. П. Особливості ендотоксикозу при СНІД / С. П. Борщов // Матеріали науково-практичної конференції «Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій» (Чернівці, 2009, 13–14 жовтня). – 2009. – С. 31–33.

40. Пат. 105754 Україна, А61В 17/34 Пристрій для багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал організму людини та виведення ліквору / М. А. Сапон, С. П. Борщов, О. Л. Панасюк; власники: Державна установа "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України" (UA); Державна установа "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України" (UA) - № u201507076 ; заявл. 16.07.2015 ; опублік. 11.04.2016, Бюл. № 7. *(Здобувачем розроблено спосіб фіксації голки в порту пристрою. Імплантація пристрою хворим з туберкульозними менінгоенцефалітами).*

АНОТАЦІЯ

Борщов С.П. Диференційна діагностика та комплексна інтенсивна терапія хворих на менингоенцефаліти з використанням інтратекральних методів (клініко-експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальностями – 14.01.13 – інфекційні хвороби та 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, 2017.

Дисертацію присвячено інтратекральним методам в диференційній діагностиці та інтенсивній терапії хворих на менингоенцефаліти різної етіології. Визначено необхідність встановлення ВІЛ-статусу та дослідження ліквору при проведенні диференційної діагностики між новоутвореннями головного мозку інфекційної та онкологічної етіології. Встановлено роль рівню лікворного тиску, як важливого додаткового, до вже загальновідомих, диференційно-діагностичного критерію для визначення етіології серозних менингоенцефалітів. Запропоновано послідовність дій, при проведенні диференційно-діагностичного пошуку при підозрі на менингоенцефаліт. Науково обґрунтовано інтратекральні методи корекції лікворної гіпертензії в залежності від етіології менингоенцефаліту. В експерименті на щурах встановлено безпечність інтратекального шляху введення антибактеріальних препаратів: меропенему, кліндаміцину, левофлоксацину та рифаміцину. Визначено різницю концентрацій в лікворі хворих на менингоенцефаліти меропенему, кліндаміцину та левофлоксацину при їх внутрішньовенному та комбінованому (внутрішньовенне + інтратекальне) введенні. Досліджено та встановлено позитивний ефект проведення санації ліквору фізіологічним розчином у хворих на бактеріальні менингоенцефаліти. Доведено, що включення в комплекс інтенсивної терапії хворих на бактеріальні менингоенцефаліти інтратекральних методів (корекції лікворного тиску, санації ліквору фізіологічним розчином та інтратекального введення антибактеріальних препаратів) сприяє зменшенню летальності.

Ключові слова: менингоенцефаліти, діагностика, інтенсивна терапія, лікворний тиск, інтратекальна терапія.

АННОТАЦИЯ

Борщев С.П. Дифференциальная диагностика и комплексная интенсивная терапия больных с менингоэнцефалитами с использованием интратекральных методов (клинико-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям – 14.01.13 – инфекционные болезни и 14.01.30 – анестезиология и интенсивная терапия. – Государственное учреждение «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена интратекральным методам в дифференциальной диагностике и интенсивной терапии больных с менингоэнцефалитами разной этиологии. Определена необходимость установления ВИЧ-статуса и исследований

ликвора при проведении дифференциальной диагностики между новообразованиями головного мозга инфекционной и онкологической этиологии. Показано, что позитивный ВИЧ-статус достоверно коррелирует с инфекционной этиологией поражения ЦНС. Для установления диагноза токсоплазмозного менингоэнцефалита, положительный результат исследования крови методом ИФА на токсоплазмоз не имеет диагностической ценности, при этом положительный результат исследования ликвора на токсоплазмоз методами ПЦР и ИФА является достоверным диагностическим критерием. Установлена роль уровня ликворного давления, как важного дополнительного, к уже общеизвестным, дифференциально-диагностическому критерию для определения этиологии серозных менингоэнцефалитов. Определение повышенного ликворного давления у пациентов с серозными менингоэнцефалитами в сроки более 10 дней от начала заболевания практически исключает вирусную этиологию процесса, а при высоких уровнях с достоверной вероятностью указывает на туберкулезный менингоэнцефалит, который в первую очередь необходимо дифференцировать с криптококковым. Предложена последовательность действий для проведения дифференциально-диагностического поиска при подозрении на менингоэнцефалит, выполнение которой оптимизирует процесс диагностики за счет переноса инвазивных и дорогостоящих методов на более поздние этапы. Научно обоснованы интратекальные методы коррекции ликворной гипертензии в зависимости от этиологии менингоэнцефалита. Установлено, что пациенты с вирусной этиологией процесса не нуждаются в интратекальных методах коррекции ликворной гипертензии. Для больных с ликворной гипертензией на фоне токсоплазмозного и неспецифического бактериального менингоэнцефалитов достаточно применения метода повторных пункций. При криптококковом и туберкулезном менингоэнцефалитах, методом выбора, для коррекции ликворной гипертензии, является дренирование спинномозгового пространства, а в случае стойкого ликворогипертензионного синдрома – установка разработанного нами устройства для выведения ликвора и многократного введения лекарственных веществ в спинномозговой канал организма человека. Операция вентрикуло-перитонеального шунтирования, при инфекционном поражении ЦНС, может рассматриваться только как паллиативный метод у инкурабельных больных в связи с инфицированием перитонеального пространства нестерильным ликвором. В эксперименте на крысах установлена безопасность интратекального пути введения антибактериальных препаратов: меропенема, клиндамицина, левофлоксацина и рифамицина. Определены различия концентраций в ликворе больных менингоэнцефалитами меропенема, клиндамицина и левофлоксацина при их внутривенном и комбинированном (внутривенное + интратекальное) введении. Установлено, что при комбинированном введении достоверно повышается концентрация препаратов в спинномозговой жидкости, как минимум на протяжении суток. Исследован и установлен положительный эффект проведения санации ликвора физиологическим раствором у больных с бактериальными менингоэнцефалитами. Проведение санации ликвора физиологическим раствором достоверно снижает показатели цитоза и уровень белка в спинномозговой жидкости и имеет тенденцию повышать уровень сознания

пациентов с бактериальными менингоэнцефалитами. Доказано, что включение в комплекс интенсивной терапии больных с бактериальными менингоэнцефалитами интратекальных методов (коррекция ликворного давления, санация ликвора физиологическим раствором и интратекальное введение антибактериальных препаратов) приводит к достоверному снижению летальности почти на 14 % в сравнении со стандартной терапией у пациентов группы контроля.

Ключевые слова: менингоэнцефалиты, диагностика, интенсивная терапия, ликворное давление, интратекальная терапия.

SUMMARY

Borshchov S.P. Differential diagnosis and comprehensive intensive care of meningoencephalitis patients using intrathecal methods (clinical and experimental study). – Manuscript.

Dissertation for the degree of the Doctor of Medicine by specialties – 14.01.13 – Infectious Diseases and 14.01.30 – Anesthesiology and Intensive Care. – SI “The L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2017.

The thesis focuses on intrathecal methods in differential diagnosis and intensive care of the patients with meningoencephalitis of various causations. It is proved the necessity of defining the HIV status and studying the liquor during the differential diagnosis of brain cancer or tumors of infectious causation. It was established the role of CSF pressure level as an additional important differential diagnostic criterion, among the other well-known ones, for determining the causation of serous meningoencephalitis. There was introduced the sequence of actions during differential diagnostic testing at suspicion on meningoencephalitis. There were scientifically proved the intrathecal methods of liquor hypertension correction depending on the causation of meningoencephalitis. The experiments on rats proved the safety of intrathecal administration of antibiotics, such as meropenem, clindamycin, levofloxacin and rifamycin. It was determined the difference in meropenem, clindamycin and levofloxacin concentrations in the cerebrospinal fluid of meningoencephalitis patients in cases of only intravenous and combined (iv + intrathecal) injection. It was researched and established the positive effect of CSF saline sanitation for bacterial meningoencephalitis patients. It was proved that the inclusion of intrathecal methods (CSF pressure correction, liquor saline sanitation, intrathecal administration of antibacterial drugs) into the complex of intensive care of the bacterial meningoencephalitis patients leads to the reduction in mortality.

Key words: meningoencephalitis, diagnostics, intensive care, CSF pressure, intrathecal therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЕ	арахноенцефаліт
ВІТ та Д	відділення інтенсивної терапії та детоксикації
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ДЗР	достовірно значуща різниця
Е	енцефаліт
ЕКГ	електрокардіографія
ЕМ	енцефаломієліт
ЕМПРНП	енцефаломієлополірадикулонеуропатія
ІЕІХ	ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
ІНХ	ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
КМКЛ №4	Київська міська клінічна лікарня № 4
М	менінгіт
МЕ	менінгоенцефаліт
МРТ	магнітно-резонансна томографія
РЕМ	розсіяний енцефаломієліт
СМР	спинномозкова рідина
ЦНС	центральна нервова система
ЧД	частота дихання
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШКГ	шкала ком Глазго

Наклад 150. Папір офсетний. Ум.-др. арк. 1,9.
Підписано до друку 26.04.2017. Замовлення 412.

Надруковано в «МП Леся».
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
суб'єктів видавничої справи серія ДК № 892 від 08.04.2002.

«МП Леся»
03148, Київ, а/с 115.
Тел./факс: (066) 60-50-199, (068) 126-49-26
E-mail: lesya3000@ukr.net