

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

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

ПАНАСЮК ОЛЕНА ЛЕОНІДІВНА

УДК:616.8+616.9:-002,-071:-08

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

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України».

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Ярош Олег Олександрович**, Міжнародний центру нейрохірургії, консультант.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Дубинська Галина Михайлівна**, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;

доктор медичних наук, професор **Дуда Олександр Костянтинович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Щупика МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор **Дорошенко Віталій Олександрович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб.

Захист відбудеться «23» квітня 2019 р. о 11 годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 5.

Із дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 5.

Автореферат розіслано «_____» _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук



Т. Л. Мартинович

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

У розвитку запальних процесів у нервовій системі особливе місце належить цитокінам (Катлінський С.А., 2008; Дубинська Г.М., 2012; Сохань А.В., 2016). Якщо про вміст і спектр цитокінів у спинномозковій рідині (СМР) і крові при гострих бактеріальних, вірусних менінгоенцефалітах відомо (Нартов П.В. 2013, Алексеєва Л.О., 2016, Han S., 2014), то при інших клінічних формах, моно- (МоІ) та МІ такі дані відсутні, і це дає підставу для більш глибокого вивчення цього питання.

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

ДПФ належить до методів екстракорпоральної терапії, забезпечує детоксикуючий, реокоригуючий, імуномодулюючий ефект завдяки

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

Із урахуванням провідних механізмів патогенезу ЗЗНС (запалення, набряк, деструкція, токсикоз, імунопатологічні реакції) перспективним напрямком комплексної терапії МІ, на нашу думку, є локальна інтратекальна терапія шляхом введення дексаметазону (ІТД) за спеціально розробленою нами схемою. На відміну від традиційних шляхів введення медикаментів при інтратекальному препарати безпосередньо реалізують свою дію в центральній нервовій системі (ЦНС). Доведено, що ІТД має синергідну дію з парентерально введеними препаратами (Леонов О.В., 2003; Борцов С.П., 2015; Лебедев І.А., 2016). Розроблено схеми ІТД при онкопатології, розсіяному склерозі, але клінічна ефективність при ЗЗНС МоІ та МІ, вплив на рівні цитокінів в інтратекальному просторі не вивчено й не описано.

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

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

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

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

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

Наукова новизна одержаних результатів.

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

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

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

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

Детально описано імунологічні показники в пацієнтів із різною етіологією МІ порівняно з МоІ. Доведено, що найбільш значні порушення в кількісних і

функціональних показниках клітинної та гуморальної ланок імунітету спостережено в пацієнтів із ГВБк, ГВТБ, ГВК, ГВКр-інфекціями, а максимально виражені нейроаутоімунні процеси – у пацієнтів із маркерами ГВК, ГВКр і ГВБр ($p=0,001$).

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

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

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

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

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

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

Розроблено та апробовано ефективну схему комплексної терапії хворих із ЗЗНС, яка ґрунтується на поєднанні етіотропних препаратів із патогенетичними технологіями: ДПФ та ІТД. Обґрунтовано застосування ДПФ до 5–7 сеансів та ІТД у комплексній терапії ЗЗНС.

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

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

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

Автор самостійно спланувала дослідження, провела інформаційний та патентний пошук, проаналізувала наукову літературу, визначила мету, завдання дослідження. Здобувач особисто з 2002 по 2017 рр. проводила клінічні дослідження й лікування хворих із маркерами МоІ і МІ (1100 осіб) із використанням еферентних методів лікування та ІТД у різні періоди хвороби і в період диспансерного спостереження (до 15 років). Дисертант самостійно проводила забір біологічного матеріалу для дослідження, аналізувала отримані результати, здійснила статистичну обробку матеріалу, узагальнення та публікацію отриманих даних.

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

участю «Людина і ліки – Україна» (м. Київ, 2016 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ОО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Вінниця, 2016 р.); у матеріалах VI з'їзду інфекціоністів республіки Білорусь (м. Вітебськ, 2014 р.); III Міжнародному конгресі «Розсіяний склероз та інші демієлінізуючі хвороби» (м. Ярославль, 2015 р.).

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Дослідження – проспективне й ретроспективне – було проведено на основі положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації і правил якісної медичної практики (ICH GCP), добровільної участі, інформування пацієнтів про характер майбутнього дослідження згідно з протоколом, затвердженим біоетичним комітетом ДУ «ІЕІХ НАМНУ». Залучення пацієнтів до програми лікування та обстеження відбувалося за спеціально розробленими критеріями відбору: 1) наявність патологічної неврологічної симптоматики, характерної для ЗЗНС (МЕ, АЕ, РЕМ, ЕМРР, ЛЕ, Е, ЕМ); 2) можливість одночасного обстеження сироватки крові, крові, СМР на низку патогенів; 3) встановлений раніше інфекційний генезис патології НС (маркери реплікативної активності інфекційних агентів методами ПЛР і/або ІФА в крові та/або СМР); 4) наявність змін головного мозку, хребта (за даними МРТ), які могли бути характерні для ЗЗНС; 5) вік пацієнтів від 18 до 70 років; 6) добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні й виконання всіх рекомендацій. Критерії вилучення: 1) ВІЛ-інфекція; 2) відмова від проведення запропонованих схем лікування й обстеження.

У дисертації представлено результати обстеження й лікування 1200 пацієнтів (840 жінок, 360 чоловіків) віком від 18 до 70 років (середній вік $35,95 \pm 7,6$ років), які послідовно включалися в розробку упродовж 15 років (2002–2017 рр.). Клінічне формулювання діагнозу проводили з урахуванням характеру ураження центральної й периферичної нервової системи згідно з МКБ 10: G 04, G 05, G 09. До відділення інтенсивної терапії (ВІТ) «ІЕІХ НАМНУ»

пацієнти поступали з діагнозами АЕ – 500 (41,67 %), РЕМ – 278 (23,17 %), ЕМПР – 174 (14,50 %), МЕ – 129 (10,75 %), Е – 63 (5,25 %), ЕМ – 30 (2,50 %), ЛЕ – 27 (2,25 %). У 522 (43,50 %) хворих було діагностовано тяжкий перебіг хвороби, у 678 (56,50 %) – середнього ступеня. У 373 (31,08 %) було визначено гострий перебіг, у 149 (12,42 %) – підгострий, у 678 (56,50%) – хронічний.

Усім 1200 пацієнтам були проведені комплексні обстеження: загальноклінічні, неврологічні, інструментальні. Лабораторні дослідження (крові, сечі та СМР) було здійснено при надходженні та в динаміці кожні 7–10 днів стаціонарного лікування.

З метою встановлення етіології ЗЗНС кров та СМР тестували методом ПЛР (HSV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8, ентеровіруси, *Toxoplasma gondii*, МБТ), блот аналізу (*Borrelia burgdorferi* IgG, IgM). Сироватку крові (СК) досліджували методом ІФА та визначено специфічні антитіла (IgM, IgG) до HSV, CMV, EBV, вірусу кору, краснухи, вірусу кліщового енцефаліту; *Toxoplasma gondii*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia pneumoniae*, *trachomatis*, *Trepanema pallidum*. СМР також тестували методом ІФА і визначали специфічні антитіла (IgG) до HSV, CMV, EBV, до вірусу кору, краснухи, VZV, HHV6, HHV8, *Toxoplasma gondii*, *Borrelia burgdorferi*. Дослідження СК та СМР для визначення концентрації альбуміну, загального IgG виконували методом імунотурбодиметрії на сертифікованому автоматичному біохімічному аналізаторі Cobasc311 (Roche, Швейцарія) з використанням реагентів фірми Roche. Визначення інtrateкального синтезу антитіл проведено за методикою Н. Reiber за допомогою програми на базі Excel. Наявність інtrateкального синтезу імуноглобулінів констатували, якщо фактичний коефіцієнт загального Ig даного ізотипу перевищував відповідний показник, що характеризує граничний рівень дифузії ($Q_{Ig_{total}} > Q_{lim}$). Також було розраховано індекс IgG: $\text{індекс IgG} = \frac{\text{загальний IgG у СМР} \times \text{сировоточний альбумін}}{\text{сировоточний IgG} \times \text{альбумін у СМР}}$. Стан ГЕБ/ГЛБ оцінювали за допомогою коефіцієнту альбуміну (Q_{alb}), що дорівнював відношенню концентрації альбуміну в СМР (мг/л) до концентрації альбуміну в СК (г/л) з урахуванням вікових норм. Ступінь дисфункції ГЕБ встановлювали на підставі критеріїв Schlier-Felgenhauer. Додатково було проведено: мікроскопію СМР, мікологічні та бактеріологічні дослідження мазків зі слизових оболонок, крові, сечі, мокротиння, калу й СМР із чутливістю виділених збудників до антибіотичних етіотропних препаратів. Для визначення криптококкового антигену в СМР та сироватці крові застосовано систему латекс-аглютинації (CALAS[®], Італія). Забір біологічного матеріалу для дослідження на патогени проводили при першому зверненні до призначення етіотропної терапії, повторно – після закінчення першого курсу терапії (через 20–35 днів) із наступним контролем кожні 2–3 місяці протягом року диспансерного спостереження.

Дослідження клітинного й гуморального імунітету в пацієнтів проведено двічі: при надходженні до стаціонару й після закінчення курсу терапії. Обсяг імунологічного дослідження включав визначення абсолютного та відсоткового рівнів лімфоцитів та їх основних субпопуляцій (Т-лімфоцити (CD3+CD19-), Т-

хелпери (CD3+CD4+), Т-цитотоксичні (CD3+CD8+), NK-клітини (CD3-CD16+CD56+), В-лімфоцити (CD3-CD19+) у венозній крові з використанням моноклональних антитіл (Beckman Coulter, США) та «Клоноспектр» (Росія) флюорисцентної мікроскопії. Функціональну активність фагоцитів периферичної крові хворих вивчали в тестах із визначення поглинальної й метаболічної активності. Поглинальну здатність оцінювали за двома показниками: фагоцитарний індекс і фагоцитарне число. Метаболічну активність досліджували в НСТ-тесті в спонтанному і стимульованому варіантах із визначенням функціонального резерву клітин. Рівень антитіл до основного білка мієліну – (ОсБМ), загального антигену мієліну (ЗАМ), нейроспецифічної енолази (NSE), нейроспецифічного білка S-100 встановлювали методом ІФА за методикою Т.М. Черенько (1988 р.) з розрахунком значення оптичної густини в лунках із досліджуваними та контрольними зразками і вираженням в умовних одиницях. Рівень ЦК розраховували методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло з 3,5% розчином поліетиленгліколю. Рівень антитіл до нейроспецифічних білків вивчали первинно при надходженні пацієнтів, після завершення лікування, а потім у період диспансерного спостереження протягом 5 років.

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

Дослідження концентрації цитокінів (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) у сироватці крові та СМР проведено на базі клінічної лабораторії ДУ «ІЕІХ НАМНУ» в 30 пацієнтів з АЕ та 20 – із РЕМ методом твердофазного ІФА (тристадійний «сендвіч»-метод) із використанням моно- і поліклональних реагентів ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія). За умовну норму було прийнято рівень цитокінів (в пг/мл) тест-системи, вказаний виробником. Забір матеріалу (кров, СМР) здійснювали одночасно.

Із метою створення ефективної схеми терапії вивчено поєднання етіотропних препаратів (ЕТП) з інтратекальним введенням дексаметазону (ІТД) та ДПФ.

ІТД здійснювали під час люмбальної пункції, яку проводили за стандартною методикою: у положенні лежачи на боці, після обробки шкіри антисептиками, місцевого знеболювання шкіри розчином 2,0% лідокаїну на рівні L_{III-IV}. Після вимірювання лікворного тиску й забору матеріалу для дослідження пацієнтам інтратекально повільно вводили дексаметазон (дексаметазону натрію фосфат розчин для ін'єкцій 4 мг/мл, Dexamethasone KRKA) разовою дозою 8 мг з інтервалом 24–48 годин. Курс інтратекальної терапії складався з 3–5 введень.

Під час виконання маніпуляції здійснювали динамічний контроль за станом пацієнта на підставі оцінки рівня свідомості, гемодинамічних показників (пульс, артеріальний тиск), насичення крові киснем за допомогою кардіомонітору пацієнта ЮМ-300, зав. № М.620.05009.0077 (свідоцтво про перевірку № 2601/1184). Частота розвитку постпункційного синдрому в досліджуваних групах достовірно не відрізнялася від групи хворих, яким дексаметазон інтратекально не вводився.

Дискретний малооб'ємний плазмаферез (до 20,0 % об'єма циркулюючої плазми) здійснювали шляхом забору крові (з розрахунку 2,5–5 мл/кг маси тіла) в стерильні контейнери, попередньо заповнивши ємність 50 мл фізіологічного розчину і 1,5 тис. МО гепарину. Сепарацію плазми проводили на центрифuzі РС-6 протягом 10 хв. (1800 обертів/хв). Формені елементи повертали пацієнтові, а плазму утилізували. За курс було проведено від 5 до 7 сеансів ДПФ. Процедури ДПФ доповнювали введенням фізіологічного розчину з патогенетичними препаратами, кристалоїдами, за необхідності – колоїдами, (20 % альбуміну, амінокислоти). Під час проведення ДПФ (1,5–2 години) виконували динамічний моніторинг за станом хворого, додатковий контроль загальноклінічних, гемостазіологічних, біохімічних показників крові.

Пацієнтам із ГВІ прописували нуклеозидні протівірусні препарати: ацикловір («Зовіракс», «Медовір», «Герпевір») внутрішньовенно крапельно із розрахунку 15–20 мг/кг маси тіла пацієнта протягом 14–21 днів, ганцикловір («Цимевен») – 10 мг/кг маси – 14–21 дні. Також застосовували валцікловір («Валтрекс») із розрахунку 10–15 мг/кг маси пацієнта упродовж 14–21 днів. Пацієнтам із коровим і краснушним ураженням НС призначали рибавірин (800–1200 мг на добу) курсами від 21 до 60 днів. У випадках МІ (ГВК і ГВКр) – поетапну протівірусну терапію: на першому етапі застосовували нуклеозидні протівірусні препарати, на другому – рибавірин у зазначених дозах.

Антибактеріальні препарати призначали з урахуванням етіології процесу, чутливості патогенів. Пацієнтам із ТБ прописували комбіновану терапію 4–5 специфічними препаратами згідно з чинними протоколами (Наказ МОЗ № 384 і № 385 от 09.06.2006 і № 600 від 22.10.2008, № 684 від 18.08.2010, № 620 від 04.09.2014). Тривалість одного курсу антибактеріальної терапії в групах залежала від етіології процесу: у пацієнтів із неспецифічною бактеріальною інфекцією вона становила $Me=21,5$ день, при ТБ – $Me=240$ днів і більше; бореліозі – $Me=28,5$ днів. Додатково застосовували патогенетичну та симптоматичну терапію.

Терапевтичну ефективність досліджуваних схем лікування оцінювали шляхом порівняльного аналізу динаміки регресії патологічних симптомів, частоти залишкових явищ, динаміки імунологічних показників, санації ліквору, вірусного навантаження й сероконверсії антитіл до патогенів, результатів бактеріологічних досліджень, інструментальних обстежень (МРТ).

Дослідження відбувалося в три періоди: первісна оцінка терапії (до 1 міс. від початку лікування); наближена оцінка терапії (до 3–6 міс. від моменту її закінчення); віддалені результати терапії (до 5 років спостереження).

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

Статистичну обробку даних проведено за програмою «Statistica» 6.0 (StatSoft Inc., США). Залежно від завдання дослідження й типу даних, були застосовані статистичні методи: описової статистики шляхом обчислення медіан (Me), інтерквартильних інтервалів (LQ, UQ) і пропорцій; порівняння двох незалежних груп за однією ознакою за критерієм Манна-Уїтні, Колмогорова-Смирнова, Вільда-Вольфовица, χ^2 , точного критерія Фішера; порівняння двох незалежних груп за однією ознакою за критерієм Вілкоксона; порівняння трьох незалежних груп за однією кількісною ознакою методом ANOVA за Краскелом-Уолісом, медіанним критерієм, критерієм χ^2 ; порівняння трьох залежних груп за однією й більше ознаками методом ANOVA за Фрідменом, одночасного аналізу взаємозв'язку двох ознак шляхом кореляційного аналізу за Спірменом, одночасного аналізу трьох ознак і більше шляхом логістичного регресійного аналізу.

Результати особистих досліджень. При комплексному обстеженні 1200 пацієнтів із ЗЗНС у 598 (49,83±1,44) % хворих були маркери реплікативної активності одного збудника (MoI), у 294 (24,50±1,24) % – кількох (MI), у 308 (25,67±1,26) % – маркерів інфекційного процесу виявлено не було (рис. 1). В етіологічній структурі MoI помічено значне превалювання ГВ (до 86,29±1,41) %. Рідше реєстровано маркери Бр (4,01 %), ТБ (2,68 %), токсоплазмозу (0,5 %), хламідіозу (0,33 %), інших бактеріальних (3,34 %), вірусних інфекцій, мікозів. У структурі ГВІ (516 випадків) домінували HSV (38,76±2,15) %, EBV (29,65±2,01) %, HHV6 (13,57±1,51) %.

У 294 (24,50 %) пацієнтів було зареєстровано маркери активності МІ: вірусно-вірусної (ВВ) – у 225 (76,53±2,48) %, вірусно-бактерійної (ВБ) – 37 (12,59±1,94) %, вірусно-протозойної (ВП) – 12 (4,08±1,16) %, вірусно-хламідійної (ВХ) – 6 (2,04±0,83) %, вірусно-спірохітозної (ВС) – 7 (2,38±0,89) %, вірусно-грибкової (ВГр) – 3 (1,02±0,59) %, бактеріально-грибкової (БГр) – 4 (1,36±0,68) % (рис. 2).

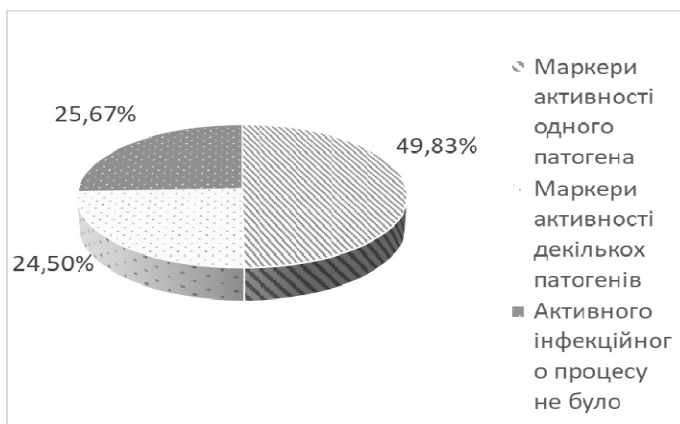


Рис. 1. Частота виявлення маркерів інфекції в пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

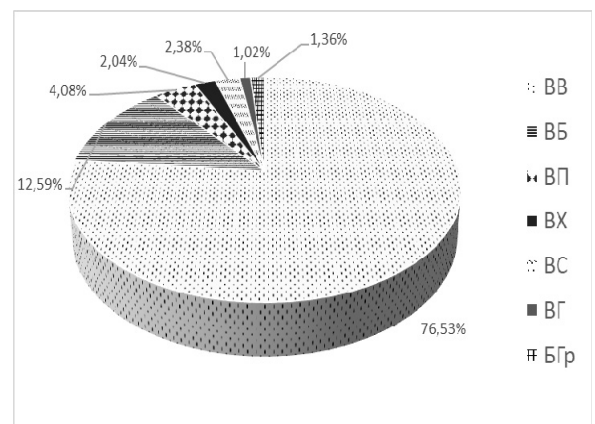


Рис. 2. Етіологічна структура міст-інфекції в пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

Етіологічна структура ВВ інфекції представлена на рис. 3. Серед ВВ асоціацій домінували ГВ – 176 (78,22±2,76) %. Значно рідше одночасно встановлено маркери ГВ і вірусу кору (ГВК) – 25 (11,11±2,10) %, ГВ і вірусу краснухи (ГВКр) – 12 (5,33±1,50) %, ГВ і ентеровірусів (ГВЕ) – 10 (4,44±1,38) %, герпесвірусів і Т-лімфотропного вірусу (ГВН) – 2 (0,89±0,63) %.

Маркери активної вірусно-бактеріальної МІ зареєстровано в 37 (12,59 % із числа МІ) пацієнтів. Найчастіше це поєднання ГВ і борелій (ГВБр) – 12 (32,43±7,0) %, дещо рідше – ГВ і мікобактерії туберкульозу (ГВТБ) – 9 (24,32±7,15) %, ГВ і *Streptococcus pneumoniae* (ГВПн) – 8 (21,62±6,86) %, ГВ і *Staphylococcus spp.* (ГВСф) – 3 (8,11±4,55) %, ГВ та інших бактерій (неідентифікованих) (ГВБк) – 5 (13,51±5,70)% (рис. 4).

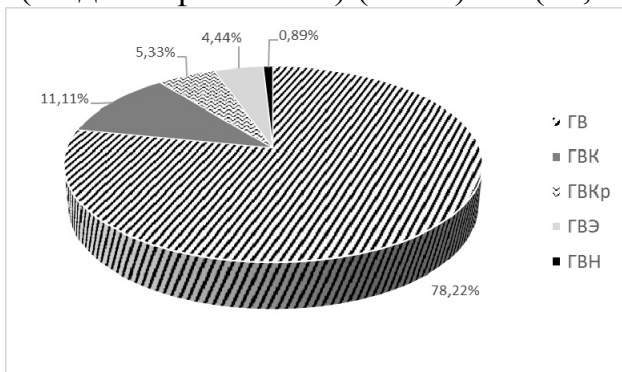


Рис. 3. Етіологічна структура вірусної інфекції в пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи

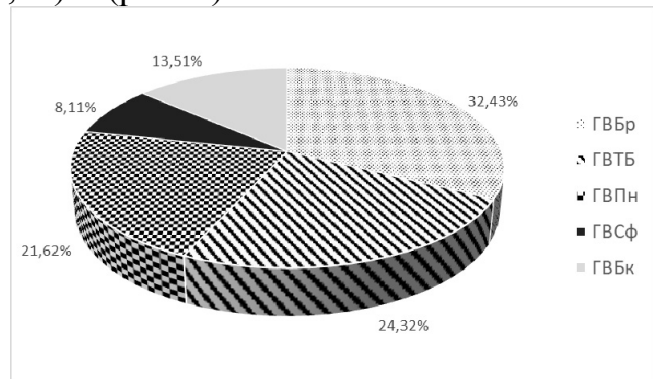


Рис. 4. Етіологічна структура вірусно-бактеріальної інфекції в пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи

Установлено, що в пацієнтів із маркерами ВВ інфекції у 49,33 % випадків діагностовано АЕ, в 29,33 % – РЕМ, у 14,22 % – ЕМПР, рідше – ЛЕ. У пацієнтів з ВБк-, ВГр-, БкГр-МІ найбільш характерною клінічною формою був МЕ (57,50 %, 100 %, 100 % відповідно). При ВП і ВХ-асоціаціях – АЕ (58,33 %, 100 % відповідно). При ВС-асоціаціях зареєстровано АЕ (28,57 %), ЕМПР (42,86 %), МЕ (28,57 %) ($p=0,0001$).

У пацієнтів із маркерами ВБк (83,78 %), ВС (71,43 %) ВГр (100 %), БкГр (100 %) інфекції в більшості випадків спостережено важкий перебіг хвороби ($p=0,0001$); у хворих із маркерами ВВ, ВП, ВС – хронічний рецидивуючий перебіг хвороби (у 55,11 %, 75,00 % і 71,43 % випадків відповідно), тривалість якої становила $Me=2,33$ року; при ВБк, ВГр, БкГр – гострий перебіг (57,50 %, 100,00 %, 50,00 % відповідно) ($p=0,00001$).

Аналіз історій хвороб показав, що в Україні на рівні медичних закладів міст, обласних центрів відсутня своєчасна діагностика етіології ЗЗНС, що сприяла хронічному, укладненому перебігу хвороби, реактивації різних збудників. У більшості випадків (78,25±1,19) %, це було зумовлено не виконанням загальновідомих методів діагностики нейроінфекції. Відповідно лікування призначалось без урахування етіології процесу. Було здійснено обстеження 261 (21,75 %) хворого, але основним біологічним субстратом для

первинного визначення активності патогенів була кров (11,58 %), рідше СМР (9,42 %). Одномоментне дослідження крові та СМР було проведено тільки 5 (0,42 %) пацієнтам. За результатами первинного обстеження у 220 (18,33 %) хворих було виявлено маркери активності одного патогену, у 41 (3,42 %) – кількох. У структурі патогенів при первинному тестуванні превалювали маркери ГВІ: HSV – 58 (26,36 %), EBV – 50 (22,73 %), EBV+HHV6 – 7 (17,07 %). Значну частину хворих (80,33 %) первинно лікували переважно у відділеннях неврологічного профілю (73,08 %). При цьому проведено у умовах стаціонару терапію 140 (14,52 %) пацієнтів оцінено як неефективну, у 741 (76,87 %) хворого відзначено незначний короткочасний ефект, у 81 (8,40 %) – помірний, у 2 (9,21 %) – гарний. У майбутньому 847 (70,58 %) пацієнтів відчували погіршення стану, зокрема у вигляді прогресування захворювання. Тривалість хвороби в пацієнтів із хронічним перебігом від моменту появи перших симптомів до надходження у ВІТ ДУ «ІЕІХ НАМНУ» становила $Me=2,64$ року.

Таким чином, неефективна діагностики та терапія сприяли розвитку хронічного перебігу хвороби, реактивації збудників інфекції.

Під час виконання роботи також було проведено детальний аналіз відповідності та збігів маркерів активності етіологічних чинників, виявлених при первинних обстеженнях із результатами, отриманими в ДУ «ІЕІБ НАМНУ» ($p=0,0001$). Так, у 682 ($56,83 \pm 1,43$) % хворих було виділено маркери різних збудників, обстеження щодо яких досі взагалі не проводили, у 77 (6,48 %) випадках маркери патогенів збігалися з первинно зареєстрованими, у 124 (10,33 %) був збіг тільки з одним, у 7 (0,58 %) – лише з двома. Найчастіше повторно зареєстровано маркери EBV 20 (16,13 %), HSV 15 (12,10 %), борелій 13 (10,48 %), бактерій 14 (11,29 %).

Клінічні прояви ЗЗНС різноманітні та вимагають диференціальної діагностики. При надходженні у стаціонар пацієнти, які перебували у свідомості, висували безліч скарг, серед яких іноді важко визначити основні. З метою встановлення клінічних критеріїв, що визначають тип інфекції (моно-, мікст-), було проведено порівняльний аналіз 150 основних клінічних і нейровізуалізаційних симптомів та синдромів у трьох групах пацієнтів: I група – 598 осіб із маркерами активності одного патогену (MoI), II група – 294 із маркерами активності кількох (MI); III група – 308 осіб, у яких маркери активності збудників не визначено. За результатами аналізу виділено 15 симптомів/синдромів, патологічних характеристик, за якими досліджувані групи хворих достовірно відрізнялися (таблиця 1).

Проведений аналіз дозволив визначити низку патологічних симптомів, синдромів і ступені їх проявів, які пов'язані і частіше зареєстровані в осіб із маркерами MI. Це тривала лихоманка ($Me=33,8$ дня), стійкий інтенсивний головний біль, порушення свідомості за ШКГ ($Me=11$ балів) з явищами набряку-набухання головного мозку, лімфаденопатією, поліорганною недостатністю, токсикозом, ексикозом, стійкими невропатичними болями, порушенням функції тазових органів за типом затримки, багатогогнищевим ураженням головного мозку, за даними МРТ ($Me=4$ вогнища і більше), з накопиченням цими осередками контрасту, зміною індексу $qSOFA \geq 2$ балів і, відповідно, високим ризиком летального наслідку.

Таблиця 1

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

Симптом/синдром	I група, з маркерами моноінфекції, n=598		II група, з маркерами мікст- інфекції, n=294		III група, без маркерів інфекції, n=308		P _{1,2,3}
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
qSOFA \geq 2 балів	65*	10,87	76*	25,85	20*	6,49	0,0001
Тривалість лихоманки до надходження до ВІТ	Me=30,34 дні; (LQ=12,0, UQ= 36,0 днів)		Me=33,84 дні; (LQ=14,0, UQ= 42,0 днів)		Me=26,84 дні; (LQ=15,0, UQ= 32,0 днів)		0,04
Ступінь цефалгії: сильна, помірна	447*	74,75	245*	83,33	198*	64,25	0,04
	151*	25,25	49*	16,67	110	35,75	
Порушення свідомості за ШКТ	Me=12,4 балів; (LQ=10,0, UQ= 13,0 балів)		Me=11,2 балів; (LQ=9,0, UQ=13,0 балів)		Me=13,8 балів; (LQ=11,0, UQ=14,0 балів)		0,008
Набряк-набухання головного мозку	62*	10,37	61*	20,75	34*	11,36	0,0002
Лімфаденопатія	476*	79,60	261*	88,78	146*	47,40	0,0002
Супутня патологія легень: пневмонія	47*	7,36	47*	15,99	12*	3,90	0,004
Поліорганна недостатність	45*	7,57	58*	19,78	10*	3,25	0,00001
Токсикоз	79*	13,21	77*	26,19	18*	5,84	0,0003
Ексікоз	49*	8,19	57*	19,39	18*	5,84	0,0003
Стійкі болі по ходу нервових стовбурів	309	51,76	178*	60,54	133*	43,18	0,002
Бульбарні порушення	98*	16,39	84*	28,57	46*	14,94	0,02
Характер тазових порушень: за типом затримки за типом нетримання	154*	25,75	127*	43,20	78*	18,51	0,0004
	69	11,54	40	13,61	28	9,09	
Контрастування вогнищ у головному мозку за даними МРТ	165*	27,59	112*	38,10	69	22,40	0,0002
Кількість вогнищ, виявлених у головному мозку, за даними МРТ	Me=3 вогнища; (LQ=1, UQ= 5 вогнищ)		Me=4 вогнища; (LQ=2, UQ= 7 вогнищ)		Me=2 вогнища; (LQ=1, UQ= 4 вогнища)		0,0002

Примітка: P_{1,2,3} – розраховано між групами за методом ANOVA Краскела-Уолліса; * – розраховано для кількісних показників між групами методом Манна-Уїтні; Me – медіана, LQ – нижній кuartиль, UQ – верхній кuartиль.

Наявність 8 і більше з 15 представлених критеріїв дозволяє клінічно запідозрити наявність МІ в пацієнтів із ЗЗНС та провести в них більш поглиблене обстеження.

Також було проведено детальний аналіз клінічних особливостей ЗЗНС залежно від установлених етіологічних чинників.

За результатами обстеження в ДУ «ІЕІХ НАМНУ» в 516 (43,00±1,43) % пацієнтів виявлено маркери герпесвірусної моноінфекції (МоГВІ), у 176 (14,67±1,02) % – мікст-інфекції (МіГВІ). При МіГВІ зареєстровано 15 варіантів поєднань ГВ, зокрема найчастіше: HSV+CMV – 60 (34,09±3,58) %, HSV+EBV – 34 (19,32±2,98) %, HSV+CMV+EBV – 20 (11,36±2,40) %, EBV+HHV6 – 16 (9,09±2,17) % випадків. Факторами розвитку МіГВІ можна вважати тривалість хвороби Me=3,4 року і більше, часте необґрунтоване призначення противірусних препаратів (32,95 %, p=0,0002), наявність супутньої соматичної патології, переважно з боку ендокринної (55,81 %) та сечостатевої (51,94 %) систем (p=0,0001). Найбільш частою нозологічною формою при МоГВІ і МіГВІ є АЕ – 251 (48,64 %) і 103 (58,52 %) відповідно (p=0,02). Особливістю АЕ, на тлі МіГВІ, була висока частота реєстрації лікворогіпертензійного синдрому (77,67 %) (p=0,016), патології зору (47,57 %), нейроендокринних (86,49 %), екстрапірамідних (49,51 %), бульбарних (57,28 %) порушень та лімфаденопатії (96,12 %). Клінічний перебіг МЕ на тлі МіГВІ характеризувався глибоким порушенням свідомості (Me=10 балів), набряком-набуханням головного мозку (100,00 %), порушенням психіки (91,26 %), вегетативною дисфункцією (до 89,32 %) (p=0,001). РЕМ – бульбарними (66,67 %), когнітивними (66,67 %), екстрапірамідними (77,78 %) порушеннями, фокальними епіпадами (25,00 %). ЕМПР – частіше зареєстровано нейроендокринний синдром (60,00 %), ураження черепних нервів (III, V, VII, VIII, X, XII), когнітивні (86,67 %), екстрапірамідні порушення (73,33 %). За даними МРТ головного мозку в пацієнтів із МіГВІ частіше порівняно з МоГВІ зареєстровано гіпертензійно-гідроцефальний синдром (24,27 %, p=0,007), ознаки атрофії головного мозку (88,89 %, p=0,01) і вогнища демієлізації у спинному мозку (41,67 %, p=0,04).

Поєднання маркерів активності ГВ і вірусу краснухи (ГВКр) було виявлено у 12 пацієнтів (5 чоловіків, 7 жінок, середній вік Me=34,5 років): EBV+Кр – 6 (50,00±15,08) %, HSV+Кр – 3 (25,00±13,06) %, HHV6+Кр – 1 (8,33±8,33) %, CMV+Кр – 2 (16,67±11,24) %. У цих хворих було діагностовано тільки дві нозологічні форми РЕМ (50,00±15,08) % і ЛЕ (50,00±15,08) %. За даними анамнезу 50,00 % пацієнтів вказували на епізод транзиторної екзантеми, появу якої вони пов'язували з алергічними реакціями на лікарські препарати в період ГРВІ. Тривалість хвороби від моменту висипань до появи неврологічної симптоматики у цієї категорії пацієнтів коливалась від 7 міс. до 3,5 років, Me=1,5 років. Для більшості хворих із РЕМ і для всіх із ЛЕ була характерна лихоманка Me=37,5С тривалістю Me=24,5 днів (max=169 днів), лімфаденопатія (87,50 % з РЕМ і 100 % з ЛЕ), метаболічні (у 75,00 % і 100 % випадків), бульбарні порушення (у 62,55 % і 83,33 % випадків). Провідними скаргами і симптомами в пацієнтів із РЕМ були: бульбарні (62,50 %), когнітивні, рухові, чутливі порушення (87,50 %), зниження

гостроти зору (62,50 %). У хворих із ЛЕ: пригнічення свідомості (33,33 %), епілептиформний (66,67 %) синдром, бульбарні (83,33 %), прогресуючі екстрапірамідні, когнітивні (100 %) симптоми, лихоманка (100 %) ($p=0,03$). За уявної клінічної схожості цих нозологічних форм стан пацієнтів із ЛЕ був важчим (у 1,6 разів частіше, $p=0,08$) і прогностично більш несприятливим. Психічні й когнітивні зміни на тлі ЛЕ мали прогресуючий характер. Для цієї категорії хворих також характерними були генералізовані та фокальні судоми (66,67 %, $p=0,05$) стійкі до протисудимних засобів із різним механізмом дії.

Поєднання маркерів активності ГВ і вірусу кору (ГВК) було виявлено у 25 пацієнтів (22 жінок та 3 чоловіків віком $Me = 35,4$ років): EBV+K – 8 (32,00±9,52) %, HSV+K – 7 (28,00±9,17) %, HHV6+K – 5 (20,00±8,16) %, HSV+HHV7+K – 1 (4,00 %), HSV+EBV+K – 2 (8,00 %), HHV7+K – 1 (4,00 %), CMV+K – 1 (4,00 %). Тривалість хвороби досягала $Me=2,4$ року. Більшість (83,33 %) пацієнтів пов'язували розвиток хвороби з перенесеною раніше ГРВІ, у період якої у 15 (56,67 %) хворих спостерігався транзиторний висип. Як і пацієнти з маркерами краснухи, хворі з маркерами кору зазначали появу стійкого церебрастенічного синдрому, прогресуючої вогнищевої неврологічної симптоматики, лихоманки ($Me=37,5C$), стійкої ліфаденопатії. У хворих із маркерами ГВК було діагностовано: АЕ – 30,00 %, РЕМ – 36,6 %, ЕМ – 13,33 %, ЛЕ – 30,00 %. Встановлено, що в пацієнтів із РЕМ і ЛЕ достовірно частіше виявлялися маркери EBV+K і HHV6+K (63,64 %) ($p=0,002$). У клінічній картині цих форм разом із руховими, сенсорними розладами провідну роль відігравали когнітивні та психічні порушення, епілептиформний синдром. За даними МРТ у всіх пацієнтів разом із вогнищевими змінами було визначено атрофію головного мозку, що свідчило про глибокі нейродегенеративні зміни й несприятливий прогноз для життя.

Поєднання маркерів реплікативної активності ГВ та ентеровірусів (ГВЕ) було виявлено у 10 пацієнтів (6 жінок, 4 чоловіків): EBV+E – 7 (70,00±15,28) %, HSV+E – 1 (10,00 %), HHV6+E – 2 (20,00 %). У всіх випадках РНК ентеровірусів була встановлена методом ПЛР тільки у крові. Основними клінічними формами при такому поєднанні вірусів були МЕ (70,00 %), РЕМ (20,00 %), ЕМПР (10,00 %).

В умовах ВІТ ДУ «ІЕІХ НАМНУ» було обстежено та проліковано 25 (2,08 %) пацієнтів (15 чоловіків та 10 жінок віком $Me=42,6$ років) із різними клінічними формами туберкульозу (ТБ). Із них 16 (1,33 %) хворих із ТБ ураженням нервової системи у вигляді моноінфекції (МоТБ) і 9 (0,75 %) із поєднанням ТБ і ГВІ: МБТ+HSV (66,67 %), МБТ+CMV (22,22 %), МБТ+HSV+Cryptococcus neoformans (11,11 %). Маркери реплікації HSV інфекції: ДНК (55,56 %), HSV IgG (22,22 %) було виявлено в СМР, CMV IgM (22,22 %) – у сироватці крові. МБТ у СМР бактеріологічно виділена в 4 (16,00 %) пацієнтів, у 5 (20,00 %) – методом ПЛР. У хворих із МоТБ спостережено АЕ (43,75 %) та МЕ (68,75 %). При ГВТБ МІ – тільки МЕ, проте лише 36,00 % випадків на тлі ТБ легень та/або позалегеневих структур. За результатами ANOVA була виявлена різниця між групами в характері початку захворювання й її тривалості до госпіталізації ($p=0,0001$). У хворих із МоТБ первинними

симптомами і синдромами були тривала лихоманка (100 %, Me=37,9С, Me=47,9 днів), інтоксикаційний синдром (100 %), лімфаденопатія (100 %), сухий кашель (76,00 %), задишка (56,00 %), потім з'являлися стійкий головний біль (100 %), бульбарні (56,00 %), психо-емоційні (72,00 %), рухові порушення (56,00 %). При ГВТБ інфекції рівень лихоманки був більшим (Me=38,9С, Me=29 днів, p=0,0001). Фебрильна лихоманка з початку поєднувалася з прогресуючим важким ураженням НС, загально мозковим, менингеальним синдромом (100 %) із домінуванням регідності м'язів потилиці, психоемоційними порушеннями у вигляді психозу з дериліозним та аментивним станом, руховим збудженням, галюцинаторно-параноїчним синдромом (p=0,0001), генералізованими епіпадами (55,56 %), що не було характерним для класичного ТБ МЕ. У 6 (66,67 %) пацієнтів було спостережено герпетичне ураження шкіри й слизових оболонок. Типова базальна симптоматика розвивалася на Me=10 день хвороби. Особливості неврологічної симптоматики у цих хворих пояснені та підтверджені даними МРТ: формування на тлі гідроцефального синдрому зон запалення й деструкції в субкортикальних відділах лобових, скроневих, тім'яних часток, що було характерно більшою мірою для ГВІ.

Значна частина (76,00 %) цих хворих раніше проходили лікування в стаціонарах неврологічного профілю, і в жодному випадку не було припущено етіологічного зв'язку патологічного процесу з ТБ і відповідно не проводили специфічного обстеження та лікування. Ураження НС розцінювали в більшості випадків як вірусне або бактеріальне. Усім хворим призначали антибактеріальні препарати, переважно також противірусні: ацикловір (55,56 %), ганцикловір (22,22 %) без ефекту. У пацієнтів з МоТБ цитоз у СМР первинно становив Me=92 клітини/мкл, Me=87% лімфоцитів, білок Me=0,43 г/л, глюкоза Me=1,8 ммоль/л, реакція Панді ++++. При ГВТБ – цитоз і білок були достовірно вищими: Me=345 клітин /мкл, Me=87% лімфоцитів, білок Me=0,99 г/л, глюкоза Me=1,5 ммоль/л, реакція Панді +++ (p=0,0001).

Серед загальної кількості обстежених було 37 (3,08 %) пацієнтів із бактеріальними МЕ. У 20 хворих з моноінфекцією (Бк): *Staph. aureus*. – 3 (15,00 %), *Staph. epidermalis*. – 1 (5,00 %), *Str. pneumonia*. – 4 (20,00 %). В інших випадках (60,00 %) лабораторно ідентифікувати збудника інфекції не вдалося. У 17 (5 чоловіків, 12 жінок, Me=38,6 р.) – поєднанням кількох патогенів: HSV+*Str. pneumonia* – 7 (41,18 %), HSV+*Staph. aureus* – 2 (11,76 %), VZV+*Staph. aureus* – 1 (5,88 %), EBV+*Staph. aureus* – 1 (5,88 %), *Str. pneumonia*+*Cryptococcus neoformans* – 1 (5,88 %), Бк +*Candida albicans* – 1 (5,88 %), HSV +Бк – 1 (5,88 %), Бк +EBV – 1 (5,88 %). Методом ANOVA було виявлено достовірну різницю у віці пацієнтів зазначених груп. Так, вік пацієнтів із бактеріальними МоІ становив Me=36,4 р., тоді як вік пацієнтів із МІ був більш старшим – Me=55,5 р. (p=0,0001). У пацієнтів із ГВБк інфекцією частіше виявлено поєднання Бк із HSV (68,75 %), при цьому в 63,64 % у СМР виявлено ДНК HSV (63,64 %), рідше – специфічні антитіла класу IgG HSV.

У пацієнтів із МІ захворювання у всіх випадках розвивалося гостро, але, на відміну від МоІ, у 41,00 % хворих виникненню розгорнутої клінічної картини

МЕ передувала поява рясних герпетичних висипань на шкірі обличчя, слизовій ротоглотки, у 11,76 % – герпетичний кератокон'юнктивіт.

За даними первинного загальноклінічного аналізу СМР рівень цитозу становив $Me=569$ кл/мкл, $Me=75$ % нейтрофілів, білок – $Me=0,91$ г/л, глюкоза $Me=3,0$ ммоль/л. За даними анамнезу антибактеріальні препарати спочатку було призначено 82,35 %, противірусні – 23,53 % хворим. Ефективність проведеної терапії всі пацієнти оцінили як незначну. Після періоду клінічного поліпшення ($Me=7$ днів) у 13 (76,47%) осіб було спостережено прогресування хвороби з появою нової вогнищевої неврологічної симптоматики, психопатологічного, епілептиформного синдрому. Санації СМР на тлі проведеної терапії у жодному випадку не було. Пацієнти надходили до ВІТ ДУ «ІЕІХ НАМНУ» на $Me=56$ день лікування. За цей період кількість курсів антибактеріальної терапії досягала $Me=2$. Тривалість одного курсу антибактеріальної терапії становила $Me=12$ днів.

При надходженні до ВІТ ДУ «ІЕІХ НАМНУ» стан усіх пацієнтів було розцінено як тяжкий. У групі пацієнтів із МІ частіше було визначено бульбарні порушення (52,94 % проти 65,00 % відповідно $p=0,0001$), генералізовані епінапади (5,00 % проти 29,41 %, $p=0,0001$), пневмонія (15,00 % проти 88,24 % відповідно, $p=0,0004$), у 2,1 раза герпетичні висипання на шкірі, слизовій ротоглотки (30,00 % проти 64,71 % відповідно, $p=0,001$).

За даними МРТ головного мозку в усіх пацієнтів із МЕ на тлі МІ було визначено вогнища запалення розмірами від 1,0 до 3 см, із нечіткими контурами, перифокальною зоною набряку. На відміну від хворих із МоІ, вогнища локалізувалися переважно (76,47 %) в субкортикальних відділах лобових, скроневих часток, стовбурі головного мозку ($p=0,0001$), їх кількість була більшою $Me=4$ ($p=0,0002$). У 41,18 % була визначена дислокація мозкових структур, явища вентрикуліта, у 29,41 % – ділянки крововиливів. У 76,47 % хворих осередки накопичували контраст. До того ж у всіх пацієнтів цієї групи було виявлено процес злипання оболонок, у 70,59 % – гідроцефальний синдром.

Серед загальної групи обстежених було 35 пацієнтів (17 чоловіків, 18 жінок віком $Me = 35,6$ років) із хронічним перебігом бореліозу (2,92% від загальної кількості пацієнтів), з яких у 23 патологія перебігала у вигляді МоІ, у 12 (1,00 %) – у поєднанні з ГВІ: EBV+Бр. – 10 (83,33 %), HSV+Бр. – 2 (16,67 %). У всіх цих випадках ДНК ГВ було виявлено в СМР. У більшості пацієнтів із ГВБр було спостережено тяжкий перебіг хвороби (81,82 %, $p=0,0001$), стійкий інтенсивний головний біль (91,67 %, $p=0,0001$), тривалу лихоманку (91,67 %, $Me = 61,3$ дні, $p=0,0014$), бульбарні порушення (83,33 %, $p=0,0001$), болі невропатичного характеру (83,33 %, $p=0,01$). У пацієнтів із ГВБр із більшою частотою було зареєстровано нозологічні форми РЕМ (25,00 %) і ЕМПР (58,33 %), що прогностично було більш несприятливо. За даними МРТ було спостережено формування множинних вогнищ запалення і демієлінізації, які в 75,00 % накопичували контраст у головному (100 %), і в спинному мозку (83,33 %) на тлі атрофічних змін у ЦНС.

Із метою вивчення патогенезу ЗЗНС на тлі різних типів інфекції було досліджено імунологічні показники пацієнтів із маркерами МоІ та МІ.

Встановлено, що для хворих із МіГВІ характерним був розвиток більш виражених, порівняно з МоГВІ, імунопатологічних реакцій із сенсibilізацією нейтрофілів до мозкових антигенів (ОсБМ Me=36,52, NSE Me=30,06), збільшення рівня ЦК Me=135,0 на тлі відсутності достовірних відхилень кількісних показників клітинної ланки імунітету ($p=0,0001$).

Найбільш значні порушення в кількісних і функціональних показниках клітинної та гуморальної ланок імунітету зареєстровано в пацієнтів із ГВБк, ГВТБ, ГВК, ГВКр інфекціями. Максимально виражені нейроаутоімунні процеси з підвищення рівня ЦК, антитіл до всіх основних мозкових антигенів (ОсБМ, NSE, S-100) виявлено в пацієнтів із маркерами ГВК, ГВКр і ГВБр ($p=0,001$), що прогностично було несприятливо. При таких імунологічних зрушеннях потогенетично виникає ймовірність розвитку хронічних, рецидивуючих або прогресивних форм демієлінуючих захворювань.

Як було зазначено раніше, серед нозологічних варіантів ЗЗНС значну частину займають АЕ (500, 41,67 %) і РЕМ (278, 23,17 %). Ці дві клінічні форми відрізняються різноманіттям симптомів, у більшості випадків нормальними цитологічними показниками ліквору, схильністю до хронічного рецидивуючого перебігу, незважаючи на раніше проведену етіотропну терапію. На нашу думку, частою причиною неефективної терапії є недооцінка активності й фази запального процесу в ЦНС. У зв'язку з цим, як додаткові маркери запального процесу ми вивчали порівняльні концентрації цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів із АЕ та РЕМ.

Дизайн дослідження: порівняльний аналіз рівнів цитокінів (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) у СМР та сироватці крові (СМР/СК) вивчено в 30 пацієнтів із хронічним перебігом АЕ (18 хворих із МоГВІ, 12 – із МіГВІ), та 20 з РЕМ (10 з МоГВІ, 10 – з МіГВІ).

За результатами аналізу було встановлено (рис. 5)

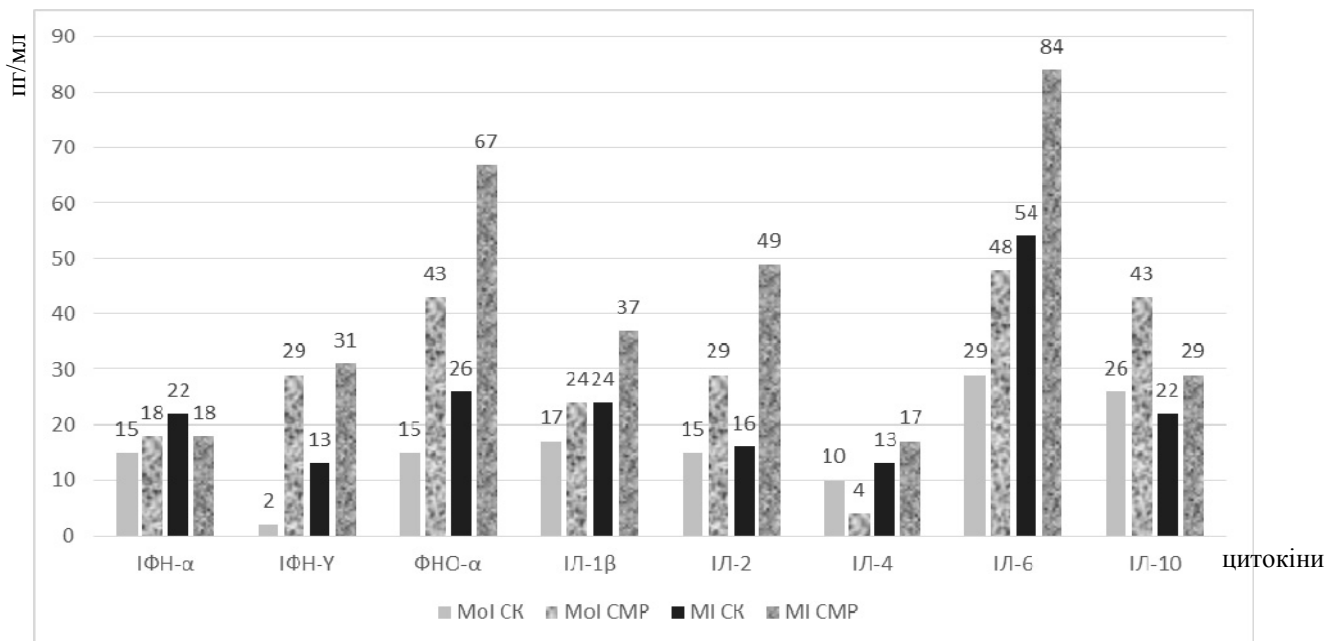


Рис. 5. Рівень цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів із МоІ та МіІ з АЕ (Me, пг/мл)

у хворих із МоІ з АЕ значне перевищення у СМР порівняно з СК вмісту ІФН- γ (в 14,5 разів, $p=0,001$), ФНП- α (у 2,8 раза, $p=0,01$), ІЛ-6 (в 1,7 раза, $p=0,01$), ІЛ-2 (в 1,6 раза, $p=0,01$), ІЛ-10 (в 1,7 раза, $p=0,03$). При мікст-інфекції – ІЛ-2 (у 3,1 раза, $p = 0,01$), ФНП- α (у 2,6 раза, $p = 0,01$), ІФН- γ (у 2,4 раза, $p = 0,03$), ІЛ-6 (в 1,6 раза, $p = 0,03$).

У пацієнтів із РЕМ визначено подібні закономірності щодо вмісту цитокінів. Так, при МоІ виявлено превалювання у СМР порівняно з СК ІЛ-2 (у 2,8 раза, $p = 0,001$), ФНП- α (в 1,7 раза, $p = 0,01$), ІЛ-6 (в 1,5 раза, $p = 0,01$). У хворих із МІ з РЕМ – ФНП- α (у 2,3 раза, $p = 0,001$), ІЛ-6 (в 1,8 раза, $p = 0,01$), ІФН- γ (в 1,4 раза, $p = 0,01$) (рис. 6).

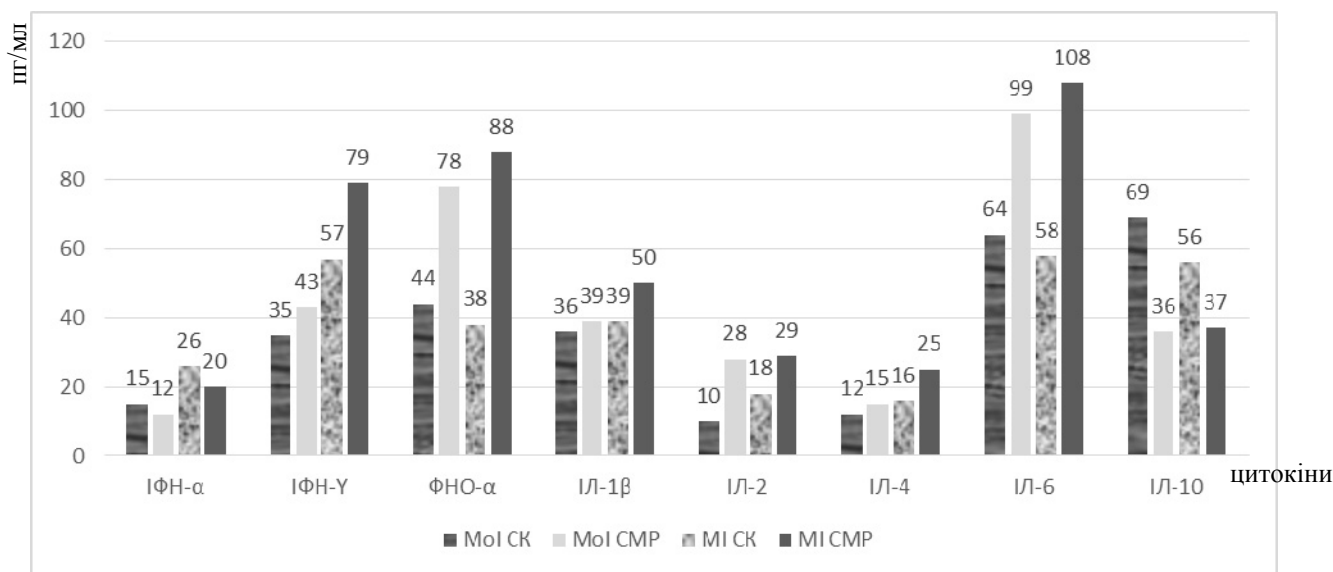


Рис. 6. Рівень цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів із МоІ та МІ з РЕМ (Ме, пг/мл)

Таким чином, у інтратекальному просторі пацієнтів із МоІ і МІ, при АЕ та РЕМ домінують прозапальні ІЛ-6, ІФН- γ , ФНП- α цитокіни, що слід розглядати як несприятливу ознаку розвитку імунopatологічних ушкоджень головного мозку, яку необхідно терапевтично коригувати. Важливо також, що підвищення рівня прозапальних цитокінів у 92,31 \pm 5,33 % пацієнтів із АЕ та РЕМ було спостережено на тлі нормальних цитологічних показників ліквору, що свідчить про те, що ці речовини є більш чутливими маркерами запального процесу в нервовій тканині головного мозку.

Превалювання в групі обстежуваних хворих вже неодноразово пролікованих, із тяжким хронічним перебігом захворювання, формуванням неврологічного дефіциту, виявленні особливості імунної відповіді, підвищення рівнів прозапальних цитокінів визначили напрям та завдання патогенетичної терапії: купірування локального запалення, пригнічення вже розвинутих імунopatологічних реакцій, підвищення ефективності нівелювання токсичних ефектів етіотропної терапії. Ці ефекти були досягнені залученням у схеми інтра- та екстракорпоральних методів лікування (ІТД і ДПФ).

Дизайн дослідження: аналіз ефективності комплексної терапії вірусної інфекції було проведено серед 742 пацієнтів. Так, 524 хворих із маркерами

МоІ залежно від схеми лікування були розподілені на такі групи: I – 96 (18,32 %) пацієнтів, яким призначали тільки етіотропні противірусні препарати (група порівняння) (ЕТП); II – 70 (13,36 %) – ЕТП і ІТД; III – 111 (21,18 %) – ЕТП і ДПФ; IV – 247 (47,14 %) – ЕТП з ІТД і ДПФ. Пацієнти з маркерами МІ також були розподілені на 4а групи за такими ж схемами терапії: Ia – 55 (25,23 %) пацієнтів ЕТП (група порівняння); IIa – 44 (20,18 %) – ЕТП з ІТД; IIIa – 48 (22,02 %) – ЕТП із ДПФ; IVa – 71 (32,57 %) – ЕТП з ІТД і ДПФ.

За результатами аналізу було встановлено, що серед хворих із МоІ найшвидший регрес патологічної симптоматики було спостережено в пацієнтів IV групи, на Me=6,42 день, найбільш тривалий – у I групі, на Me=9,94 день ($p=0,0003$), у II і III груп приблизно в один час: на Me=7,10 і Me=7,73 день лікування відповідно ($p=0,1$) (рис. 5).

При розгляді динаміки регресу окремих симптомів і синдромів помічено, що в групах (III, IV), у яких у комплексній терапії було застосовано ПФ, спостережено більш швидкий регрес інтоксикаційного синдрому. У II і IV групах, у схемах яких застосовували ІТД, був зафіксований достовірно більш швидкий порівняно з I групою регрес загальмовозкового синдрому (Me=5 день, $p=0,001$), ліквородинамічних порушень (Me=6 день, $p=0,01$) і вогнищевої симптоматики, що підтверджує протизапальну, протинабрякову дію інтратекального локального введення дексаметазону.

У хворих із маркерами МІ зберігалися ті ж тенденції терапевтичної відповіді, що і при МоІ. У IVa групі позитивна клінічна динаміка наставала найшвидше: на Me=6,73 день ($p=0,001$), дещо повільніше у IIa, IIIa групах Me=7,89 і Me=8,15 день відповідно.

У IVa групі з комбінованою терапією терміни позитивної клінічної динаміки збігалися з аналогічними показниками з IV групи з МоІ ($p=0,05$), що свідчить про те, що така схема лікування найбільш ефективна для пацієнтів із ЗНС, як із маркерами МоІ, так і МІ.

Було встановлено, що у хворих із МІ вищий ризик розвитку ускладнень ($p=0,0018$), але резидуальні синдроми частіше були зареєстровані в Ia групі: цефалгічний (60,00%), вегетативної дисфункції (61,82%), рухові (45,45%), чутливі (40,00%), мозочкові (47,27%) порушення порівняно з IVa, де застосовували комбіновану терапію (29,51%; 38,03%; 29,58%; 25,35%, $p=0,003$).

Аналіз імунологічних показників на тлі терапії показав, що в пацієнтів I і Ia груп порівняння достовірних змін взагалі не було спостережено. Найбільш виражені й значимі зміни були визначені також у хворих у IV і IVa групах: підвищення від вихідного рівня абсолютного числа CD3-CD19+ лімфоцитів (на 85,71 % і 47,82 %), CD3-CD16+CD56+ (на 72,97 % і 82,85 %), спонтанної (50,78 % і 56,64 %) цитотоксичності мононуклеарів, спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (на 52,51 %), адгезивної активності нейтрофілів (58,62 % і 62,52 %), зниження рівня ЦІК (на 31,81 % і 38,46 %), підвищення фагоцитарного індексу (на 53,37 % і 50,23 %), зниження сенсibiliзації

нейтрофілів до NSE (на 30,24 % і 57,24 %), рівня антитіл до нейроспецифічних білків на 30–40% від вихідного рівня, що свідчило про відновлення функціональної активності клітинної ланки імунітету й послаблення нейроаутоімунних реакцій ($p=0,0001$).

Вивчення впливу ІТД на рівень цитокінів у СМР було проведено у 17 пацієнтів з АЕ і 13 з РЕМ, яким під час першої люмбальної пункції було введено 8 мг дексаметазону. Концентрації цитокінів було досліджено при надходженні й через 2–3 дні після маніпуляції. Групу порівняння склали пацієнти (13 з АЕ і 7 з РЕМ), яким також було проведено дослідження рівня цитокінів у СМР у динаміці, але інтратекально дексаметазон не вводився.

У пацієнтів групи порівняння при повторному дослідженні не було спостережено статистично значущих змін у вмісті цитокінів у СМР. Зберігався підвищеним рівень прозапальних цитокінів, переважно ФНП- α (у 26 разів вище від норми, $p < 0,01$), ІЛ-6 (у 12,8 разів вище від норми, $p < 0,01$).

В основній групі пацієнтів з АЕ після першого ІТД було спостережено достовірне зниження рівня ІФН- α (на 38,88 % від вихідного рівня), ІФН- γ (на 51,61 %), ФНП- α (на 46,55 %), ІЛ-1 β (на 37,50 %), ІЛ-2 (на 25,71 %), ІЛ-6 (на 20,00 %). Рівні ІЛ-4 і ІЛ-10 істотно не змінювалися.

У пацієнтів основної групи з РЕМ теж після ІТД відзначено достовірне зниження окремих прозапальних цитокінів: ІФН- α (на 33,3 % від вихідного рівня), ІФН- γ (на 31,35 %), ФНП- α (на 48,14 %), ІЛ-1 β (на 40,00 %), ІЛ-2 (на 31,03 %), ІЛ-6 (на 26,35 %). Отже, в пацієнтів з АЕ і РЕМ визначено подібні тенденції зниження прозапальних цитокінів після введення дексаметазону. Але при детальному аналізі з'ясовано, що, незважаючи на позитивну реакцію після першого введення, рівень прозапальних цитокінів у СМР зберігався підвищеним, більшою мірою в пацієнтів із РЕМ. Представлені дані свідчать, з одного боку, про ефективність ІТД для корекції локальних запальних реакцій, стабілізації ГЕБ за рахунок пригнічення надлишкового синтезу прозапальних цитокінів, з іншого боку, – про необхідність повторних введень препарату з метою нормалізації концентрації прозапальних цитокінів в інтратекальному просторі.

Серед обстежених було 97 (8,08 %) пацієнтів із бактеріальною інфекцією. У цих хворих досліджували ефективність та особливості комплексної терапії (ЕТП з ІТД та ДПФ) у залежності від етіології інфекції (МоІ та МІ).

Дизайн дослідження: хворі з Бк МоІ (59 осіб) були розподілені на такі групи: І група – 16 (27,12 %) пацієнтів із ТБ; ІІ група – 20 (33,90 %) із Бк МЕ неспецифічної етіології; ІІІ група – 23 (38,98 %) із Бр. Пацієнти з маркерами вірусно-бактеріальної МІ (38 осіб) були розподілені на такі групи: Іа група – 9 (23,68 %) пацієнтів із ГВТБ; Іаа група – 17 (44,74 %) із ГВБк МЕ неспецифічної етіології; Іааа група – 12 (31,58 %) із ГВБр.

На тлі проведеної терапії позитивна динаміка з боку основних синдромів була в більшості (89,69 %) пацієнтів із МоІ, але швидкість досягнення ($p=0,001$) і характер терапевтичного ефекту ($p=0,001$) в групах достовірно відрізнялися. Раніше, порівняно з І, ІІІ групами, регрес патологічних синдромів був

zareєстрований у пацієнтів II (Бк МЕ) групи: на Ме=5 день лікування ($p=0,001$). У пацієнтів із ТБ і Бр – пізніше: на Ме=9 і Ме=8 день відповідно.

У пацієнтів із Бк МЕ на тлі комплексної терапії вже після перших процедур інтратекальної терапії, санації ліквору фізіологічним розчином зникали явища набряку головного мозку, підвищувався рівень свідомості на 1–2 бали за ШКГ, зменшувалася лихоманка, гіпоталамічний синдром, починалась санація СМР Ме=3 день. Повна санація у 65,00 % – на Ме=14 день лікування (у 20,00 % у більш пізні терміни, у 15,00 % прижиттєво ліквор не санували).

У пацієнтів із ТБ зниження рівня лихоманки, появи періодів апірексії було спостережено на Ме=5 день лікування. Вогнищеві патологічні синдроми були стійкішими порівняно з II і III групами і регресували більшою мірою на 8–10 день терапії ($p=0,001$). Найдовше в пацієнтів із ТБ МЕ тривали явища загальномозкового (на Ме=13 день) і лікворогіпертензійного (Ме=13 день) синдромів, вегетативної дисфункції (на Ме=13 день) ($p=0,001$), лімфаденопатії (Ме=12 днів), що було зумовлено особливостями патогенезу ТБ МЕ і вимагало проведення лікворокоригуючих процедур за описаною раніше схемою. У I (ТБ) групі зниження рівня цитозу, білка, підвищення рівня глюкози у СМР було спостережено на Ме=5 день (1–2 процедура інтратекальної терапії), а повна санація в 62,50 % Ме=29 день комплексної терапії (у 31,25 % у більш пізні терміни, у 6,25 % – прижиттєво ліквор несанований).

У пацієнтів III групи клінічна динаміка була схожою з II. Першими, також, регресували лихоманка (на Ме=5 день), астеничний, загальномозковий синдром, рухові, чутливі, бульбарні порушення, вегетативна дисфункція зберігалися достовірно більш тривалий час (7–8 днів) ($p=0,001$). Найдовше утримувалися болі невропатичного характеру (Ме=25 днів, $p=0,0002$) у пацієнтів із ЕМІР.

Тривалість перебування у стаціонарі пацієнтів II, III груп достовірно не відрізнялася (Ме=22 і Ме=24 дня відповідно), тоді як у I групі – була удвічі більшою (Ме=52 дні, $p=0,001$).

У хворих із маркерами МІ зберігалися ті ж тенденції щодо етапності регресу патологічних синдромів, що й при МоІ, але терміни за деякими показниками були достовірно більшими. У IIа групі достовірно швидше порівняно з Iа, IIIа групами було спостережено купірування основних патологічних вогнищевих синдромів: бульбарних, рухових, чутливих порушень (Ме=7 день). Найбільш тривало при цьому утримувався психопатологічний синдром, когнітивні порушення й вегетативна дисфункція Ме=10–11 день ($p=0,01$). У IIа (ГВБк) групі початок санації СМР був зареєстрований на Ме=4 день, а повна санація у 58,82 % на Ме=15 день лікування ($p>0,05$) (у 23,53 % у більш пізні терміни, у 17,65 % – прижиттєво ліквор несанований).

У пацієнтів Iа групи при ГВТБ зміна характеру лихоманки або нормалізація температури тіла була спостережена з Ме=6 дня терапії, тоді як регрес основних вогнищевих синдромів спостерігався пізніше (на Ме=10–13 день) порівняно з IIа і IIIа групами ($p=0,001$). При ГВТБ психо-емоційні, афективно-вольові порушення зберігалися довше до Ме=16 днів ($p=0,001$). Початок санації СМР відбувався на Ме=14 ($p>0,05$) добу терапії. У 44,44 % на

Me=46 день лікування ($p<0,01$) (у 22,22 % – у більш пізні терміни, у 33,33 % ліквор прижиттєво несанований).

У пацієнтів Ia і Pa груп так само, як і в I і II, була відзначена чітка залежність швидкості досягнення терапевтичного ефекту з проведеною лікворокоригуючою та інтратекальною антибактеріальною терапією (підвищення рівня свідомості, регрес ННГМ, загальмовкового, цефалгічного синдромів, нормалізація лікворного тиску).

У пацієнтів Ша групи (ГВБр) зменшення інтоксикаційного синдрому, нормалізація температури тіла була спостережена з Me=6 дня терапії. Трохи пізніше регресували рухові, чуттєві, бульбарні порушення (Me=8–10 день), вегетативна дисфункція (Me=12 день). Найдовше утримувалися болі невропатичного типу (до Me=29 днів). Збереження психо-патологічної симптоматики в групі з ГВБр (Ша) було достовірно довшим порівняно з групою із МоІ Бр (III) ($p=0,001$). У 66,67 % було спостережено помірний лікувальний ефект.

При порівнянні груп із вірусно-бактеріальною МІ між собою за залишковими неврологічними явищами була зазначена невелика різниця в їх частоті за окремими синдромами. Так, цефалгія частіше зберігалася у пацієнтів з ГВТБ (77,78 %) і ГВБр (75,00 %) інфекцією, ніж із ГВБк (41,18 %), $p=0,01$. Рухові, чутливі порушення в 1,57 рази частіше зберігалася в Ша групі порівняно з Па (у 83,33 % проти 52,94 %, $p=0,037$). У цій же групі частіше було зареєстровано стійкі болі невропатичного характеру (в 75,00 % проти 23,53 %, $p=0,002$).

Таким чином, при адекватній своєчасної терапії найменше число ускладнень і резидуальних синдромів слід очікувати в пацієнтів із неспецифічним Бк і ГВБк МЕ (хороший терапевтичний ефект зареєстровано в 75,0 % і 52,92 % випадків) ($p=0,001$).

Між пацієнтами з МоІ- і МІ істотної різниці в ефективності комплексної терапії не було виявлено, але визначено, що в пацієнтів із ГВТБ інфекцією у 5,33 рази частіше порівняно з ТБ було зареєстровано летальні випадки (33,33 % проти 17,65 %, $p=0,04$). Отже, асоціація МБТ з іншими патогенами підвищує ризик летального наслідку захворювання.

На тлі терапії виявлені позитивні зміни в імунологічних показниках.

У двох групах (I і Ia) одночасно було відзначено підвищення спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (на 170 %, $p=0,03$ і 162 % від початкового рівня, $p=0,04$), індукованої фагоцитарної активності (на 183 %, $p=0,04$ і 154 %, $p=0,04$), фагоцитарного індексу й фагоцитарного числа (на 200 %, $p=0,03$ і 150 %, $p=0,03$). У II і Pa (Бк і ГВБк) групах до закінчення терапії визначено достовірне підвищення рівня CD3+CD19- лімфоцитів (на 300 %, $p=0,03$ і 376 %, $p=0,01$ відповідно), спонтанної цитотоксичності моноцитів (на 170,79 %, $p=0,03$ на 234 %, $p=0,01$ відповідно), індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів (на 137,79 %, $p=0,03$ на 255 %, $p=0,01$ відповідно). Також у цих групах було спостережене підвищення фагоцитарного індексу (на 185 %, $p=0,03$ і 332 % від початкового рівня, $p=0,02$), фагоцитарного числа (на 163 %, $p=0,04$ і 309 %, $p=0,02$).

$p=0,04$). У процесі терапії з використанням ДПФ у цих групах помітна тенденція до зниження ЦК, сенсibiliзації нейтрофілів до NSE (на 52,83 %, $p=0,01$), але титри антитіл до нейроспецифічних білків утримувалися на верхній межі норми. У III і IIIa групах до закінчення основного курсу терапії відзначено підвищення рівня (на 188 %, $p=0,01$ і 330 %, $p=0,01$), спонтанної цитотоксичності моноцитів (на 160,79 %, $p=0,01$ на 272 %, $p=0,01$ відповідно), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (на 135,00%, $p=0,03$ на 213 %, $p=0,03$ відповідно), фагоцитарного індексу (на 166,00 %, $p=0,03$ на 247 %, $p=0,03$ відповідно) числа (на 193,00 %, $p=0,03$ на 188,00 %, $p=0,04$ відповідно), зниження рівня антитіл до NSE (на 55,00 %, $p=0,03$ відповідно).

Таким чином, на тлі проведеної комплексної терапії в пацієнтів із бактеріальними інфекціями спостерігається позитивна клінічна динаміка, відновлення функціональної активності клітинної ланки імунітету, зниження ЦК, але рівень антитіл до нейроспецифічних білків зберігається підвищеним (на 10–20%), що створює умови для нейроімунопатологічних реакцій.

Після виписки зі стаціонару всім пацієнтам було рекомендовано диспансерне спостереження у спеціалізованих клініках за місцем проживання та в ДУ «ІЕІХ НАМНУ» за певною схемою: протягом першого року – обстеження кожні 3 міс.; другий рік спостереження – 1 раз на 6 міс.; потім 1 раз на рік упродовж 5 років. Із 1200 пацієнтів, які пройшли обстеження в умовах ВІТ ДУ «ІЕІХ НАМНУ», надалі під регулярним наглядом перебувало 1092 пацієнтів (91,00%). Тривалість катамнезу становила $Me = 3,5$ року, $max=15$ років.

За результатами спостереження у період реконвалесценції усіх хворих ми умовно розділили на три групи: 1) клінічно видужалих – пацієнти, у яких протягом усього періоду (до 5 років і більше) не було ні рецидивів, ні загострень. Наявні патологічні симптоми повністю регресували. За даними МРТ головного мозку, мала місце стабільна або позитивна динаміка – 454 ($37,83 \pm 1,40$) % осіб; 2) із хронічним рецидивуючим перебігом на тлі активної інфекції (рецидив) – виявлення маркерів реплікативної активності патогенів у крові та/або СМР методами ПЛР, ІФА на тлі появи нового симптому або групи симптомів з боку НС або виразного погіршення вже наявних симптомів після того, як стан хворого був стабільним протягом деякого часу – у 115 ($9,58 \pm 0,85$) %; 3) із хронічним рецидивуючим перебігом без ознак активної інфекції (клінічне загострення), або трансформація захворювання в інший стан не пов'язаних з активацією патогенів. Поява негативної динаміки за даними МРТ головного мозку – у 523 ($43,58 \pm 1,43$) % пацієнтів.

При детальному розгляді термінів рецидивів і клінічних загострень було відзначено, що рецидиви й загострення розвивалися $min=1$ і $max=72$ міс., але частіше рецидиви $Me=2,12$ міс. Клінічні загострення – $Me=12,3$ міс. Середня кількість клінічних загострень становила $Me=2$, $max=6$. Епізодів активності інфекції в середньому було також $Me=2$, максимально – до 5. У 36 (3,00 %) пацієнтів у період реконвалесценції були зареєстровані як клінічні загострення, так і активність різних інфекційних патогенів.

Провокуючими факторами ускладненого перебігу були: хронічний стрес 76 (11,91±1,28) %, ГРВІ 164 (25,51±1,73) %, стрес і ГРВІ 360 (56,43±1,96) %. Серед нозологічних форм частіше рецидиви хвороби було зареєстровано при Е (в 3,4 рази, $p=0,01$). Наявність МІ та тривалість хвороби ($Me=3,16$ року і більше) також підвищували ризик розвитку наступних рецидивів ($p=0,001$). При цьому в період реконвалесценції у хворих достовірно частіше виявлялась реплікативна активність вірусів, ніж бактерій ($p=0,004$). Провідну роль у розвитку рецидивів серед збудників відігравали 3 віруси: EBV (51,30±4,68) %, HSV (24,35±4,02) %, HHV6 (14,78±3,32) % ($p=0,002$).

У період рецидивів частіше, ніж при клінічному загостренні, було спостережено лихоманку (в 1,9 рази, $p=0,001$), лімфаденопатію (у 2,3 рази, $p=0,001$), епілептиформний синдром (у 1,9 рази, $p=0,004$).

Усім пацієнтам після основного курсу лікування було рекомендовано проходження патогенетичної екстракорпоральної терапії (курс ДПФ, 5–7 сеансів) кожні 4-6 місяців впродовж 3-5 років незалежно від наявності або відсутності патологічних симптомів або ознак прогресування захворювання. Ця рекомендація була зумовлена виявленням збереженням у більшості хворих підвищених рівнів антитіл до нейроспецифічних білків, що збільшувало ризик ускладненого перебігу періоду реконвалесценції, імунопатологічних реакцій.

З метою аналізу ефективності еферентної терапії усі пацієнти були розділені на дві групи: 433 (36,08±1,39) % хворих, які проходили (2–3 рази на рік) курси протирецидивної патогенетичної терапії з ДПФ впродовж 3–5 років; 762 (63,50±1,39) % – які не лікувались. Між групами були виявлені достовірні відмінності ($p=0,0004$). Так, клінічні загострення – в 1,5 (60,10±1,76 % проти 39,96±2,36 %, $p=0,001$) та рецидиви в 1,25 рази частіше (55,65±1,98 % проти 44,34±2,39 % відповідно, $p=0,04$) були зареєстровані в пацієнтів, які не проходили планові курси патогенетичної терапії. Проведення курсів ДПФ також сприяло зменшенню рівня антитіл до нейроспецифічних білків, порівняно з пацієнтами, які не проходили протирецидивне лікування ($p < 0,01$). На 3 році спостереження тільки в 35,00 % пацієнтів із цієї групи був зареєстрований підвищений рівень антитіл (у пацієнтів із РЕМ, ЛЕ, ЕМ), тоді як у групі пацієнтів, які не проходили лікування, – у 65,00 % ($p=0,0001$). Таким чином, проведення патогенетичної еферентної терапії знижує ризик розвитку ускладнень, рецидивів у період реконвалесценції та прогресування нейроаутоімунних реакцій.

За результатом тривалого диспансерного спостереження позитивна клінічна динаміка відзначена в 454 (37,83±1,40) %; стабільний стан і збереження резидуальної неврологічної симптоматики виявлено в 582 (48,50±1,44) %; негативна динаміка, наступне прогресування захворювання – у 79 (6,58±0,72) % хворих; 85 (7,08±0,74) % пацієнтів померли у зв'язку з прогресуванням захворювання й неефективністю подальшої терапії.

Таким чином, дослідження дозволили встановити етіологічну структуру МІ у хворих з ЗЗНС, визначити особливості клініки та імунопатогенезу хвороби, розробити найбільш ефективні схеми терапії та диспансерного спостереження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлені нові підходи вирішення актуальної науково-медичної проблеми клінічної діагностики та патогенетичної терапії мікст-інфекцій у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

1. У пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи маркери мікст-інфекції зареєстровано в $24,50 \pm 1,24$ % випадків, з них вірусно-вірусні складають 76,53 %, вірусно-бактеріальні – 12,59 %, вірусно-протозойні – 4,08 %, вірусно-хламідійні – 2,04 %, вірусно-спірохітозні – 2,38 %, вірусно-грибкові – 1,02 %, бактеріально-грибкові – 1,36 %.

2. Встановлено, що у більшості ($78,25 \pm 1,19$)% випадків на рівні медичних закладів міст, обласних центрів не виконувались загальновідомі етапи діагностики запальних захворювань нервової системи. Противірусні та антибактеріальні препарати (в 23,67% та 31,25% випадках) призначались без урахування етіологічного чинника та подальшого контролю ефективності терапії, особливо при HSV, EBV інфекціях, бореліозі, що сприяло розвитку хронічного перебігу хвороби, реактивації різних збудників інфекції.

3. Виявлено взаємозв'язок між нозологічною формою, тяжкістю та тривалістю хвороби з етіологією мікст-інфекції ($p=0,001$). Так, у пацієнтів із вірусно-вірусними, вірусно-протозойними, вірусно-хламідійними інфекціями частіше був діагностований арахноенцефаліт (49,33 %, 58,33 % і 100,00 %), при вірусно-спірохітозних – енцефаломієлополірадикулоневрит (42,86 %) і хронічний рецидивуючий (у 55,11 %, 75,00 % і 71,43 % випадків відповідно) перебіг хвороби з тривалістю до $Mo=2,33$ років і більше. При вірусно-бактеріальних, вірусно-грибкових, бактеріально-грибкових інфекціях – менінгоенцефаліт (57,50 %, 100,00 %, 100,00 %) і гострий важкий перебіг хвороби ($p=0,001$). Найбільш прогностично несприятливими є асоціації HSV+ТБ, HSV+Пн, EBV+Бр, HSV+EBV, при яких (за даними МРТ) у всіх випадках у головному мозку були зареєстровані запально-деструктивні зміни.

4. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції частіше порівняно з моноінфекцією реєструється перевищення індексу $qSOFA \geq 2$ балів (у 2,3 рази, $p=0,0001$), тривала лихоманка (до $Mo=33,84$ днів) ($p=0,04$), інтенсивна цефалгія (в 1,12 рази, $p=0,04$), глибоке пригнічення свідомості за ШКГ ($Me=11,2$ балів) ($p=0,008$), симптоми набряку-набухання головного мозку (у 2 рази, $p=0,002$); лімфаденопатія (в 1,1 рази, $p=0,0002$), пневмонія (у 2,17 рази, $p=0,004$), поліорганна недостатність (у 2,6 разів, $p=0,0001$), токсикоз і ексикоз ($p=0,003$), стійкі болі невропатичного типу (в 1,4 рази, $p=0,02$), бульбарні симптоми (в 1,7 рази, $p=0,02$), порушення функції тазових органів (у 2,3 разів, $p=0,0002$) за даними МРТ головного мозку – вогнища запалення $Me=4$ накопичують контраст (в 1,3 рази, $p=0,0002$).

5. У структурі вірусних уражень ЦНС домінували герпесвірусні ($78,22 \pm 2,76$ %), рідше визначено маркери герпесвірусів і вірусу кору

(11,11±2,10 %), герпесвірусів і вірусу краснухи (5,33±1,50 %). Основною нозологічною формою при герпесвірусних мікст-інфекціях є арахноенцефаліт (58,52 %) $p=0,02$ з клінічним домінуванням стійкої цефалгії, зумовленої ліквородинамічними порушеннями (до 77,67 %), бульбарних (до 57,28 %), когнітивних (86,41 %), нейроендокринних (до 86,41 %) і психічних (91,26 %) порушень, вегетативної дисфункції (до 89,32 %), що свідчило про переважну локалізацію патологічного процесу в корі і стовбурі головного мозку ($p=0,001$). У випадках поєднання маркерів кору, краснухи й герпесвірусів (EBV, HSV1/2 і HHV6), провідними нозологічними формами були: РЕМ (36,6 % і 57,14 %), ЛЕ (30,00 % і 42,86 %), які клінічно відрізнялися прогресуючими когнітивними, психічними порушеннями (100,00 %), фокальними нападами рефрактерними до призначених антиконвульсантів (50,00 % і 66,67 %).

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

Герпесвірусно-туберкульозний менінгоенцефаліт (HSV – 77,78 %, CMV – 22,22 %) зареєстровано в 36,00 % хворих із туберкульозом легень та/або позалегенових структур та відрізняється гострим початком із порушенням психіки (100 %), вторинно-генералізованими епіпадами (55,57 %, $p=0,01$), з формуванням (за даними МРТ) гідроцефального синдрому, зон запалення та деструкції в субкортикальних відділах лобових, скроневих і тім'яних часток, характерних більшою мірою для герпесвірусної інфекції.

У хворих із бактеріальними менінгоенцефалітами неспецифічної етіології в 45,95 % випадків зареєстровано асоціації бактерій з іншими патогенами, найчастіше з герпесвірусами (76,47 %). Клінічно ця група відрізнялася стійкою лихоманкою (Me=25 днів), прогресуванням неврологічної симптоматики, психопатологічних порушень (100,00 %), вторинно-генералізованих епіпадів (35,29 %) на тлі антибактеріальної терапії (Me=7 день).

У 34,29 % хворих із хронічним бореліозом додатково визначено маркери активності герпесвірусів (EBV), переважно при енцефаломієлополірадикулоневриті (58,33 %), для якого характерним є тяжкий перебіг (81,82 %), тривала (Me=61,3 днів) лихоманка, бульбарні (83,33 %), психічні (100,00 %) порушення, стійкі невропатичні болі.

7. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції виявлено значне пригнічення всіх ланок клітинного та гуморального імунітету ($p=0,001$), особливо при герпесвірусно-бактеріальній, герпесвірусно-туберкульозній інфекції. Максимально виражені імунопатологічні процеси (підвищення рівня ЦІК, антитіл до ОсБМ, NSE, S-100) зареєстровано при герпесвірусно-краснушній, герпесвірусно-коровій і герпесвірусно-бореліозній мікст-інфекціях ($p=0,001$), що необхідно враховувати при проведенні патогенетичної терапії.

8. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції рівень прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-6) у спинномозковій рідині вищий ($p=0,001$), ніж у крові, та порівняно з моноінфекцією, що відображає активність інтратекального

запалення, навіть при нормальних цитологічних показниках ліквору (у 92,31 %). Спектр і рівень прозапальних цитокінів у СМР корелював із нозологією, тяжкістю й характером перебігу хвороби. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції з АЕ відзначено домінування в спинномозковій рідині ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-10 ($p=0,001$), при РЕМ – ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-2 ($p=0,001$).

9. Клінічно найбільш ефективною схемою лікування вірусної мікст-інфекції є комплексна терапія, яка заснована на застосуванні протівірусних препаратів з урахуванням етіології процесу в поєднанні з дискретним плазмаферезом та інтратекальним введенням дексаметазону. Гарний терапевтичний ефект при цьому зареєстровався в 65,99 % випадків ($p=0,002$), переважно з $Me=6,42$ дня лікування ($p=0,001$), відзначалася менша частота залишкових явищ ($p=0,003$), спостерігалася корекція імунологічних порушень: підвищення абсолютного числа CD3-CD19+ лімфоцитів (на 85,71 %), CD3-CD16+CD56+ лімфоцитів (на 82,85 %), цитотоксичності моноцитів (на 39,83 %), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів (52,51 %), зниження рівня ЦІК (на 38,46 %), підвищення фагоцитарного індексу (на 50,23 %), зниження рівня антитіл до нейроспецифічних білків на 30–40%.

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

11. Інтратекальне введення дексаметазону пацієнтам із запальними захворюваннями нервової системи є патогенетично обґрунтованим і сприяє пригніченню синтезу прозапальних цитокінів та стабілізації ГЕБ. Після першого інтратекального введення дексаметазону помічено достовірне зниження від вихідного рівня: при арахноенцефаліте ІФН- α (на 38,88 %), ІФН- γ (на 51,61 %), ФНП- α (на 46,55 %), ІЛ-1 β (на 37,50 %), ІЛ-2 (на 25,71 %), ІЛ-6 (на 20,00 %); при розсіяном енцефаломієліте ІФН- α (на 33,3 %), ІФН- γ (на 31,35 %), ФНП- α (на 48,14 %), ІЛ-1 β (на 40,00 %), ІЛ-2 (на 31,03 %), ІЛ-6 (на 26,35 %) ($p=0,01$).

12. Ускладнений період реконвалесценції було спостережено в 53,17 % пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи, і тільки в 9,58 % випадків він був зумовлений активацією інфекції. Серед збудників, які провокували розвиток рецидивів у період реконвалесценції домінували віруси (97,39 %), здатні до персистенції: EBV (51,30 %), HSV (24,35 %), HHV6 (14,78 %) ($p=0,004$). Провідними причинами рецидивів були психоемоційний стрес і ГРВІ (81,94 %), а сприятливими факторами: тривалість хвороби $Me=3,16$ року і більше ($p=0,001$), мікст-інфекція ($p=0,002$), нозологічна форма (РЕМ, ЛЕ,

Е) ($p=0,001$), стабільно ($Me=3$ роки) підвищений рівень антитіл до нейроспецифічних білків (ОсБМ, NSE, S-100) ($p<0,01$) і відсутність патогенетичної терапії ($p=0,001$). Серед осіб із маркерами мікст-інфекції активність патогенів при повторних тестуваннях виявлена в 25,17 % хворих, при цьому в 41,00 % випадків визначено один із раніше виявлених агентів, найчастіше EBV ($p=0,001$).

13. За результатами тривалого спостереження ($Me=3$ роки і більше) повне клінічне одужання виявлене в $37,83\pm 1,40$ %; стабільний стан із резидуальною неврологічною симптоматикою – у $48,50\pm 1,44$ %; негативна клінічна динаміка й наступне прогресування захворювання – у $6,58\pm 0,72$ %; летальний наслідок – у $7,08\pm 0,74$ % хворих. Проведення планових курсів еферентної терапії в період реконвалесценції кожні 4-6 місяців упродовж 3 років у 1,5 раза ($p=0,001$) знижувало ймовірність розвитку клінічних ускладнень, і в 1,25 раза – активацію інфекції ($p=0,04$), зменшувало рівень антитіл у крові до нейроспецифічних білків ($p=0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виконанні комплексу діагностичних дій для уточнення генезу запальних захворювань нервової системи, обов'язковим є проведення люмбальної пункції з загальноклінічним та біохімічним дослідженням спіномозкової рідини. На цьому етапі також доцільно встановити рівень альбуміну та загальних IgG і IgM в СМР та сироватці крові з подальшим визначенням показників проникненості ГЕБ та інтратекального синтезу специфічних антитіл. Етіологічну верифікацію проводять за допомогою дослідження СМР методом ПЛР, ІФА та інш.

2. Клінічними критеріями, які можуть вказувати на розвиток мікст-інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи є: тривалість лихоманки $Me=33,84$ днів і більше, важкий прогресивний перебіг хвороби, з пригнічення свідомості за ШКГ ($Me=11,2$ балів), розвитком поліорганної недостатності, лімфаденопатії, багатогогнищевим ураженням головного мозку та неефективністю стандартної етіопатогенетичної терапії протягом перших 7-10 днів. У цих випадках має проводитися додаткове комплексне дослідження СМР та інших біологічних середовищ для виявлення маркерів мікст-інфекції.

3. За відсутністю патологічних змін в загальноклінічних показниках СМР з метою виявлення запальних реакцій в інтратекальному просторі рекомендовано визначати концентрації та співвідношення цитокінів, особливо ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6.

4. З метою нівелювання локальних запальних реакцій у центральній нервовій системі, стабілізації ГЕБ рекомендовано інтратекальне введення дексаметазону (розчин для ін'єкцій 4 мг/мл, KRKA) дозою 8 мг від 1 до 3–5–7 введень на курс з інтервалом 2–4 дні (кратність введень визначається клінічною динамікою).

5. Клінічно найбільшефективною для хворих із різними маркерами мікст-інфекції, особливо з важким хронічним перебігом хвороби, слід вважати комплексну терапію, яка ґрунтується на поєднанні етіотропних препаратів із патогенетичними технологіями: дискретним плазмаферезом (5–7 сеансів за курс) та інтратекальним введенням дексаметазону.

6. Залежно від етіології мікст-інфекції доцільно: при герпесвірусних ураженнях з EBV, CMV, HHV6 первинно призначати ганцикловір дозою 10 мг/кг/доба до 14–21 днів, потім ацикловір 15–20 мг/кг/доба до 14–21 днів із поступовим зниженням дози препаратів; при герпесвірусно-коровій та герпесвірусно-краснушній інфекції проводити двоетапну противірусну терапію, первинно нуклеозидними препаратами до 14–21 доби, потім рибавірином 800–1200 мг на добу до 21–60 днів; при герпесвірусно-туберкульозній і герпесвірусно-бактеріальній інфекції – одночасне проведення противірусної та антибактеріальної терапії.

7. Патогенетичне лікування хворих із маркерами мікст-інфекції має базуватися на інфузії розчинів (не менше 20 мл/кг/добу), інтратекальній антибактеріальній терапії (меронем, левофлоксацин, далацин, цефтриаксон, амікацин), санації ліквору фізіологічним розчином. При туберкульозному, герпесвірусно-туберкульозному, герпесвірусно-грибковому, бактеріально-грибковому менінгоенцефалітах за наявності гіпертензійно-гідроцефального синдрому – з лікворокоригуючими маніпуляціями (часті люмбальні пункції, люмбальний дренаж).

8. Після виписки зі стаціонару всім пацієнтам із запальними захворюваннями нервової системи, особливо з маркерами мікст-інфекції, рекомендовано спостереження у спеціалізованих клініках, у фахівців Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «ІЕІХ НАМНУ» за такою схемою:

1) соматоневрологічне обстеження, контроль активності інфекцій методами ПЛР, ІФА – протягом першого року кожні 3 міс.; другий рік – 1 раз на 6 міс.; потім 1 раз на рік упродовж 5 років.

2) рівень антитіл до нейроспецифічних білків (ЗАМ, ОсБМ, NSE, S-100) у сироватці крові рекомендовано контролювати протягом трьох років із періодичністю раз на 3–6 міс., особливо в пацієнтів із РЕМ, ЛЕ, ЕМІР, ЕМ.

3) інструментальне обстеження (МРТ головного мозку, хребта, з контрастом за необхідності) проводити з періодичністю: перший рік після лікування через 3 міс.; 6 міс.; 12 міс.; другий рік – двічі з інтервалом у 6 міс; у майбутньому – 1 раз на рік.

9. Усім пацієнтам із запальними захворюваннями нервової системи з маркерами мікст-інфекції рекомендовано проведення планової кожні 4-6 місяців патогенетичної терапії з дискретним плазмаферезом (до 5–7 сеансів за курс) впродовж 3–5 років. Цю терапію можна доповнювати етіотропними препаратами, особливо в пацієнтів із герпесвірусно-коровою, герпесвірусно-краснушною, герпесвірусно-туберкульозною, герпесвірусно-бореліозною інфекціями.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

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

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

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

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

7. Саєнко Т.Є., Панасюк О.Л., Борщев С.П., Матяш В.И., Хмельнов Д.В. Проблемы диагностики нейроинфекций туберкулезной етіології // Профілактична медицина. 2009. № 4 (8). С. 53–589. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).

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

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

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

11. Панасюк Е.Л., Матяш В.І., Токунова Т.Л., Березина Л.В., Борщев С.П., Хмельнов Д.В., Мостовая О.П., Говорова Д.В. Опыт применения тивортинна в патогенетической терапии осложненных форм менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии // Гематологія та трансфузіологія. 2012. № 4 (д). С. 291–293 (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

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

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

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

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

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

17. Yulish E., Grynevych O., Abaturov A., Matyash V., Panasyuk O., Solomakha L. FLAVOZIDUM®: Specific antiviral effect, clinical efficacy and safety

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

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

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

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

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

22. Трихліб В.І., Сморгунова В.Ф., Рихальська С.І., Панасюк О.Л., Качук С.І. Ураження печінки при Епштейн-Барр вірусній інфекції у військовослужбовців // «Сучасні аспекти військової медицини»: Збірник наукових праць головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. 2015. Випуск № 22. Ч. 1. С. 269–275. (Дисертант провела огляд літератури, здійснила підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

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

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

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

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

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

28. Панасюк О.Л., Говорова Д.В., Борщев С.П. Особенности диагностики поражения нервной системы грибами рода *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. // Український нейрохірургічний журнал. 2017. № 4. С. 42–47. (Дисертант сформулювала ідею, здійснила підбір, лікування пацієнтів).

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

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

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

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

33. Панасюк О.Л., Марієвський В.Ф., Матяш В.И., Токунова Т.Л. Особенности клиники, диагностики и терапии инфекционных захворювань з демієлінізацією // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 21–22 травня 2008 р. Тернопіль, 2008. С. 306–307.

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

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

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

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

38. Панасюк Е.Л., Токунова Т.Л., Матяш В.И., Березина Т.Л., Мостовая О.П. Микст – нейроинфекции // Матеріали юбилейної науково-практичної конференції, посвященної 115-летию кафедри інфекційних захворювань Воєнно-медичинської академії імені С.М. Кірова «Інфекційні захворювання: проблеми, досягнення і перспективи», 1–2 грудня 2011 г. Санкт-Петербург, 2011. С. 132.

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

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

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

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

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

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

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

46. Матяш В.І., Борщов С.П., Панасюк О.Л., Березіна Л.В., Мостова О.П. Санация субарахноидального пространства физиологичным раствором с декасаном при гнойных менингоэнцефалитах // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні», 15–16 жовтня 2015 р. Київ, 2015. С. 49–50.

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

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

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

АНОТАЦІЯ

Панасюк О.Л. Мікст-інфекції при запальних захворюваннях нервової системи: клініка, діагностика, лікування. – Рукопис.

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

Дисертаційне дослідження присвячене вирішенню проблеми клінічної діагностики, діагностики та лікуванню мікст-інфекцій при запальних захворюваннях нервової системи. Представлено опис нозологічних форм, перебігу, загальних клінічних проявів вірусно-вірусних, вірусно-бактеріальних мікст-інфекцій. Описані імунологічні показники, рівні цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів із моно- і мікст-інфекціями при двох нозологічних формах АЕ і РЕМ. Проаналізовано ефективність комплексних схем терапії пацієнтів із вірусно-вірусними, вірусно-бактеріальними інфекціями. Представлено динаміку змін рівнів прозапальних цитокінів (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6) у СМР після першого інтратекального введення дексаметазону та результати тривалого (протягом 3–5 років) диспансерного спостереження за пацієнтами після основного курсу терапії. Подано оцінку ефективності протирецидивної терапії та наслідків запальних захворювань нервової системи.

Ключові слова: запальні захворювання нервової системи, маркери моно- та мікст-інфекції, цитокіни, інтратекальна терапія, дексаметазон, дискретний плазмаферез, диспансерне спостереження.

АННОТАЦІЯ

Панасюк Е.Л. Микст-инфекции при воспалительных заболеваниях нервной системы: клиника, диагностика, лечение. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского НАМН Украины». – Киев, 2019.

Диссертационное исследование посвящено решению проблемы создания и обоснованию комплекса эффективных мер диагностики, лечения и диспансерного наблюдения при микст-инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями нервной системы. На основе комплексного исследования получены новые данные о частоте встречаемости, этиологической структуре, факторах риска микст-инфекций у пациентов с воспалительными заболеваниями нервной системы, особенностях клиники, иммунного и цитокинового статуса. Разработана комплексная терапия, основанная на сочетании этиотропной терапии с дискретным плазмаферезом и интратекальным введением дексаметазона.

По результатам комплексного обследования 1200 пациентов с воспалительными заболеваниями нервной системы было выявлено, что маркеры микст-инфекции регистрируются в 24,50 % случаев. Детально представлен спектр выявляемых патогенов, взаимосвязь с нозологическими формами, характером течения, тяжестью болезни. Изучены основные предрасполагающие факторы развития микст-инфекций у пациентов с воспалительными заболеваниями нервной системы, среди которых ведущую роль играет невыполнение протоколов обследования, назначение этиотропной терапии без достоверного выявления патогена.

Представлены 15 клинико-инструментальных критериев, наличие которых позволяет заподозрить наличие микст-инфекции.

Детально описаны особенности клиники вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных инфекций. Показано, что в структуре вирусно-вирусных инфекций доминируют герпесвирусные (78,22 %), реже зарегистрировано сочетание герпесвирусов и вируса кори – (11,11 %), герпесвирусов и вируса краснухи – (5,33 %). Среди вирусно-бактериальных инфекций доминируют сочетания герпесвирусов с боррелиями – 32,43 %, реже с микобактериями туберкулеза – 24,32 %, *Streptococcus pneumoniae* – 21,62 %, с *Staphylococcus spp.* – 8,11 %, герпесвирусов и других не идентифицированных бактерий – 13,51%.

Описаны иммунологические показатели в зависимости от типа инфекции, нозологической формы. Проведен сравнительный анализ уровней цитокинов в сыворотке крови и СМЖ у пациентов с арахноэнцефалитом и рассеянным энцефаломиелитом у пациентов с маркерами моно- и микст-инфекции. Показано, что у пациентов с маркерами микст-инфекции уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6) в СМЖ достоверно выше ($p=0,001$), чем в крови, и больше по сравнению с аналогичными показателями при моноинфекции, что отражает активность интратекального воспаления, даже при нормальных цитологических показателях ликвора (у 92,31 %). Изучена эффективность 4 схем комплексной терапии пациентов с вирусными инфекциями (моно- и микст). Доказано, что наиболее клинически эффективной схемой лечения вирусной микст-инфекции является комплексная терапия, основанная на применении противовирусных препаратов с учетом этиологии процесса в сочетании с дискретным плазмаферезом и интратекальным введением дексаметазона. Хороший терапевтический эффект при этом регистрируется в 65,99 % случаев.

Впервые изучено влияние интратекального введения дексаметазона на уровни цитокинов в СМЖ у пациентов с воспалительными заболеваниями нервной системы. Установлено, что уже после первого интратекального введения препарата уровни провоспалительных цитокинов снижаются. Было доказано, что данная комплексная терапия эффективна и у пациентов с вирусно-бактериальными инфекциями (в 89,69 % случаях).

Впервые проведено долговременное диспансерное наблюдение (до 3 лет и более) за пациентами с воспалительными заболеваниями нервной системы и представлен анализ характера периода реконвалесценции в зависимости от типа инфекции и нозологической формы. Описаны варианты течения периода реконвалесценции у данной категории больных, причины рецидивов. Разработана и дана оценка эффективности противорецидивной терапии, основанной на применении дискретного плазмафереза у пациентов с воспалительными заболеваниями нервной системы. Показано, что проведение плановых противорецидивных курсов патогенетической нейропротекторной и эфферентной терапии 2–3 раза в год на протяжении 3 лет в 1,5 раза ($p=0,001$) снижает вероятность развития клинических осложнений в период реконвалесценции, и в 1,25 раза – вероятность активации инфекции ($p=0,04$),

уменьшает уровень антител в крови к нейроспецифическим белкам ($p=0,001$), что особенно было важно для пациентов с рассеянным энцефаломиелитом, энцефаломиелополирадикулоневритом, лейкоэнцефалитом, у которых данные показатели были стабильно высокими или с тенденцией к нарастанию. Детально описаны исходы болезни у этой категории больных.

Ключевые слова: воспалительные заболевания нервной системы, маркеры моно- и микст-инфекции, цитокины, интратекальная терапия, дексаметазон, дискретный плазмаферез, диспансерное наблюдение.

SUMMARY

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

The thesis for the scientific degree for a Doctor of Medical Science in speciality 14.01.13 – infectious diseases. – State Enterprise «The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Disease NAMS of Ukraine». – Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the solution of the problem of clinical diagnosis, diagnosis and treatment of mixed infections in inflammatory diseases of the nervous system. The description of nosological forms, course, general clinical manifestations of viral-viral, viral-bacterial mixt-infections is presented. The immunological parameters, spectrum and levels of serum cytokines and CSF in patients with mono- and myxo-infections in two nosological forms AE and SEM are described. The effectiveness of four treatment regimens for patients with viral-viral, viral-bacterial infections has been analyzed. The dynamics of changes in levels of proinflammatory cytokines (IFN- α , IFN- γ , FNT- α , IL-1 β , IL-2, IL-6) in CSF after the first intracerebral to inject of dexamethasone is presented. The results of a long (3–5 years) catamnestic observation of patients after the main course of therapy are presented. The evaluation of the effectiveness of antirecession therapy and the effects of inflammatory diseases of the nervous system is given.

Key words: inflammatory diseases of the nervous system, mono- and mixed-infection markers, cytokines, intrathecal therapy, dexamethasone, discrete plasmapheresis, dispensary observation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЕ – арахноенцефаліт
БкГр – бактеріально-грибкові інфекції
ВБк – вірусно-бактеріальні інфекції
ВВ – вірусно-вірусні інфекції
ВГр – вірусно-грибкові інфекції
ВІТ ДУ «ІЕІХ НАМНУ» – відділення інтенсивної терапії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
ВП – вірусно-протозойні інфекції
ВС – вірусно-спірохітозні інфекції
ВХ – вірусно-хламідійні інфекції
ГВ – герпесвіруси
ГВБк – герпесвірусно-бактеріальна інфекція
ГВБр – герпесвірусно-бореліозна інфекція
ГВІ – герпесвірусна інфекція
ГВК – герпесвірусно-корова інфекція
ГВКр – герпесвірусно-краснушна інфекція
ГВТБ – герпесвірусно-туберкульозна інфекція
ДПФ – дистретний плазмаферез
ІЛ – інтерлейкіни 1 β , 2, 4, 6, 10
ІТД – інтратекальна терапія дексаметазоном
ІФА – імуноферментний аналіз
ІФН α , γ – інтерферон
Е – енцефаліт
ЕМ – енцефаломієліт
ЕМПР – енцефаломієлополірадикулоневрит
ЕТП – етіотропні препарати
ЗАМ – загальний антиген мієліну
ЗЗНС – запальні захворювання нервової системи
ЛЕ – лейкоенцефаліт
МЕ – менінгоенцефаліт
МіГВІ – герпесвірусна мікст-інфекція
МІ – мікст-інфекція
МоІ – моно інфекція
МоГВІ – герпесвірусна моно інфекція
ОсОБМ – основний білок мієліну
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
РЕМ – розсіяний енцефаліт
РНК/ДНК – рибонуклеїнова/дезоксинуклеїнова кислота
СК – сироватка крові
СМР – спинномозкова рідина
ТБ – туберкульоз
ЦНС – центральна нервова система
ФНП- α – фактор некрозу пухлин α
NSE, S-100 – нейроспецифічна енолаза, білок S-100

Гарнітура Таймс. Формат 60x84/16.
Наклад 120. Папір офсетний. Ум.-др. арк. 1,9.
Підписано до друку 04.03.2019. Замовлення 356.

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, (098) 455-41-17
E-mail: lesya3000@ukr.net