

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОХАНЬ АНТОН ВАСИЛЬОВИЧ

УДК: 616.831.9-002-07

ДИСЕРТАЦІЯ
**МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ: РАННЯ ДІАГНОСТИКА
УРАЖЕНЬ КЛІТИН ЦНС, ОЦІНКА СТАНУ
ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.В. Сохань
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий консультант: Козько Володимир Миколайович, доктор медичних наук, професор

Харків 2019

АНОТАЦІЯ

Сохань А.В. Менінгіти та менінгоенцефаліти: рання діагностика уражень клітин ЦНС, оцінка стану гематоенцефалічного бар'єру та метаболічних розладів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 «інфекційні хвороби» (222 – Медицина). – Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків. – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків 2018.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики гострих менінгітів і менінгоенцефалітів бактеріальної та вірусної етіології шляхом визначення критеріїв ранньої діагностики ураження ЦНС на підставі комплексного оцінювання порушень функції гематоенцефалічного бар'єру, метаболічних та ендокринних розладів і рівнів нейроспецифічних маркерів у цереброспінальній рідині (ЦСР) хворих.

Для вирішення поставлених у роботі завдань проводились крос-секційні, ретроспективні, контрольовані когортні дослідження. Проаналізовані дані індивідуальних карток стаціонарного хворого 809 хворих на гострі менінгіти (М) та менінгоенцефаліти (МЕ) та проведене поглиблене комплексне дослідження 203 осіб: 36 хворих на менінгококові М/МЕ, 45 хворих на пневмококові М/МЕ, 20 з ВПГ 1,2 М/МЕ, 19 з Епштейна-Барр вірусним М/МЕ, 15 з Варіцела-Зостер вірусним менінгітом, 14 з ВГЛ-6 М/МЕ, 39 з ентеровірусним менінгітом та 15 хворих на ГРВІ з менінгізмом для порівняння. Комплексне клінічне обстеження пацієнтів і аналіз медичної документації проводився на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб ХНМУ – в комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (ОКІЛ).

В рамках дослідження усім пацієнтам на першу, на 10-12-ту добу лікування проводився аналіз вмісту у ЦСР хворих лактату, ЛДГ, креатинкінази, кислоти фосфатази, холінестерази, альбуміну, ТТГ, Т3, вТ3, Т4, вТ4, АКТГ, альдостерону, кортизолу, NSE, S-100, GFAP, MBP, BDNF. Лабораторні

дослідження виконувалися на базі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

Отримані дані свідчать, що у період з 2010 по 2017 роки захворюваність дорослих на гострі М/МЕ є відносно стабільною, з річними коливаннями кількості випадків бактеріальних М/МЕ від 22 (21,57 %) до 45 (45,83 %), та вірусних М/МЕ від 52 (78,43 %) до 80 (54,17 %). Загальна кількість ВІЛ-негативних хворих на гострі М/МЕ, що перебували на лікуванні в ОКІЛ м. Харкова протягом 2010-2017 років, становила 809 випадків: 287 (35,48 %) бактеріальних та 522 (64,52 %) вірусних М/МЕ. Кожного року госпіталізувалось від 91 до 110 хворих.

У хворих на бактеріальні М/МЕ етіологію було визначено в 133 (46,35 %) випадках: менінгококову етіологію хвороби підтверджено в 39 (13,59 %) хворих, у 61 (21,25 %) хворих виділено пневмокок, у 20 (6,97 %) виділений епідермальний стафілокок, у 9 (3,14 %) – золотистий стафілокок, у 3 (1,05 %) сапрофітний стафілокок, у 1 (0,35 %) – гемофільну паличку. Серед хворих на вірусні М/МЕ етіологію було визначено лише у 178 (34,10 %) хворих. Серед них – у 90 хворих на гострі герпесвірусні М/МЕ та 88 хворих на ентеровірусні менінгіти. Серед хворих на герпесвірусні М/МЕ, у ЦСР 20 (27,40 %) пацієнтів методом ПЛР виділено ВПГ 1,2 типів, у 19 (26,03 %) виділено ЕБВ, у 14 (19,18 %) виділено ВГЛ-6 типу, у 15 (20,55 %) ВЗВ та у 5 (6,84 %) – ЦМВ. У 46 (63,01 %) пацієнтів захворювання мало перебіг у вигляді менінгіту, у 27 (36,99 %) – менінгоенцефаліту, 7 (9,59 %) хворих померли.

Практично у всіх групах хворих кількість жінок та чоловіків була однаковою, проте у пацієнтів з ВПГ 1,2 значно переважали жінки – 16 (80 %) випадків з 20. Найбільша кількість хворих з МЕ та визначалась у хворих з бактеріальною (особливо пневмококовою) етіологією процесу. Так, у 77,78 % хворих на пневмококові М/МЕ спостерігався перебіг у вигляді МЕ з летальністю 17,78 %, що була найвищою серед усіх груп хворих. У хворих на менінгококову інфекцію МЕ спостерігався у 69,44 % випадків, летальність становила 8,33 %.

Серед хворих на гострі вірусні М/МЕ найбільша кількість хворих з МЕ спостерігалась при ЕБВ та ВГЛ-6 етіології процесу – 47,37 % та 35,71 %, з летальністю 10,53 % та 7,14 % відповідно. При ВПГ 1,2 типів МЕ спостерігався у 25 % випадків з летальністю 5 %, при ВЗВ інфекції – 26,67 % з летальністю 6,67 %. Найсприятливіший перебіг М/МЕ спостерігався у хворих на ентеровірусну інфекцію – у жодного хворого не зареєстровано клінічних симптомів порушення функції ЦНС та не спостерігалось летальних випадків.

Доповнено дані щодо патогенезу уражень клітин ЦНС на підставі комплексного аналізу впливу гіпоксичних та метаболічних порушень, змін проникності ГЕБ на ураження різних клітин головного мозку, вираженість та тривалість клінічних симптомів гострих бактеріальних та вірусних М/МЕ.

Уперше визначено динаміку вмісту нейроспецифічних маркерів NSE, S-100, GFAP, MBP та BDNF у ЦСР дорослих хворих на бактеріальні та вірусні менінгіти/менінгоенцефаліти.

На підставі змін рівнів нейроспецифічних маркерів у ЦСР підтверджено наявність ураження зрілих нейронів, гліальних клітин, астроцитів та мієлінових клітин, як при менінгоенцефаліті, так і при менінгіті. Доведено, що ураження нейронів, гліальних клітин та мієлінових клітин більш виражене у хворих на менінгоенцефаліт порівняно з менінгітом.

Уперше визначено вплив рівня BDNF у ЦСР на тривалість вогнищевих неврологічних симптомів. Уперше визначено можливість використання рівнів нейроспецифічних маркерів NSE та GFAP у ЦСР хворих для прогнозування несприятливого наслідку гострих бактеріальних М/МЕ.

Уперше визначено вплив рівня альдостерону у ЦСР на розвиток непродуктивних порушень свідомості хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ.

Доведено патогенетичну роль порушення проникності ГЕБ для тиреоїдних та гіпофізарно-надниркових гормонів у розвитку гострих М/МЕ.

Доповнено дані щодо патогенезу уражень клітин ЦНС на підставі комплексного аналізу впливу гіпоксичних та метаболічних порушень, змін

проникності ГЕБ та вираженість клінічних симптомів М/МЕ. Зміни вмісту досліджених показників є більш вираженими у хворих на МЕ, особливо у групах хворих на бактеріальні МЕ.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що для оцінки ступеня тяжкості метаболічних порушень у тканинах ЦНС найбільшу діагностичну цінність мають показники креатинкінази, лактату, ЛДГ і холінестерази у ЦСР хворих.

Доведено, що визначення рівня лактату і ЛДГ у ЦСР хворих дозволяє провести диференційну діагностику між бактеріальною та вірусною етіологією хвороби, визначити тяжкість гіпоксичних порушень та прогнозувати несприятливий наслідок бактеріальних М/МЕ.

Доповнено дані щодо змін проникності ГЕБ у напрямку з крові до ЦСР на підставі аналізу вмісту альбуміну та тиреоїдних і гіпофізарно-надниркових гормонів у ЦСР хворих на М/МЕ. Найбільш виражені зміни спостерігаються у хворих на бактеріальні М/МЕ. У хворих на вірусні М/МЕ рівень альбуміну був нижчим за показники, що отримані у групах хворих на бактеріальні М/МЕ, однак достовірно вищими за показники групи порівняння. З'ясовано, що підвищення у ЦСР хворих вмісту альбуміну, гормонів Т3, Т4, альдостерону та кортизолу сприяє розвитку симптомів ураження ЦНС. Вперше доведена можливість використання рівню вільного Т4 та кортизолу в ЦСР хворих на бактеріальні М/МЕ в якості маркерів для прогнозування несприятливого наслідку М/МЕ.

Уперше визначено динаміку вмісту нейроспецифічних маркерів NSE, S-100, GFAP, MBP та BDNF у ЦСР дорослих хворих на бактеріальні та вірусні М/МЕ. Виявлені зміни рівнів нейроспецифічних маркерів свідчать про наявність пошкоджень нейронів, астроцитів, гліальних та мієлінових клітин у всіх пацієнтів з гострими бактеріальними та вірусними М/МЕ. Ураження клітин ЦНС найбільш виражені у хворих на МЕ, однак вони виникають навіть у пацієнтів, у яких немає клінічних симптомів ураження головного мозку. Визначене нами підвищення рівня MBP у хворих на гострі М/МЕ підтверджує

наявність демієлінізуючого процесу, що виникає у всіх хворих, однак він більш виражений у хворих на менінгоенцефаліт.

Уперше визначено вплив змін вмісту BDNF у ЦСР на перебіг М/МЕ. Показано, що зниження вмісту BDNF у ЦСР хворих на МЕ сприяє розвитку уражень клітин ЦНС та затримує відновні процеси у тканинах мозку, що сприяє довшій тривалості проявів хвороби.

Запропоновано визначення рівнів нейроспецифічних маркерів NSE, S-100 та GFAP у ЦСР для оцінки ефективності лікування та прогнозування несприятливого наслідку гострих М/МЕ.

На підставі статистичного аналізу клініко-лабораторних характеристик М/МЕ доповнено наукові дані щодо ролі порушень функції ГЕБ, метаболічних та ендокринних розладів в ураженні зрілих нейронів, астроцитів гліальних та мієлінових клітин.

За результатами досліджених показників порушення функції ГЕБ, ендокринних та метаболічних розладів, вмісту нейроспецифічних маркерів доповнено схему патогенезу уражень клітин ЦНС під час гострих М/МЕ.

Проведений нами аналіз показників функції ГЕБ, метаболічних, ендокринних показників та нейроспецифічних маркерів дозволив визначити нові діагностичні та прогностичні критерії, що можуть підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ. Це ще раз свідчить про необхідність розширення стандартних методів діагностики М/МЕ з урахуванням сучасних можливостей.

Ключові слова: менінгіт, менінгоенцефаліт, діагностика, патогенез, ЦНС, нейроспецифічний маркер, гематоенцефалічний бар'єр, метаболічні порушення, тиреоїдні гормони, гіпофізарно-надниркові гормони, прогноз несприятливого наслідку.

SUMMARY

Sokhan A.V. Meningitis and meningoencephalitis: early diagnosis of CNS cell lesions, assessment of the blood-brain barrier and metabolic disorders. – Qualifying scientific work is on rights of a manuscript.

The dissertation for scientific degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.13 «Infectious diseases». (222 – medicine). – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv. – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The thesis is devoted to improving the efficiency of diagnosing acute meningitis and meningoencephalitis of bacterial and viral etiology by defining criteria for early diagnosis of CNS damage based on a comprehensive assessment of impaired blood brain barrier (BBB), metabolic disorders and levels of neuro-specific markers in cerebrospinal fluid (CSF).

Cross-sectional, retrospective, controlled cohort studies were conducted to solve the tasks set in the work, The data of individual patient cards of 809 patients with acute meningitis (M) and meningoencephalitis (ME) were analyzed and an in-depth comprehensive study of 203 people was conducted: 36 patients with meningococcal M/ME, 45 patients with pneumococcal M/ME, 20 with HSV-1,2 M/ME, 19 with Epstein-Barr viral M/ME, 15 with Varicella-Zoster viral meningitis, 14 with HHV-6 M/ME, 39 with enteroviral meningitis, and 15 patients with ARI with meningism for comparison. A comprehensive clinical examination of patients and the analysis of medical records were carried out at the clinical base of the Department of Infectious Diseases of Kharkiv National Medical University (KhNMU) - in the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital in Kharkiv (RCIDHK).

As part of the study, all patients on the first, on the 10th - 12th day of treatment, had tests for lactate, LDH, CPK, acid phosphatase, cholinesterase, albumin, TTH, T3, fT3, T4, fT4, ACTH, aldosterone, cortisol, NSE, S-100, GFAP, MBP, BDNF in CSF. Laboratory studies were performed on the basis of the central research laboratory of the KhNMU.

The data obtained indicate that in the period from 2010 to 2017, the incidence of acute M/ME in adults is relatively stable, with annual variations in the number of cases of bacterial M/ME from 22 (21.57%) to 45 (45.83%) and viral M/ME from 52 (78.43%) to 80 (54.17%). The total number of HIV-negative patients with acute M/ME who were treated in RCIDHK during 2010-2017 amounted to 809 cases: 287 (35.48%) bacterial and 522 (64.52%) viral M/ME. Annually from 91 to 110 patients were hospitalized.

In patients with bacterial M/ME, etiology was determined in 133 (46.35%) cases: meningococcal etiology of the disease was confirmed in 39 (13.59%) patients, 61 (21.25%) patients had *Streptococcus pneumoniae*, in 20 patients (6.97%) epidermal staphylococcus was defined, in 9 patients (3.14%) – *Staphylococcus aureus*, in 3 patients (1.05%) saprophytic *Staphylococcus*, in 1 patient (0.35%) – *Hemophilus influenzae*. Among patients with viral M/ME etiologies were identified only in 178 (34.10%) patients. Among them - 90 patients with acute herpes virus M/ME and 88 patients with enteroviral meningitis. Among the patients with herpes virus M/ME, in the CSF of 20 (27.40%) patients with the method of PCR DNA of HSV-1,2 were defined, in 19 (26.03%) patients EBV was defined, in 14 (19.18%) patients HHV-6 was defined, in 15 (20.55%) patients VZV and in 5 (6.84%) patients CMV was defined. In 46 (63.01%) patients, the disease had a course in the form of M, in 27 (36.99%) - in the form of ME, and 7 (9.59%) patients died.

In almost all groups of patients, the number of women and men was the same, however in patients with HSV-1,2, women were significantly prevalent -16 (80%) of 20 cases. The largest number of patients with ME was determined in patients with bacterial (especially pneumococcal) process etiology. Thus, in 77.78% of patients with pneumococcal M/ME, a course was observed in the form of an ME with a mortality rate of 17.78%, which was the highest among all groups of patients. In patients with meningococcal infection, ME was observed in 69.44% of cases, the mortality rate was 8.33%.

Among patients with acute viral M/ME, the largest number of patients with ME was observed in EBV and HHV-6 etiology – 47.37% and 35.71%, with mortality rates

of 10.53% and 7.14%, respectively. With HSV-1,2, type ME was observed in 25% of cases with a mortality rate of 5%, with VZV infection – 26.67% with a mortality rate of 6.67%. The most favorable course of M/ME was observed in patients with enterovirus infection – not in one patient there were observed clinical symptoms of impaired CNS function and no fatal cases were observed.

The data on the pathogenesis of CNS cell lesions were supplemented on the basis of a comprehensive analysis of the effect of hypoxic and metabolic disorders, changes in the BBB permeability in the damage of various brain cells, the severity and duration of clinical symptoms of acute bacterial and viral M/ME.

For the first time, the dynamics of the content of neurospecific markers NSE, S-100, GFAP, MBP and BDNF in the CSF of adult patients with bacterial and viral M/ME was determined.

Based on changes in the levels of neuro-specific markers in the CSF, the presence of lesions of mature neurons, glial cells, astrocytes and myelin cells was confirmed, both in meningoencephalitis and meningitis. It has been proved that the lesion of neurons, glial cells and myelin cells is more pronounced in patients with ME compared to M.

For the first time, the effect of the BDNF level in the CSF on the duration of focal neurological symptoms was determined. For the first time, the possibility of using levels of neurospecific markers NSE and GFAP in the CSF of patients for predicting the unfavourable outcome of acute bacterial M/ME was determined.

For the first time, the effect of aldosterone levels in the CSF on the development of unproductive disorders in consciousness of patients with acute bacterial and viral M/ME was determined.

The pathogenetic role of the disorder of the BBB permeability for thyroid and pituitary-adrenal hormones in the development of acute M/ME has been proved.

The data on the pathogenesis of lesions of the central nervous system cells were supplemented on the basis of a comprehensive analysis of the effects of hypoxic and metabolic disorders, changes in BBB permeability, and the severity of clinical

symptoms of M/ME. Changes in the content of the studied parameters are more pronounced in patients with ME, especially in groups of patients with bacterial ME.

The data obtained allow us to conclude that for assessing the severity of metabolic disorders in the tissues of the central nervous system the indices of CPK, lactate, LDH, and cholinesterase have the greatest diagnostic value in CSF of the patients.

It is proved that determining of lactate and LDH level in the CSF of patients allows differential diagnosis between bacterial and viral etiology of the disease, to determine the severity of hypoxic disorders and to predict the unfavourable outcome of bacterial M/ME.

The data on changes in the BBB permeability in the direction from blood to the CSF was supplemented based on the analysis of the content of albumin and thyroid and pituitary-adrenal hormones in the CSF of patients with M/ME. The most pronounced changes are observed in patients with bacterial M/ME. In patients with viral M/ME, the level of albumin was lower than the values obtained in the groups of patients with bacterial M/ME, but significantly higher than those of the comparison group. It has been found that an increase of albumin, T3, T4 hormones, aldosterone and cortisol in the CSF of patients contributes to the development of symptoms of CNS damage. For the first time, the possibility of using the level of free T4 and cortisol in the CSF of patients with bacterial M/ME as markers for predicting an unfavourable outcome of M/ME was proved.

For the first time, the dynamics of the content of neurospecific markers NSE, S-100, GFAP, MBP and BDNF in the CSF of adult patients with bacterial and viral M/ME was determined. The revealed changes in the levels of neurospecific markers indicate the presence of damage to neurons, astrocytes, glial and myelin cells in all patients with acute bacterial and viral M/ME. CNS cell damage is most pronounced in patients with ME, but they occur even in patients who have no clinical symptoms of brain damage.

The increase in the MBP level in patients with acute M/ME confirms the presence of a demyelinating process, that occurs in all patients, but it is more pronounced in patients with meningoencephalitis.

For the first time, the effect of changes in the content of BDNF in the CSF on the M/ME course was determined. It has been shown that a decrease in the content of BDNF in the CSF of patients with ME contributes to the development of CNS cell lesion and retards the recovery processes in the brain tissues, which contributes to the longer duration of the manifestations of the disease.

The determination of levels of neurospecific markers NSE, S-100 and GFAP in the CSF to assess the effectiveness of treatment and predict the unfavorable outcome of acute M/ME was proposed.

Based on the statistical analysis of the clinical and laboratory characteristics of M/ME, scientific data on the role of dysfunction of the BBB and metabolic disorders in the lesion of mature neurons, astrocytes, glial and myelin cells was supplemented.

According to the results of the studied parameters of the dysfunction of the BBB and metabolic disorders, the content of neurospecific markers, the pathogenesis pattern of lesions of the CNS cells in acute M/ME was supplemented.

Our analysis of indicators of the function of the BBB, metabolic indicators and neurospecific markers allowed us to identify new diagnostic and prognostic criteria that can improve the efficiency of diagnosis and treatment of patients with acute bacterial and viral M/ME. This once again demonstrates the need to expand the standard diagnostic methods for M/ME, taking into account modern resources.

Key words: meningitis, meningoencephalitis, diagnosis, pathogenesis, CNS, neurospecific marker, blood-brain barrier (BBB), metabolic disorders, thyroid hormones, pituitary-adrenal hormones, prognosis of unfavourable outcome.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Аналіз роботи з ВІЛ-інфікованими хворими в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова / В. М. Козько, А. В. Гаврилов, А. В. Сохань, К. В. Юрко, Я. І. Копійченко, А. А. Гойденко. Експериментальна і клінічна медицина. 2013. № 2 (59). С. 132-135. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, статистичну обробку даних, аналіз літературних джерел, підготовано матеріал до друку).*
2. Особенности диагностики острых менингитов на современном этапе / В. М. Козько, А. В. Сохань, Я. В. Зоц, А. В. Гаврилов. Международный научный институт "Educatio". Россия, г. Новосибирск. 2014. № 7. С. 61-64. *(Дисертантом виконано ведення тематичних хворих, їх обстеження в динаміці, статистичну обробку даних, формування висновків).*
3. Сохань А. В. Уровень кортизола в спинномозговой жидкости пациентов с острыми менингитами различной этиологии. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. № 15 (52). 2015. С. 117-120.
4. Биохимические показатели цереброспинальной жидкости больных острыми менингококковыми и энтеровирусными менингитами / В. Н. Козько, А. В. Сохань, Я. В. Зоц, А. В. Гаврилов, Н. В. Анциферова, А. Э. Кононенко, В. В. Павлов, Н. Е. Христенко, В. А. Калюжный. Міжнародний медичний журнал. 2015. Т. 21. № 3 (83). С. 70-73. *(Дисертантом виконано аналіз літературних джерел, проведено роботу з медичною документацією та статистичну обробку даних, підготовано матеріал до друку).*
5. Значение клинического анализа спинномозговой жидкости у пациентов с острыми гнойными менингитами / В. Ю. Литвинова, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, Н. В. Дурнопьян, Я. В. Зоц, Н. В. Анциферова, Л. И. Маркуш. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015. № 1 (85). С. 114.

(Дисертантом проведено набір матеріалу, здійснено дослідження, сформульовано висновки).

6. Проблема нейроинфекций в работе инфекционной службы Харьковской области на современном этапе / В. Н. Козько, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, Я. В. Зоц. Медицинские новости. (Беларусь, Минск). 2015. № 7. С. 72-74. *(Дисертантом виконано ведення тематичних хворих, їх обстеження, аналіз і узагальнення отриманих даних).*
7. Сохань А. В. Полімеразна ланцюгова реакція в діагностиці гострих нейроінфекцій у дорослих. Міжнародний медичний журнал. 2016. Т. 22. № 2 (86). С. 93-95.
8. Сохань А. В. Уровень глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) цереброспинальной жидкости больных с острыми пневмококковыми менингитами. Journal of Clinical & Experimental Research. 2016. Vol. 4 (2). P. 246 - 250.
9. Сохань А. В. Рівень нейрон-специфічної енолази та білка S-100 у цереброспінальній рідині хворих на гострі бактеріальні менингіти. Запорозький медичний журнал. 2016. № 4 (97). С. 73-76.
10. Sokhan A. V. Clinical and laboratory characteristics of enteroviral meningitis in adults. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017. № 5 (2). P. 799-805.
11. Клінічно-лабораторна характеристика гострих герпесвірусних нейроінфекцій / В. М. Козько, А. В. Сохань, І. Я. Яремко, А. А. Кузнецова. Львівський медичний часопис. 2017. Том 23, № 3 С. 39-44. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, проведено дослідження, статистичну обробку даних, підготовано матеріал до друку).*
12. Клинико-лабораторные особенности нейроинфекций у ВИЧ-инфицированных лиц / В. Н. Козько, А. В. Сохань, М. Г. Гвоздецкая, А. В. Гаврилов. Клиническая инфектология и паразитология. 2017. Т. 6. № 3 С. 335-343. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, статистичну обробку*

даних, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки, підготовано матеріал до друку).

13. Cerebrospinal fluid levels of neurospecific markers in adult patients with bacterial meningitis / A. V. Sokhan, Y. V. Zots, K. Iurko, A. V. Gavrylov, A. O. Solomennik, A. A. Kuznesova. Медицинские новости Грузии. 2017. № 9 (270). С. 61-65. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки, підготовано матеріал до друку).*
14. Kozko V., Sokhan A., Burma Ya. Diagnostic value of neurospecific markers NSE, S-100, GFAP, MBP and BDNF in cerebrospinal fluid in patients with virus meningitis. Інфекційні хвороби. 2018. № 2 (92). С. 22-28. *(Дисертантом проведено ведення тематичних хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих даних, підготовано матеріал до друку).*
15. Sokhan A. Albumin level in cerebrospinal fluid in patients with acute bacterial and virus meningitis. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018. № 6 (1). С. 38-44.
16. Biochemical parameters of cerebrospinal fluid in patients with acute viral meningitis and meningoencephalitis / V. Kozko, A. Sokhan, Ya. Burma, A. Gavrylov, A. Kuznesova. ScienceRise: Medical Science. 2018. № 4 (24). С. 23 - 27. *(Дисертантом проведено ведення тематичних хворих в динаміці, статистичну обробку даних, аналіз отриманих даних, підготовано матеріал до друку).*
17. Сохань А.В. Діагностичне та прогностичне значення рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи в цереброспінальній рідині хворих на гострі нейроінфекції. Запорозький медичний журнал. 2018. № 3 (20). С. 349-353.
18. Сохань А. В. Клініко-лабораторна характеристика гострих менінгококових та пневмококових нейроінфекцій на сучасному етапі. Міжнародний медичний журнал. 2018. № 2 (94). С. 74-79.
19. Диагностическая ценность уровня гормонов щитовидной железы в спинномозговой жидкости пациентов с бактериальным и вирусным

- менингитом / В. Н. Козько, Сохань А. В., Я. И. Бурма, К. В. Юрко, В. В. Павлов, Л. И. Маркуш. Клінічна інфектологія та паразитологія. 2018. № 2. С. 57-62. *(Дисертантом здійснено дослідження хворих, узагальнено отримані результати, сформульовано висновки, підготовано матеріал до друку)*
20. Влияние нарушения функции гематоэнцефалического барьера, метаболических и эндокринных расстройств на поражение клеток ЦНС при острых бактериальных менингитах и менингоэнцефалитах у взрослых / А. Сохань, В. Козько, Я. Бурма, А. Кузнецова, В. Павлов. Znanstvena misel journal. 2018. vol. 1. № 23. С. 32-37. *(Дисертантом здійснено дослідження хворих, узагальнено отримані результати, сформульовано висновки)*.
21. Сохань А. Влияние нарушения функции гематоэнцефалического барьера, метаболических и эндокринных расстройств на поражение клеток ЦНС при острых герпесвирусных менингитах и менингоэнцефалитах у взрослых. Norwegian Journal of development of the International Science. 2018. vol. 1. № 23. С. 58-62.
22. The level of brain-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid in adult patients with acute bacterial and viral meningitis and meningoencephalitis / A. Sokhan, Ya. Burma, A. Kuznecova, V. Pavlov, A. Goidenko. European multi science journal. 2018. № 20. P. 21-24. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистичну обробку й узагальнення даних, підготовано матеріал до друку)*.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

23. Аналіз досвіду антибіотикотерапії хворих на гострі бактеріальні менінгіти / А. Г. Махмудов, А. І. Недашковська, А. В. Сохань, Я. І. Копійченко, Н. В. Анциферова. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харківський національний медичний університет. м. Харків, 15-16 січня 2013 р. С. 225. *(Дисертантом вивчено дані літератури, узагальнено отримані дані)*.

24. Analysis of clinical and laboratory parameters and efficiency of treatment of acute purulent meningitis in Kharkov's region clinical hospital of infectious diseases in 2011 – 2013 / A. V. Sokhan, O. Pavlova, A. Isaeva, Y. Zoc, V. A. Kalugniy, A. O. Solomennik, A. A. Goydenko, L. I. Markush, V. V. Pavlov, A. E. Kononenko, A. V. Gavrillov. Abstract book. 7th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists. Kharkiv, May 15 - 16. 2014. P. 257-258. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, ведення тематичних хворих, статистичну обробку даних).*
25. Проблема гострих нейроінфекцій бактеріальної етіології на сучасному етапі / В. М. Козько, А. В. Сохань, Я. В. Зоц, А. В. Гаврилов, В. О. Калюжний, А. А. Гойденко, Л. І. Маркуш, О. С. Павлова, А. В. Решетник. Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів, Тернопіль, жовтень 2014 р. ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів». Тернопіль: ТДМУ: Укрмедкнига. 2014 р. С. 112. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, ведення тематичних хворих, статистичну обробку даних).*
26. Этиологическая структура острых гнойных менингитов на современном этапе / Я. В. Зоц, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, В. А. Калюжний, Е. А. Копиленко. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття». м. Харків, 20 січня 2015 р. С. 331-332. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних, сформульовано висновки).*
27. Acute purulent meningitis in the Kharkov region / V. N. Kozko, A. V. Sokhan, A. V. Gavrillov, Y. V. Zoc, A. O. Solomennik, A. A. Goydenko, L. I. Markush. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 210-й річниці Харківського національного медичного університету та 85-річчю кафедри епідеміології. м. Харків, 12-13 березня, 2015 р. С. 131-132. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних, сформульовано висновки).*

28. Визначення прогностичних показників тяжкості перебігу гнійних менінгітів та менінгоенцефалітів / В. Н. Козько, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, Б. Ю. Бережной, Я. В. Зоц, Н. В. Анциферова, Л. И. Маркуш. Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». м. Суми, 23-24 квітня 2015 р. С. 131. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
29. Етіологічна структура нейроінфекцій у ВІЛ-негативних та ВІЛ-позитивних хворих / В. М. Козько, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, В. О. Калюжний, Н. О. Христенко. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини. м. Суми, 27-28 травня 2015 р. С. 48-50. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
30. Biochemical parameters of cerebrospinal fluid in patients with acute meningococcal and enteroviral neuroinfections / A. Gavrilov, A. Sokhan, A. Kononenko, M. Mielikova. 26th European students conference “Science or fiction imagine the future of medicine”. Berlin, September 23-26, 2015. P. 231. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
31. Біохімічні показники цереброспінальної рідини у хворих на гострі нейроінфекції / В. М. Козько, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, Я. В. Зоц, Н. Е. Христенко, В. А. Калюжний, А. А. Гойденко. Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці: матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України. м. Тернопіль, 7-9 жовтня 2015. С. 253-255. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
32. Прогностичне значення рівню лактату спинномозкової рідини у хворих на серозні менінгіти / А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, М. Г. Гвоздецька, С. І. Молокова, В. В. Павлов. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». м. Харків, 20 січня

- 2016 р. С. 89. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*
33. Значение определения нейронспецифической эналазы в спинномозговой жидкости у больных острыми гнойными менингитами / В. М. Козько, Я. В. Зоц, А. В. Сохань, А. Э. Кононенко. «Мечніковські читання – 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій». м. Харків, 12-13 травня 2016 р. С. 91-92. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*
34. Инфекционные поражения центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов / В. Н. Козько, А. В. Сохань, К. В. Юрко, М. Г. Гвоздецкая, А. В. Гаврилов. Матеріали науково-практичної конференції «Антибактеріальна терапія у ХХІ сторіччі: проблеми та досягнення». м. Харків, 23 листопада 2016 р. С. 80-82. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*
35. Зоц Я. В., Сохань А. В. Значение изменений уровня лактата и лактатдегидрогеназы в цереброспинальной жидкости у больных острыми гнойными менингитами. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів.* м. Харків, 16-17 січня 2017 р. С. 294-296. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*
36. Sokhan A. V. Neurospecific protein NSE, GFAP and MBP in cerebrospinal fluid of patients with acute bacterial meningitis [Electronic resource]. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna, Austria, 22-25 April 2017. https://www.escmid.org/typo3conf/ext/escmid_solr/_Resources/Images/icn_abstract-hover.png
37. Клинические особенности острых менингитов герпесвирусной этиологии / А. В. Сохань, М. Г. Гвоздецька, И. Я. Яремко, А. А. Гойденко, В. В. Павлов, Л. И. Маркуш. Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали

- науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків, 19 травня 2017 р. С. 132-133. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
38. Sokhan A. Neurospecific markers – new opportunities in the diagnosis of bacterial meningitis. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти». м. Суми, 25–26 травня 2017 р. С. 246-247.
39. Сохань А. В., Яремко І. Я. Діагностичне та прогностичне значення нейроспецифічних маркерів у хворих на менінгококовий менінгіт. Матеріали 78-ї загально університетської наукової конференції студентів та молодих вчених. м. Львів, 26-27 квітня 2017р. С. 394-395. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків)*.
40. Сохань А. В. Діагностичне значення рівнів нейроспецифічних маркерів у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні нейроінфекції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, «Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій». м. Харків, 17-18 травня 2018 р. С. 105-107.
41. Спосіб оцінки тяжкості ураження нейронів головного мозку та прогнозу несприятливого перебігу гострих бактеріальних менінгітів / А. В. Сохань, В. М. Козько, Г. О. Соломенник, Я. В. Зоц, О. Є. Бондар. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 180-2017. ХНМУ, Укрмедпатентінформ. Київ: Укрмедпатентінформ, 2017. 4 с. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, розроблено алгоритм діагностики)*.
42. Сохань А. В., Козько В. М., Гвоздецька М. Г. Спосіб оцінки тяжкості ураження клітин головного мозку та оцінки ефективності лікування вірусних менінгітів та енцефалітів: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 242–2017. ХНМУ, Укрмедпатентінформ. Київ: Укрмедпатентінформ, 2017. 4 с. *(Дисертантом проведено клінічні*

спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).

43. Сохань А. В., Козько В. М. Патент України на винахід № 115637. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку. Опубл. 27.11.2017. Бюл. № 22. 4 с. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, розроблено алгоритм діагностики).*
44. Спосіб діагностики тяжкості перебігу гострого бактеріального менінгіту, асоційованого з гіпоксією головного мозку / А. В. Сохань, В. М. Козько, К. В. Юрко, Г. О. Соломенник, В. О. Терьошин. Патент України на винахід № 115117. 11.09.2017, бюл. № 17. 5 с *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, розроблено алгоритм діагностики).*
45. Спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого бактеріального менінгіту / В. М. Козько, Я. В. Зоц, А. В. Сохань, Г. О. Соломенник, А. В. Гаврилов. Патент України на корисну модель № 123949. 12.03.2018, Бюл. № 5. 5 с. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	12
ЗМІСТ	21
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З МЕНІНГІТАМИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТАМИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	36
1.1 Діагностика гострих менінгітів та менінгоенцефалітів	36
1.2 Стан біохімічних показників цереброспінальної рідини у хворих з менінгітами та менінгоенцефалітами	39
1.3 Сучасні дані щодо порушень функції гематоенцефалічного бар'єру у хворих з ураженнями центральної нервової системи	44
1.4 Вплив тиреоїдних гормонів на центральну нервову систему	47
1.5 Сучасні дані щодо впливу гіпофізарно-надниркових гормонів на центральну нервову систему	49
1.6 Діагностичне значення нейроспецифічних маркерів у цереброспінальній рідині хворих з ураженнями центральної нервової системи	52
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	63
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ	70
3.1 Аналіз основних тенденцій захворюваності на менінгіти та менінгоенцефаліти у м. Харків та Харківській області	70
3.2 Клініко-лабораторна характеристика бактеріальних менінгітів та менінгоенцефалітів	76
3.3 Клініко-лабораторна характеристика вірусних менінгітів та менінгоенцефалітів	85

РОЗДІЛ 4. СТАН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ	99
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ ТА ВМІСТУ ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВИХ І ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ	119
5.1 Вміст гіпофізарно-надниркових гормонів у цереброспинальній рідині хворих на менінгіти та менінгоенцефаліти	119
5.2 Вміст тиреоїдних гормонів у цереброспинальній рідині хворих на менінгіти та менінгоенцефаліти	131
5.3 Оцінка порушень функції гематоенцефалічного бар'єру на підставі аналізу рівня альбуміну цереброспинальної рідини хворих на гострі менінгіти та менінгоенцефаліти	148
РОЗДІЛ 6. ВМІСТ НЕЙРОСПЕЦИФІЧНИХ МАРКЕРІВ У ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ	154
РОЗДІЛ 7. СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ МАРКЕРІВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, ЕНДОКРИННИХ РОЗЛАДІВ, ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ ТА УРАЖЕННЯ КЛІТИН ЦНС У ХВОРИХ НА МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ	174
7.1 Системний аналіз показників функції гематоенцефалічного бар'єру, метаболічних, ендокринних та нейроспецифічних маркерів у цереброспинальній рідині пацієнтів з бактеріальними менінгітами та менінгоенцефалітами	174
7.2 Системний аналіз показників функції гематоенцефалічного бар'єру, метаболічних, ендокринних та нейроспецифічних маркерів у цереброспинальній рідині пацієнтів з вірусними менінгітами та менінгоенцефалітами	183

	23
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	198
ВИСНОВКИ	228
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	231
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	233
ДОДАТОК 1	275
ДОДАТОК 2	299
ДОДАТОК 3	308

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АКТГ	– адренотропний гормон
БМ	– бактеріальний менінгіт
ВМ	– вірусний менінгіт
БМЕ	– бактеріальний менінгоенцефаліт
ВГЛ-6	– вірус герпесу людини 6-го типу
ВЗВ	– Варіцела–Зостер вірус
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ВПГ 1,2	– вірус простого герпесу 1,2-го типів
вТ3	– вільний трийодтиронін
вТ4	– вільний тироксин
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр
ГМ	– гнійний менінгіт
ГМЕ	– гнійний менінгоенцефаліт
ЕБВ	– Епштейна–Барр вірус
КК	– креатинкіназа
КТ	– комп'ютерна томографія
КФ	– кисла фосфатаза
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
М	– менінгіт
МЕ	– менінгоенцефаліт
ММ	– менінгококовий менінгіт
ММЕ	– менінгококовий менінгоенцефаліт
М/МЕ	– менінгіт та менінгоенцефаліт
МРТ	– магнітно резонансна томографія
ННГМ	– набряк–набухання головного мозку
НСМ	– нейроспецифічний маркер

ПМ	– пневмококовий менінгіт
ПМЕ	– пневмококовий менінгоенцефаліт
T3	– трийодтиронін
T4	– тироксин
ТТГ	– тиреотропний гормон
ЦМВ	– цитомегаловірус
ЦНС	– центральна нервова система
ЦСР	– цереброспінальна рідина
ХЕ	– холінестераза
BDNF	– нейротрофічний фактор головного мозку
GFAP	– гліальний кислий фібрилярний протеїн
MBP	– основний білок мієліну
NSE	– нейронспецифічна енолаза
S–100	– білок S–100

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Нейроінфекції є глобальною проблемою і важливою причиною захворюваності та смертності [1, 2]. Актуальність проблеми гострих М/МЕ обумовлена переважно тяжким перебігом захворювання, високою летальністю, труднощами диференціальної діагностики [1-6]. Нейроінфекції є одними з найбільш серйозних і смертельних інфекційних захворювань у всьому світі [2 - 10]. Вони можуть бути викликані великою кількістю різноманітних мікроорганізмів, таких як віруси, бактерії, найпростіші, гриби тощо [7-10]. В Україні, як і у всьому світі, найбільш частими етіологічними чинниками гострих нейроінфекцій є бактерії та віруси [3 - 11]. Серед усіх збудників нейроінфекцій бактеріальні ураження є одними з найнебезпечніших – вони входять до 10 хвороб, що є провідними причинами смерті від інфекційних хвороб у всьому світі, і близько 10 % пацієнтів помирають протягом 24-48 годин [1-6, 12]. Довгострокові неврологічні наслідки виникають у 10-20 % людей, що вижили [1- 6, 13]. Найчастішими збудниками гострих бактеріальних М/МЕ є *Streptococcus pneumoniae* та *Neisseria meningitidis* [1, 10-17]. Вірусні М/МЕ становлять 60–80 % усіх випадків нейроінфекцій [9, 18-21]. Найчастішим збудником вірусних М/МЕ є ентеровіруси, що спричиняють близько 70 % випадків та рідко мають тяжкий перебіг [22, 23]. Другими за поширеністю чинниками вірусних М/МЕ є герпесвіруси, що часто викликають енцефаліти з високою летальністю та частою інвалідизацією хворих [22, 23].

Сучасні можливості інтенсивної терапії значно підвищили ефективність лікування хворих та знизили летальність, наприклад у США на початку ХХ століття при менінгококових менінгітах з 90 % до 10–20 % в останні роки. Однак, незважаючи на успіхи лікування, у більш ніж 50 % хворих, незалежно від етіології процесу, спостерігаються різноманітні наслідки перенесеного захворювання від астено-вегетативних розладів, що зникають через 6–30 місяців, до стійких та грубих резидуальних неврологічних порушень та інше [4, 16, 24- 28].

Патогенез ураження мозкових оболонок і тканин ЦНС під час гострого М/МЕ є мультифакторним та залежить від етіології захворювання, віку хворого, наявності хронічних захворювань та імунодефіциту [1, 12, 16, 28]. Розвиток М/МЕ супроводжується небезпечними для життя патофізіологічними реакціями, такими як набряк головного мозку, порушеннями функції гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) та розвитком ішемічного й метаболічного ураження головного мозку [28-32]. Для нормального функціонування клітин ЦНС необхідна підтримка постійного особливого внутрішнього середовища, що забезпечується специфічним морфофункціональним утворенням – гематоенцефалічним бар'єром. ГЕБ є бар'єром для великої кількості речовин, що в нормі присутні в крові та інших тканинах, який забезпечує захист мозку від токсинів, гормонів, продуктів метаболізму, що викликають грубі порушення функції ЦНС у разі проникнення крізь ГЕБ [32 - 34]. Порушення бар'єрної функції ГЕБ супроводжується проникненням у тканини ЦНС різноманітних речовин, які змінюють метаболізм та можуть мати токсичний вплив на клітини ЦНС [34 - 44], що у сукупності з дією токсинів мікроорганізму швидко спричиняють тяжкі ураження ЦНС. Більшість авторів вважають, що переважно тяжкий перебіг з високою летальністю пов'язаний також з особливостями фізіології та морфологічної структури тканин ЦНС.

Також ГЕБ виконує регуляторну функцію, забезпечуючи перехід у тканини мозку та цереброспінальну рідину речовин, що беруть участь у метаболічних процесах клітин мозку [32, 35]. Згідно з сучасними уявленнями, незважаючи на наявність значних бар'єрів між кров'ю та лікворною системою, цереброспінальна рідина (ЦСР) може вважатися ультрафільтратом крові [33, 35]. У нормі 80 % протеїнів ЦСР проникають з плазми крові й тільки 20 % синтезуються в тканинах ЦНС [33, 36, 37]. Патологічні стани різко змінюють це співвідношення завдяки порушенню функції ГЕБ. У ЦСР можуть проникати усі речовини та клітини з плазми крові, ГЕБ визначає лише їх кількісний рівень [32, 33]. Через підвищення проникності ГЕБ з крові до тканин ЦНС потрапляють лейкоцити, гормони, токсини, біологічно активні речовини та електроліти, що

призводить до зміни гомеостазу та патологічного процесу в тканинах ЦНС [41 - 43].

Патологічний процес супроводжується активацією катаболічних процесів, в основі яких є гіпоксичний стрес та підвищення в тканинах мозку концентрації речовин з властивостями ендотоксинів [25, 30]. Однак на сьогодні відсутні дані щодо впливу функціонального стану ГЕБ на патологічні процеси на тлі інфекційних уражень ЦНС. У зв'язку з цим дуже важливим є визначення порушень функції ГЕБ та їх діагностичного й прогностичного значення у хворих на гострі М/МЕ.

Від моменту виявлення білків, ферментів та ліпосахаридів, що є специфічними виключно для клітин нервових тканин (нейроспецифічних маркерів), з'явилася велика кількість даних про методи їх виділення, ідентифікації, біохімічні та імуно-хімічні властивості [44]. Показано практичну значущість їх прижиттєвого аналізу в біологічних речовинах при різноманітних патологічних процесах ЦНС [45]. Кількісний динамічний аналіз нейроспецифічних маркерів (НСМ) у ЦСР та крові хворих із захворюваннями нервової системи може бути критерієм вираженості патологічного процесу в ЦНС, а також об'єктивізує прогноз перебігу захворювання [45, 46]. Доведеним є діагностичне та прогностичне значення підвищення рівнів НСМ при інсультах, черепно-мозкових травмах, хворобі Альцгеймера, ураженнях ЦНС у новонароджених [44-47]. Проте на цей час немає достатньої кількості даних щодо змін рівнів НСМ у ЦСР та крові хворих на гострі М/МЕ. Тому актуальним напрямком у вивченні патогенезу та діагностики М/МЕ є вивчення рівнів різних НСМ у ЦСР та крові хворих.

Комплексний аналіз метаболічних порушень, стану ГЕБ та рівнів нейроспецифічних маркерів дозволить отримати нові дані щодо патогенезу ураження клітин ЦНС в умовах М/МЕ та визначить перспективи створення нових методів діагностики і лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування вірусних і бактеріальних інфекцій, у тому числі у ВІЛ-інфікованих осіб» (номер державної реєстрації 0116U004982) та фрагментом НДР, що фінансується Міністерством охорони здоров'я України з державного бюджету, «Рання діагностика та моніторинг уражень ЦНС у ВІЛ-інфікованих хворих» (номер державної реєстрації 0116U004990).

Мета дослідження – підвищити ефективність діагностики гострих менінгітів і менінгоенцефалітів бактеріальної та вірусної етіології шляхом визначення патогенетичних критеріїв ураження ЦНС на підставі комплексного оцінювання порушень функції гематоенцефалічного бар'єру та метаболічних розладів у ЦСР хворих.

Завдання дослідження:

1. Вивчити показники захворюваності на менінгіти та менінгоенцефаліти у м. Харкові та Харківській області у 2010 – 2017 роках за даними Обласної клінічної інфекційної лікарні, їх етіологічну структуру та летальність.
2. Проаналізувати клініко-лабораторні показники хворих на бактеріальні та вірусні М/МЕ.
3. Дослідити патогенетичне значення метаболічних порушень у тканинах мозку за рівнем холінестерази (ХЄ), кислої фосфатази (КФ), креатинкінази (КК), лактату та лактатдегідрогенази (ЛДГ) у ЦСР хворих залежно від етіології менінгітів та менінгоенцефалітів.
4. Оцінити стан бар'єрної функції ГЕБ у хворих на менінгіти та менінгоенцефаліти на підставі визначення рівнів альбуміну, тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (Т4), вільного тироксину (вТ4), трийодтироніну (Т3), вільного трийодтироніну (вТ3), адренотропного гормону (АКТГ), альдостерону та кортизолу в ЦСР.

5. Визначити ступінь ураження зрілих нейронів, мієлінових та астрогліальних клітин хворих на гострі менінгіти та менінгоенцефаліти залежно від етіології й тяжкості ураження ЦНС на підставі оцінки вмісту нейроспецифічних маркерів нейронспецифічної енолази (NSE), основного білка мієліну (MBP), гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP), білка S-100 у ЦСР.
6. Дослідити вміст та патогенетичне значення нейротрофічного фактору головного мозку (BDNF) у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ.
7. Проаналізувати патогенетичну роль метаболічних розладів, порушень функції ГЕБ, змін рівнів тиреоїдних та гіпофізарно-надниркових гормонів в ураженні клітин ЦНС у хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ.
8. Розробити діагностичні критерії ураження клітин головного мозку, прогнозування несприятливого наслідку М/МЕ та оцінки ефективності лікування хворих.

Об'єкт дослідження: гострі менінгіти та менінгоенцефаліти бактеріальної та вірусної етіології.

Предмет дослідження: клініко-біохімічні, метаболічні, ендокринні показники, порушення функції ГЕБ, нейроспецифічні маркери дорослих хворих на гострі вірусні та бактеріальні менінгіти/менінгоенцефаліти.

Методи дослідження: загальноклінічні, бактеріологічні, серологічні, біохімічні, молекулярно-генетичні, аналітико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проведений комплексний аналіз динаміки вмісту нейроспецифічних маркерів NSE, S-100, GFAP, MBP та BDNF у ЦСР дорослих хворих на бактеріальні та вірусні М/МЕ, що дозволило підтвердити ураження зрілих нейронів, гліальних клітин, астроцитів та мієлінових клітин, як при МЕ, так і при М.

Уперше з'ясовано, що під час гострих бактеріальних та вірусних М/МЕ підвищення в ЦСР вмісту лактату, альбуміну, кортизолу, альдостерону, вТ3 та вТ4 сприяють ураженню зрілих нейронів, астроцитів, гліальних та мієлінових

клітин. Що підтверджується прямими корелятивними зв'язками з вмістом нейроспецифічних маркерів NSE, S-100, GFAP та MBP.

Уперше визначено, що найбільш виражені зміни рівнів гормонів щитоподібної залози, зокрема підвищення вТ3 та вТ4 спостерігається у пацієнтів з несприятливим наслідком бактеріального М/МЕ ($p < 0,001$).

Уперше визначено підвищення вмісту в ЦСР маркеру MBP, що підтверджує наявність демієлінізуючого процесу, який виникає у всіх хворих, але виразніший у пацієнтів з М/МЕ. Підвищення вмісту MBP у ЦСР є одним з факторів ураження зрілих нейронів та гліальних клітин при бактеріальних та вірусних М/МЕ на що вказує прямий корелятивний зв'язок між вмістом у ЦСР нейроспецифічного маркеру MBP та NSE і GFAP .

Уперше визначено, що зниження концентрації BDNF у ЦСР хворих на М/МЕ сприяє розвитку уражень клітин ЦНС та підвищує тривалість вогнищевих неврологічних симптомів ($p < 0,05$).

Уперше обґрунтовані предиктори несприятливого наслідку бактеріального М/МЕ на що вказують рівні, у ЦСР хворих на М/МЕ, GFAP, лактату та кортизолу (вищі 12 нг/мл, 7 ммоль/л та 120 нмоль/л відповідно).

На підставі комплексного аналізу впливу гіпоксичних та метаболічних порушень, змін проникності ГЕБ на вміст нейроспецифічних маркерів у ЦСР хворих на бактеріальні та вірусні М/МЕ доповнено дані щодо патогенезу уражень зрілих нейронів, гліальних та мієлінових клітин.

Уточнено наукові дані щодо етіологічної структури і особливостей клінічного перебігу гострих бактеріальних та вірусних М/МЕ в м. Харкові та Харківській області та з'ясовано, що захворюваність на М/МЕ має спорадичний характер без чітко вираженої сезонності. У 64,52 % хворих спостерігається серозний та у 35,48 % – гнійний М/МЕ. Серед чинників вірусних М/МЕ переважають герпесвіруси (31,48 %) та ентеровіруси (16,86 %), при бактеріальних М/МЕ – *Str. pneumoniae* (21,25 %) та *N. meningitidis* (13,59 %).

Доповнено наукові дані щодо особливостей метаболічних порушень у тканинах ЦНС хворих на М/МЕ в залежності від етіології та наявності клінічних

симптомів порушення функції мозку. Визначено, що гострий період М/МЕ характеризується метаболічними розладами зі зміною рівнів КК, КФ, лактату, ЛДГ і ХЕ у ЦСР усіх хворих, але є більш вираженими в осіб з МЕ, особливо бактеріальної етіології..

Доповнено наукові дані щодо підвищення проникності ГЕБ у напрямку з крові до ЦСР при гострих М/МЕ різної етіології. Визначено, що в гострому періоді бактеріальних та герпесвірусних М/МЕ в ЦСР хворих підвищується вміст альбуміну, вТЗ, вТ4 та гіпофізарно-надниркових гормонів. Доведено, що найбільш виражені порушення функції ГЕБ відбуваються у хворих на МЕ.

Уточнені дані щодо впливу порушень функції ГЕБ на клінічні симптоми М/МЕ: визначена наявність корелятивного зв'язку між рівнем альбуміну та тривалістю загально мозкового синдрому ($r = 0,63$) та зворотнього зв'язку зі ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = - 0,78$) у хворих на бактеріальні М/МЕ; у осіб з герпесвірусними М/МЕ рівень альбуміну має прямий корелятивний зв'язок ($r = 0,61$) з тривалістю вогнищевих симптомів ураження ЦНС; у пацієнтів з бактеріальними М/МЕ визначено сильну зворотню кореляцію між рівнем альдостерону й ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = - 0,71$).

Практичне значення одержаних результатів. Практичній охороні здоров'я надано інформацію щодо етіологічної структури та особливостей клінічного перебігу гострих бактеріальних та вірусних М/МЕ.

Розроблено і впроваджено в практику алгоритм оцінки тяжкості гіпоксично-ішемічних порушень мозку у хворих на бактеріальні М/МЕ, що дозволяє прогнозувати несприятливий наслідок нейроінфекції (патент України на винахід № 115117 від 11.09.2017).

Розроблено і впроваджено в практику спосіб оцінки ураження клітин мозку у хворих на М/МЕ, що на підставі визначення NSE, білка S-100 та GFAP у ЦСР у пацієнтів на 1-ий та 10-12 дні госпіталізації, дозволяє оцінити тяжкість уражень клітин мозку та ефективність лікування (патент України на винахід № 115637 від 27.11.2017).

Отримані дані дозволяють рекомендувати використовувати рівні лактату, кортизолу та GFAP у ЦСР пацієнтів для прогнозу несприятливого наслідку М/МЕ. Уперше обґрунтовані предиктори несприятливого наслідку бактеріального М/МЕ на що вказують рівні, у ЦСР хворих на М/МЕ, GFAP, лактату та кортизолу (вищі 12 нг/мл, 7 ммоль/л та 120 нмоль/л відповідно).

Для оцінювання ступеня тяжкості бактеріальних М/МЕ запропоновано визначення вмісту вільного тироксину у цереброспінальній рідині і при його значенні < 48 пмоль/л діагностують середній ступінь тяжкості, при значенні \geq 48 пмоль/л – тяжкий ступінь гострого бактеріального М/МЕ (патент України на корисну модель № 123949 від 12.03.2018).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в лікувально-діагностичний процес у відділеннях КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», КЗ «Полтавська обласна клінічна лікарня», ОКЗ «Сумська обласна клінічна інфекційна лікарні імені З. Й. Красовицького», КЗ ДОР «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 імені проф. Є. Г. Попкової», КЗОЗ «Первомайська центральна районна лікарня», Хмельницька ЦРЛ, КЗОЗ БРР «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня», КЗОЗ «Ізюмська центральна міська лікарня».

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес у Сумському державному університеті, у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія», у Харківській медичній академії післядипломної освіти, у Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна, у Харківському національному медичному університеті.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автор здійснив інформаційно-патентний пошук, аналіз та узагальнення даних наукової літератури, постановку мети та завдань дослідження, клінічні спостереження за хворими, виконував забір біологічного матеріалу, організовував виконання лабораторних досліджень. Дисертантом особисто виконано статистичну обробку та аналіз отриманих

даних, узагальнено результати дослідження, написано всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, впроваджено результати наукових розробок у роботу медичних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень висвітлено та викладено у формі доповідей на 27-му Європейському конгресі клінічних мікробіологів та інфекціоністів (м. Відень, Австрія, 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мечніковські читання. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (м. Харків, 2016, 2018 рр.); конференціях молодих вчених ХНМУ «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2014, 2015, 2016, 2017 рр.); 7th, 8th, 9th International Scientific Intendisciplinary Conference for medical students and young doctors (м. Харків, 2014, 2015, 2016 рр.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи», присвяченій 210-й річниці ХНМУ та 85-річчю кафедри епідеміології (м. Харків, 2015 р.); міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я (м. Київ, Україна, 2015 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції та пленумі асоціації інфекціоністів Сумщини «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інфекціоніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2015, 2017 рр.); III міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 2015 р.); IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Тернопіль, 2015 р.); на 78-й загально університетській науковій конференції студентів та молодих вчених. (м. Львів, 2017 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 45 наукових робіт, у тому числі 22 статті в наукових спеціалізованих виданнях (з них 14 у фахових журналах, рекомендованих МОН України; 8 – у зарубіжних наукових журналах, 11 – включені до міжнародних наукометричних баз, рекомендованих МОН України), 2 інформаційні листи, 18 тез доповідей на наукових конференціях.

Отримано 2 патенти України на винахід, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 325 сторінках машинописного тексту, і включає вступ, огляд літератури, 6 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, додатків. Бібліографія складається 356 джерел (кирилицею – 46, латиницею – 310). Дисертація містить 65 таблиць та 31 рисунок.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ
ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З МЕНІНГІТАМИ ТА
МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТАМИ

1. 1. Діагностика гострих менінгітів та менінгоенцефалітів

Інфекції ЦНС становлять унікальну проблему для лікарів завдяки швидкому перебігу хвороби, високому відсотку летальності та ускладнень, які вони викликають, а також притаманним їм труднощам, пов'язаним з діагностикою та лікуванням. До таких інфекцій належать менінгіти та менінгоенцефаліти. Вони, як правило, характеризуються високою захворюваністю та смертністю [1].

У зіставленні з іншими інфекційними захворюваннями гострий менінгіт та енцефаліт зустрічається зрідка – у середньому 4-30 випадків / 100 000 населення і 3–7 випадків / 100 000 населення відповідно у розвинених країнах та Європі щороку, але смертність та економічні збитки є суттєвими [23, 24, 31]. Наприклад, у США щорічно реєструється більше 20 000 випадків енцефаліту в дорослих, на лікування яких витрачається близько 2 млрд. доларів [48].

Сучасна етіологічна структура та показники захворюваності на вірусні та бактеріальні М/МЕ змінилися порівняно з даними 20 сторіччя. Застосування вакцин та покращення громадського здоров'я сильно вплинули на епідеміологію менінгіту та енцефаліту протягом останніх 50 років. Наприклад, паротит був найпоширенішою причиною вірусного менінгіту, але зараз він є рідкісним. Також зменшилася кількість випадків М/МЕ, що викликані вірусом кору [49].

Епідеміологія гострих бактеріальних М/МЕ у всьому світі за останні десятиліття також змінилася в результаті введення кон'югованих вакцин проти

H. influenzae типу b, *N. meningitidis* серогрупи C і 7, 10 і 13-валентних пневмококових кон'югатних вакцин [50]. Це призвело до різкого скорочення захворюваності на бактеріальний менінгіт у дітей у Європі та світі [50, 51], і на цей час більшість пацієнтів є дорослими.

На сьогодні в розвинених країнах та Європі найчастіше гострі М/МЕ в імунокомпетентних дорослих спричиняються ентеровірусами, герпесвірусами, арбовірусами, що викликають 70–90 % усіх випадків інфекційних уражень ЦНС [50-52].

У Європейських країнах серед чинників гострих бактеріальних М/МЕ у дорослих найчастіше зустрічається *Streptococcus Pneumoniae* (53 %) та *Neisseria meningitidis* (27 %), *Haemophilus influenzae* (3 %) та *Listeria monocytogenes* (4 %) [53, 54]. Незважаючи на відносну рідкісність бактеріальних М/МЕ вони мають найтяжчий перебіг з летальністю до 50 % та розвитком тривалих резидуальних явищ у 39–70 % хворих [54, 55].

Клінічна картина гострих М/МЕ поліморфна, залежить від етіології, наявності супутніх захворювань та віку хворого [1-7, 56]. Однак практично всі попередні дослідження клінічної картини гострих М/МЕ свідчать, що найбільш типовими та частими симптомами гострих менінгітів у дорослих є головний біль, лихоманка, блювання, позитивні менінгеальні симптоми – найчастіше симптом ригідності м'язів потилиці та симптом Керніга, а також продуктивні і непродуктивні порушення вищої нервової діяльності [56-58].

Визначення у хворого клінічних симптомів, що характерні для М/МЕ, дозволяє лікареві лише припускати наявність нейроінфекції. «Золотим стандартом» діагностики М/МЕ у всьому світі є дослідження ЦСР [58, 59]. Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 487 від 17.08.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на запальні захворювання центральної нервової системи» клініко-біохімічний аналіз ЦСР має складатись з візуальної оцінки ЦСР, оцінки тиску ЦСР, оцінки цитозу, вмісту глюкози та білка, оцінки мазків, забарвлених за Грамом та Кеньоном, виконання бактеріологічних досліджень для визначення збудника.

Такі дослідження дозволяють лікареві визначити наявність та тип запального процесу у ЦНС чи оболонках мозку й отримати інформацію щодо етіології захворювання.

Тим часом клініко-біохімічний аналіз ЦСР має певні недоліки: у хворих на М/МЕ показники ЦСР можуть бути нормальними [60, 61], вони не дозволяють визначити тяжкість патологічних порушень у тканинах ЦНС та наявність ураження клітин мозку [61, 62].

Для діагностики уражень тканин мозку у всьому світі і в Україні рекомендується виконання інструментальних досліджень – магнітно-резонансної томографії (МРТ) та компютерної томографії (КТ).

На сьогодні МРТ є найбільш рекомендованим методом отримання зображень мозку під час діагностики М/МЕ, оскільки перевершує КТ при виявленні патологій оболонок мозку, змін субарахноїдального простору та тканин мозку [62-64]. Використання КТ мозку залишається актуальним для виявлення протипоказань до люмбальної пункції та ускладнень, які потребують оперативного нейрохірургічного втручання, таких як гідроцефалія, субдуральна емпієма та церебральний абсцес. Використання контрасту під час КТ-сканування також може допомогти у виявленні таких ускладнень: венозний тромбоз, інфаркт мозку та венрикуліт [63, 65].

Однак МРТ чи КТ має кілька суттєвих недоліків. Так, зміни на отриманих зображеннях можуть бути відсутніми, особливо у перші дні хвороби. Тому методи нейровізуалізації не виключають та не підтверджують наявність гострого М/МЕ [62-65], виконання методів нейровізуалізації викликає затримку початку лікування, що може сприяти погіршенню стану хворого [64, 65]. Проведення МРТ чи КТ не можливе у хворих з частою блювотою, у стані психомоторного збудження, із судомами, серцевосудинною чи легеневою недостатністю та іншими симптомами, що потребують проведення інтенсивної терапії [62-65].

Таким чином, незважаючи на деякі успіхи в діагностиці гострих М/МЕ, на сучасному етапі залишається відкритими багато невирішених проблем швидкої та ефективної діагностики гострих М/МЕ у дорослих.

1.2. Стан біохімічних показників цереброспінальної рідини у хворих з менінгітами та менінгоенцефалітами

Метаболізм головного мозку під час М/МЕ значно змінюється, хоча глибина та характер цих змін досліджені не повно, особливо в дорослих хворих.

Найбільш відомі метаболічні характеристики ураженого мозку – висока концентрація лактату та високе співвідношення лактату/пірувату у ЦСР. Співвідношення лактату/пірувату у ЦСР більш ніж 25 інтерпретується як результат високої гліколітичної активності, що свідчить про гіпоксію або мітохондріальну дисфункцію [66], хоча точний характер останнього не повністю зрозумілий.

Лактат виробляється та використовується клітинами усього тіла, в тому числі клітинами головного мозку. Розуміння ролі лактату, наприклад, як джерела енергії і як сигнальної молекули значно зросла за останні роки [67]. Лактат відіграє ключову роль в енергетичному метаболізмі головного мозку [67].

Концентрація лактату в ЦСР в нормальних умовах становить $\sim 0,2$ до 1 мкмоль/л, і вона приблизно подвоюється під час активації метаболізму мозку. Його рівень в нормальному мозку, що відпочиває, лінійно пов'язаний з піруватом [68] і його збільшення під час активації, ймовірно, відображає збільшення концентрації пірувату. Артеріальний рівень лактату плазми у стані спокою часто нижчий, ніж у мозку, і збільшується при фізичному навантаженні. Проте навіть при значних навантаженнях його вміст у ЦСР не накопичується вище 1 ммоль/л. Збільшення рівня лактату в мозку є ненормальним та його високий вміст у ЦСР (понад 3 ммоль/л), свідчить про запальний процес у мозку [69].

Підвищення рівня лактату в тканинах мозку розглядається як наслідок недостатньої доставки кисню, порушення окисного метаболізму або невідповідність між гліколітичними та окислювальними показниками [70]. Доведено, що він окислюється переважно нейронами та астроцитами [71]. У процесі гіпоксії/ішемії глікогенний лактат накопичується в тканинах головного

мозку [70]. Кілька досліджень повідомляють, що він підвищує вазодилатацію [72]. На сьогодні доведено підвищення рівня лактату у ЦСР під час гіпоксії головного мозку та його прогностичне значення при травматичних ураженнях головного мозку, інсультах та у новонароджених з гіпоксичними станами [73 - 79].

Перші публікації щодо застосування лактату як маркера бактеріального менінгіту з'являються у 1933 році [80]. Нормальний рівень лактату у крові становить < 2 ммоль/л, а концентрація лактату в ЦСР не впливає на його вміст у сироватці крові [81]. Крім того, цей аналіз займає усього кілька хвилин і є дешевим.

Два мета-аналізи, опубліковані у 2010 і 2011 роках, підкреслювали корисність визначення рівня лактату в ЦСР при діагностиці БМ у дорослих та дітей [80, 81]. Ці два дослідження довели діагностичну значущість лактату при диференціальній діагностиці між бактеріальними та вірусними менінгітами. Вони продемонстрували перевагу визначення рівня лактату в ЦСР при діагностиці БМ з чутливістю 96 % та специфічністю 93 % порівняно з класичними параметрами ЦСР (плеоцитоз, рівень глюкози та концентрація білка у ЦСР). Ці дані підтверджують доцільність визначення рівня лактату у ЦСР для діагностики БМ. Так, рівень лактату при БМ становить $> 3,8$ ммоль/л, а для вірусних менінгітів $< 3,8$ ммоль/л. Слід зазначити, що співвідношення рівнів лактату ЦСР/сироватка крові не мало діагностичної цінності [81, 82].

Визначено підвищення вмісту лактату до $7,36 \pm 2,36$ ммоль/л у ЦСР дітей з туберкульозним менінгітом, порівняно з нормальним віковим діапазоном – $1,65 \pm 0,63$ ммоль/л [83, 84].

Наявність високого рівня лактату в ЦСР не є унікальною для менінгітів. Показано, що у пацієнтів з церебральною малярією, печінковою енцефалопатією, травмами мозку, інсультами та епілепсією рівень лактату у ЦСР також достовірно вищий порівняно з хворими, що не мали ураження головного мозку [85, 86].

Під час інфекційного процесу в ЦНС накопичення лактату відбувається в

зв'язку з розвитком вторинної гіпоксії та ішемії тканин мозку. Високі рівні лактату змінюють кислотно-лужний баланс у тканинах мозку, що призводить до ацидозу, який спричиняє некроз клітин ЦНС [87]. Таким чином, рівень лактату у ЦСР є інформативним показником оцінки глибини гіпоксично-ішемічних порушень у тканинах ЦНС.

Утворення лактату відбувається за рахунок ферменту лактатдегідрогенази – ферменту, який бере участь в реакціях гліколізу та каталізує перетворення пірувату у лактат. Патологічні зміни рівнів лактату у ЦНС пов'язані, у тому числі, з порушеннями функції ЛДГ. Так, доведеним є значне підвищення рівнів ЛДГ, та креатинкінази у всіх випадках БМ, як у сироватці крові, так і в ЦСР порівняно з контролем. Активність ЛДГ та КК була вищою при гнійному менінгіті – $271,4 \pm 80,07$ Од/л, ніж при туберкульозному менінгіті – $199,71 \pm 74,16$ Од/л ($p < 0,005$), і вона була вищою в ЦСР, ніж у сироватці крові [88]. Попередні дослідження виявили залежність активності КК також від етіології та тяжкості ураження ЦНС. Так, рівень КК у ЦСР хворих на БМ становив $51,81 \pm 19,9$ Од/л, при туберкульозному менінгіті – $87,17 \pm 16,46$ Од/л ($p < 0,0001$). У хворих на БМ, що померли, рівень ЛДГ на першу добу госпіталізації дорівнював $325 \pm 141,4$ Од/л, рівень КК – $66,5 \pm 9,19$ Од/л. Одночасно у хворих, що вижили, рівень ЛДГ становив $192,9 \pm 65,52$ од/л, рівень КК дорівнював $49,54 \pm 20,2$ Од/л ($p < 0,0001$) [89]. Отримані результати свідчать про участь ЛДГ та КК у патогенезі інфекційного ураження мозку. На жаль, у дослідженнях брала участь невелика кількість хворих – не більше 27, та не було визначено взаємозв'язок змін активності рівнів ЛДГ та КК з іншими лабораторними показниками.

Креатинкіназа – фермент, який стимулює перетворення креатиніну на креатинфосфат і забезпечує енергією клітини головного мозку та м'язове скорочення. КК відіграє важливу роль в утворенні енергії, тому її активність відображає процеси катаболізму в нормальній тканині. На сьогодні найбільш дослідженим є діагностичне значення рівнів КК у сироватці крові при захворюваннях серця, за яких руйнуються клітини, – це інфаркт міокарда,

міокардит, міокардіодистрофія, токсичне ураження міокарда. Вважається, що аналіз сироватки крові на КК має найбільше значення для діагностики інфаркту міокарда, тому що рівень цього ферменту підвищується раніше за інших: уже через 2–4 год після інфаркту і досягає максимуму через 1-2 доби, потім нормалізується [90]. Підвищення рівня КК у ЦСР відбувається за рахунок проникнення ферменту з крові під час ураження м'язової тканини, а також унаслідок ураження тканин ЦНС при різноманітних нейродегенеративних та запальних процесах [89, 91]. Так, підвищення активності КК у ЦСР та сироватці крові реєстрували і у хворих на бактеріальні та туберкульозні менінгіти [91]. Також визначено, що у хворих на туберкульозний менінгіт використання рівня КК та ЛДГ у ЦСР відображає тяжкість уражень ЦНС, але не може бути використано як прогностичний маркер [89].

Холінестераза (ХЕ) – фермент класу гідролаз карбонових кислот, що каталізує реакцію гідролізу ацетилхоліну на холін і кислотні компоненти (оцтову, пропіонову або масляну кислоти). ХЕ локалізована у клітинах різних органів і тканин, у тому числі і в клітинах нервової системи [92, 93]. ХЕ виявлена в амілоїдних бляшках здорових пацієнтів похилого віку і у пацієнтів з хворобою Альцгеймера [92], а також у нейронах, які впливають на поведінку, емоційну пам'ять і когнітивні функції [93].

Зміна активності сироваткової ХЕ – важливий діагностичний показник, що відображає цілу низку патологічних станів, і може бути використаний як для їх діагностики, так і для моніторингу їх перебігу [92 - 95]. Рівень активності ХЕ відображає стан травної, серцево-судинної, сечовидільної, нервової, ендокринної та інших систем організму [93 - 95]. Передбачається, що ХЕ гідролізує ацетилхолін у нервово-м'язових сполуках і у такий спосіб захищає їх від надлишку ацетилхоліну [92, 93]. Ацетилхолін, своєю чергою, є одним з ключових факторів стресу, він посилює збудження нейронів [96].

Крім того, ХЕ здатна гідролізувати багато токсичних фосфорорганічних речовин. Визначено, що введення в кров тварини ХЕ сироватки крові або рекомбінантної ХЕ людини захищає її від смертельних доз фосфорорганічних

речовин на 100 % [97]. ХЕ порівнює проникність клітинних мембран та стінок судин. Існує велика ймовірність залучення ферменту у формування нейропептидів, оскільки в молекулі ХЕ локалізується не тільки естераза, а й активний центр пептидази [96-98]. Більшість виконаних досліджень фокусувалася на визначенні рівня ХЕ у сироватці крові. Так, доведено діагностичну значущість змін рівня сироваткової ХЕ у хворих на травматичне ураження головного мозку [99], інсульт [100], у щурів з лептоспірозом [101]. Доведено достовірне зниження рівня сироваткової ХЕ у хворих з травматичним ураженням головного мозку, особливо у тих пацієнтів, які не вижили [96].

Досліджень рівнів ХЕ у ЦСР під час захворювань ЦНС незначна кількість. На даний час найкраще досліджено значущість ХЕ у ЦСР пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Так, доведено зниження ($p = 0,049$) вмісту ХЕ у ЦСР хворих зі значним когнітивним дефіцитом порівняно зі здоровими особами [102]. Проте доведено, що у процесі хвороби Альцгеймера зниження рівня ХЕ відбувається за рахунок хронічної втрати холінергічних нейронів [102]. Таким чином, отримані у хворих на хронічні ураження ЦНС дані не можуть бути використані у діагностиці чи інтерпретації патогенезу гострих уражень ЦНС. На сучасному етапі практично відсутні дані щодо рівня активності ХЕ в ЦСР у хворих на М/МЕ.

Кислі фосфатази (КФ) є внутрішньоклітинними ферментами, які гідролізують широкий спектр малих органічних молекул із фосфатними групами в кислих умовах. Наявність КФ уперше було описано в людських еритроцитах, і до цього часу в тканинах людини було зареєстровано щонайменше п'ять різних КФ, доведено наявність цих ферментів практично у всіх типах клітин людини та ссавців [103].

Значний прорив у дослідженні діагностичного значення цієї групи ферментів відбувся у 1930-х роках, коли у 1936 році було доведено наявність підвищення рівня простатичної фосфатази у хворих на рак простати [104]. Визначено, що підвищення рівня КФ відбувається не лише при злоякісних новоутвореннях, а й за таких захворювань, як діабет та нейродегенеративні або

запальні процеси [105, 106]. КФ у великій кількості знаходиться також у клітинах нервової системи. Тому під час запальних захворювань нервової системи очікуваними є зміни рівнів ферментів як за рахунок ураження клітин ЦНС, так і за рахунок порушення функції ГЕБ. Діагностичне значення змін ферментативної активності під час М/МЕ доведено різними дослідниками [89, 107].

Проте дослідження змін рівнів КФ у хворих на гострі М/МЕ практично відсутні. Зважаючи на все вищесказане, можна припустити, що КФ має потенційну значущість у діагностиці М/МЕ.

1.3. Сучасні дані щодо порушень функції гематоенцефалічного бар'єру у хворих з ураженнями центральної нервової системи

Патогенез ураження мозкових оболонок і тканин ЦНС під час гострого М/МЕ є мультифакторним та залежить від етіології захворювання, віку хворого, наявності хронічних захворювань та імунодефіциту [1, 12, 16, 28, 108, 109]. Розвиток М/МЕ супроводжується небезпечними для життя патофізіологічними реакціями, такими як набряк головного мозку, порушеннями функції ГЕБ та розвитком ішемічного і метаболічного ураження головного мозку [28-32, 109-112]. Порушення бар'єрної функції ГЕБ супроводжується проникненням до тканин ЦНС різноманітних речовин, які змінюють метаболізм та можуть мати токсичний вплив на клітини ЦНС [32-34, 113, 114], що в сукупності з дією токсинів мікроорганізму посилюють ураження ЦНС. Більшість авторів вважають, що переважно тяжкий перебіг з високою летальністю пов'язаний також з особливостями фізіології та морфологічної структури тканин ЦНС. ГЕБ є бар'єром для великої кількості речовин, що у нормі наявні в крові та інших тканинах, який забезпечує захист клітин мозку від токсинів, гормонів, продуктів метаболізму, що можуть викликати грубі порушення функції ЦНС у разі проникнення крізь ГЕБ [34-44, 115, 116].

Згідно з сучасними уявленнями, незважаючи на наявність значних бар'єрів між кров'ю та лікворною системою, ЦСР може вважатися

ультрафільтратом крові [33, 35]. У нормі 80 % протеїнів ЦСР проникають з плазми крові і тільки 20 % синтезуються в тканинах ЦНС [33, 36, 37]. Патологічні стани різко змінюють це співвідношення. У ЦСР можуть проникати всі речовини та клітини з плазми крові, ГЕБ визначає лише їх кількісний рівень [32, 33]. Під час патологічних станів функція ГЕБ значно порушується, що, як правило, призводить до значного підвищення його проникності. Через підвищення проникності ГЕБ з крові до тканин ЦНС потрапляють лейкоцити, гормони, токсини, біологічно активні речовини та електроліти, що призводить до змін гомеостазу та патологічного процесу в тканинах ЦНС [41-43].

Ураховуючи, що мозкові бар'єри можуть відігравати критичну роль у широкому спектрі неврологічних розладів, обґрунтованою є зацікавленість у вивченні їхньої функції та цілісності [115]. Протягом останніх 10-15 років висунуто гіпотезу, що порушення функції ГЕБ можуть бути пов'язані з широким спектром неврологічних розладів [116] таких як деменція [117], хвороба Альцгеймера [118], розсіяний склероз [119, 120], інсульт [121, 122], діабет [123, 124] і травми головного та спинного мозку [125].

Велика кількість збудників М/МЕ здатні колонізувати шкіру та різні слизові поверхні здорових людей. У певних випадках ці мікроорганізми ініціюють місцеве запалення, що може призвести до системного поширення. Для деяких бактерій визначено зв'язок між бактеріємією високого рівня та розвитком менінгіту [126]. Це означає, що виживання в крові є важливою рисою вірулентності мікроорганізмів, які є нейротропними. Розвиток менінгіту є причиною ураження та підвищення проникності ГЕБ, міграції та інфільтрації лейкоцитами тканин мозку. Подальше пошкодження тканини ЦНС відбувається внаслідок апоптотичного ушкодження нейронів, ішемії мозку, набряку, гідроцефалії та підвищеного внутрішньочерепного тиску [126]. Ці реакції обумовлені як безпосереднім впливом мікроорганізма на клітини ЦНС, так і запальними реакціями макроорганізма. Зокрема, надмірна запальна реакція нейтрофілів була пов'язана з підвищеним ураженням тканин ЦНС [127].

Уражені запаленням клітини, зокрема мікроглія, астроцити, мікросудинні

ендотеліальні клітини та лейкоцити крові, посилюють каскад прозапальних цитокінів та цитотоксичних агентів, які викликають пошкодження тканин у кіркових та підкіркових структурах [128]. На експериментальних моделях доведено, що інгібування міграції нейтрофілів до тканин мозку, покращує клінічний результат менінгіту за рахунок зменшення втрати нейронів [129].

Циркуючі лейкоцити, насамперед нейтрофіли, активуються ІЛ-8 і проходять між ендотеліальними клітинами, які потрапляють у такий спосіб у субарахноїдальний простір. Паралельно білки (переважно альбумін), імуноглобуліни та фактори комплементу проникають у ЦСР через ушкоджений ГЕБ. Запалення супроводжується підвищенням рівнів цитокінів TNF- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, що триває протягом тривалого часу й може бути виявлено у більшості пацієнтів у гострому періоді хвороби [38]. Це пояснює можливість використання дексаметазону під час лікування менінгітів, для захисту мозку від виражених запальних реакцій, що дозволяє зменшити летальність та підвищити ефективність лікування.

Порушення бар'єрної функції ГЕБ супроводжується проникненням до тканин ЦНС різноманітних речовин, що змінюють метаболізм та можуть мати токсичний вплив на клітини ЦНС [32-34, 113, 114]. На сьогодні найбільш поширеним методом оцінки бар'єрної функції ГЕБ у напрямку кров→ЦСР є визначення рівня альбуміну у ЦСР. Сироватковий альбумін – це білок з високою молекулярною масою $\sim 66,4$ кДа, який належить до макромолекул. У нормі проникність сироваткового альбуміну до ЦСР порівнюється ГЕБ, і рівні його у ЦСР становлять 70-350 мг/л, що у сотні разів нижче, ніж у крові – 40-47 г/л [34]. Зважаючи на його високу концентрацію в плазмі крові та його високу молекулярну масу, доведено, що кількість альбуміну у ЦСР підвищується виключно після підвищення проникності ГЕБ під впливом патологічного процесу [35].

Альбумін має антиоксидантні властивості, зокрема, розщеплює вільні радикали, а шість метіонінових залишків можуть окислюватися [36-38]. Крім окиснення, він приймає участь у реакціях нітрування та нітрозилування [34, 39],

а S-нітрозильований альбумін людини може слугувати транспортним механізмом для оксиду азоту [40]. Окрім участі у метаболічних процесах, альбумін є транспортним протеїном для великої кількості гормонів, біологічно активних речовин та метаболітів, що можуть впливати на метаболізм та мати токсичні властивості для клітин ЦНС [41]. Підвищення його рівня в тканинах ЦНС сприяє підвищенню онкотичного тиску, затримці води та розвитку набряку тканин і клітин мозку [35]. У деяких дослідженнях були отримані результати, які свідчать про те, що альбумін може сприяти ураженню ЦНС. Наприклад, ін'єкція альбуміну в одну півкулю призвела до більшого об'єму ураження порівняно з ін'єкцією соляного розчину в іншу півкулю у щурів [41]. Доведено несприятливу дію альбуміну у хворих на хронічні нейродегенеративні захворювання [42]. Наведені дані свідчать про те, що під час М/МЕ, альбумін є не лише зручним показником для оцінювання проникності ГЕБ, але й здатний впливати на перебіг захворювання.

Не зважаючи на очевидне значення функціональних порушень ГЕБ під час розвитку гострих М/МЕ, на сьогодні обмаль даних щодо діагностичної та прогностичної ролі альбуміну у ЦСР – одного з ключових маркерів порушення проникності ГЕБ у напрямку з крові до ЦСР. У зв'язку з цим дуже важливим є визначення порушень функції ГЕБ, діагностичного та прогностичного значення стану ГЕБ у хворих на М/МЕ.

1.4. Вплив тиреоїдних гормонів на центральну нервову систему

Відомо, що при М/МЕ вміст у ЦСР різних речовин, у тому числі тих, що мають токсичний вплив на клітини ЦНС, збільшується внаслідок пошкодження функцій та збільшення проникності ГЕБ [30, 126-129].

Доведено, що гормони щитоподібної залози є важливими регуляторами розвитку мозку, і вплив цих гормонів на розвиток плоду може спричинити тяжкі пошкодження мозку [130, 131].

Протягом першого триместру вагітності гормони щитоподібної залози потрапляють до плоду з організму матері, проте вже з другого триместру вагітності розпочинається самостійне вироблення тиреоїдних гормонів [131].

Основним активним тиреоїдним гормоном є трийодтиронін (Т3), який у мозку є основним джерелом тироксину (Т4), що утворюється шляхом діїодинування під впливом ферментів діїодиназ. Концентрації Т3 у мозку є результатом перенесення з крові через ГЕБ, але механізм цього процесу погано вивчений [132]. У дорослих тварин діїодинази наявні в нейронах у всьому мозку та гліальних клітинах [133].

Гормони щитоподібної залози беруть участь у регуляції міграції клітин та утворенні кіркового шару мозку, а також диференціюванні нейрональних і гліальних клітин. Таким чином, дефіцит тиреоїдних гормонів під час розвитку плоду призводить до порушення формування кіркового шару мозку та нейрональних зав'язків [134]. Тиреоїдні гормони також порівнюють диференціювання не тільки нейронів та олігодендроцитів, але також астроцитів та мікроглії. Відсутність належної диференціації олігодендроцитів є причиною дефіциту мієлінування [130, 131].

Відсутність трийодтироніну протягом постнатального періоду у щурів у момент настання мієлінування затримує експресію багатьох генів олігодендроцитів, зокрема генів, які кодують білки мієліну, такі як основний білок мієліну, протеоліпідний білок, і асоційований з мієліном глікопротеїн. Як наслідок кількість мієлінізованих аксонів у щурів знижується [135].

З огляду на те, що гормони щитоподібної залози є важливим компонентом регуляції метаболізму та функціонування всіх клітин людини, включаючи клітини мозку, визначення гормонів щитоподібної залози в ЦСР може мати важливе діагностичне значення.

Попередні дослідження довели, що розлади функції щитоподібної залози спостерігаються у 44 % хворих, які перебувають на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії [136]. Показано, що тяжкість нейроендокринних змін більш виражена у пацієнтів відділень інтенсивної терапії з летальним наслідком

захворювання [136]. Коли рівень тироксину (Т4) знижується до < 4 мкг/дл, ризик смерті збільшується до $\sim 50\%$, а при зниженні Т4 до < 2 мкг/дл смертність зростає до $\sim 80\%$ [137, 138]. Дослідження рівнів тиреоїдних гормонів крові дітей з М/МЕ довели, що гормони Т3 і Т4 у сироватці крові більш суттєво знижуються при тяжких інфекційних ураженнях ЦНС, ніж при легких [136].

Попередні дослідження довели наявність значного впливу гормонів щитоподібної залози на інтенсивність тканинного дихання і на виробництво енергії в клітинах нервової тканини [139-141]. Високий рівень гормонів щитоподібної залози прискорює обмін речовин і підвищує потребу кисню в клітинах головного мозку. В умовах гіпоксії, характерної для М/МЕ, цей ефект має негативний вплив, посилюючи ішемічні зміни в тканинах ЦНС. З іншого боку, доведено, що розподіл Na^+ і K^+ всередині клітини і в позаклітинному просторі корелює з рівнем гормонів щитоподібної залози [132, 139, 140]. Підвищення рівня Т4 або Т3 супроводжується збільшенням рівня Na^+ у клітині та вивільненням іонів K^+ з клітини. Така зміна розподілу Na^+ і K^+ призводить до зменшення порога збудливості нервових клітин і є однією з причин підвищення загальної збудливості тканин мозку при гіпертиреозі [141].

На даний час діагностична та прогностична роль гормонів щитоподібної залози підтверджена при різних захворюваннях ЦНС, наприклад: туберкульозний менінгіт, субарахноїдальний крововилив, печінкова енцефалопатія, інфекції ЦНС у дітей, деменція [142, 143].

Незважаючи на великий інтерес до значення тиреоїдних гормонів під час М/МЕ, на сучасному етапі недостатньо повідомлень про зміну гормонів щитоподібної залози в ЦСР пацієнтів з М/МЕ.

1.5. Сучасні дані щодо впливу гіпофізарно-надниркових гормонів на центральну нервову систему

Під впливом гіпофізарного адренкортикотропного гормону (АКТГ) наднирники виробляють гормони з різними фізіологічними функціями:

глюкокортикоїди, мінералокортикоїди та андрогени. Хоча всі ці гормони мають багато дуже специфічних фізіологічних функцій: контроль гомеостазу електролітів, реакція на стрес, метаболізм, контроль судинного тонуусу й статевого розвитку, вони також сильно пов'язані з модуляцією різних клітин імунної системи [144].

Кортизол був першим наднирковим гормоном, що описаний як імунний регулятор, зокрема як імунодепресант [145]. Фізіологічно кортизол відіграє центральну роль в обміні речовин, реакціях на стрес і контролі над серцево-судинною системою [146]. Секреція цього гормону в основному регулюється розробленим зворотним зв'язком, що включає гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь для підтримання рівноваги гомеостазу [147].

Кортизол є основним глюкокортикоїдом у людей, який порівнює реакцію стресу організму на всі види фізичного та психологічного подразнення. Збільшення секреції кортизолу відбувається дуже швидко, протягом декількох хвилин за умови гострого стресу, і може залишатися на високих рівнях протягом тривалого періоду, іноді днів, місяців і навіть років [148].

Нижче наведено механізми, що сприяють зміні рівня кортизолу при М/МЕ. Гострі М/МЕ супроводжуються розвитком системного запалення, інтенсивною реакцією на стрес і порушенням функції ГЕБ. У нормальних умовах баланс між кортизолом мозку та рівнями кортизолу в крові порівнюється бар'єрною функцією ГЕБ [149]. Однак порушення цього механізму шляхом запалення з погіршенням здатності клітин мозку метаболізувати молекули стеролу може призвести до стійкого підвищення рівня кортизолу у мозку [150]. Існує *de novo* синтез кортизолу в мозку, який каталізується ферментом 11β - гідроксистероїддегідрогеназою типу 1 [151].

Під час інфекційних уражень мозкових оболонок та мозку рівень кортизол-зв'язуючого глобуліну знижується приблизно на 50 %, що викликає збільшення кількості біологічно активного вільного кортизолу. Підвищений рівень вільного кортизолу в крові спричиняє підвищення рівня кортизолу в ЦСР, за рахунок пошкодження ГЕБ [152].

Збільшення рівня кортизолу в ЦСР також спостерігалось при розсіяному склерозі, хворобі Альцгеймера, депресії та посттравматичному стресовому розладі [153, 154].

Визначено, що концентрація кортизолу в ЦСР значно підвищена у пацієнтів з БМ порівняно з концентрацією як пацієнтів з вірусним менінгітом, так і з показниками здорових людей групи порівняння [150]. Також повідомлялось, що середній вміст кортизолу у ЦСР був значно підвищений при БМ (133 нмоль / л) порівняно з вірусними менінгітами (17 нмоль / л) та контролем (10 нмоль/л) [150]. Одночасно вміст кортизолу у ЦСР також підвищений при вірусному менінгіті проти групи порівняння [153].

Показано, що після лікування антибіотиками при БМ спостерігалось значне зниження рівня кортизолу разом з покращенням стану пацієнтів [150, 154, 156].

Альдостерон – це стероїдний гормон, який утворюється в корі надниркової залози. Вироблення й секреція цього гормону є відповіддю на зміни перфузії крові, які відчують основні клітини в юкстагломерулярному апараті. Тільки-но альдостерон виробляється та виділяється, епітеліальні клітини з каналців нирок збільшують реабсорбцію іонів натрію й секрецію іонів калію та водню і так підтримують баланс цих іонів, а також завдяки осмотичному градієнту порівнюють розподіл води між клітинами й у позаклітинному просторі. [157]. Основною метою цих процесів є підтримання артеріального тиску в організмі в нормальному діапазоні за допомогою збереження водного та електролітного гомеостазу. Тому альдостерон також відомий як мінералокортикоїд [157].

На моделі щурів виявлено, що альдостерон може бути синтезований *in vivo* у мозку щурів. Ці дослідження доказали можливість того, що альдостерон, синтезований локально в мозку, може мати функцію регуляції водно-сольового гомеостазу локально у тканинах мозку [158].

Ефекти альдостерону не обмежуються регуляцією водно-електролітного балансу, оскільки він може також впливати на клітини імунної системи.

Альдостерон асоціюється з прозапальними такими імунними ефектами: вивільнення прозапальних цитокінів, початок окислювального стресу та стимулювання фіброзу [159, 160]. Виявлено надзвичайно слабе проникнення альдостерону з крові до тканини мозку через ГЕБ [161]. Доведено, *in vitro*, що альдостерон активно зв'язується з клітинами-мішенями в гомогенатах тканини головного мозку [162]. Тимчасом як клітини мозку здатні виробляти невеликі кількості альдостерону, тим самим компенсуючи його обмежене проникнення через ГЕБ [163].

Незважаючи на велике значення гіпофізарно-надниркових гормонів, на сучасному етапі недостатньо даних щодо їх діагностичного та прогностичного значення в дорослих хворих на М/МЕ.

1.6. Діагностичне значення нейроспецифічних маркерів у цереброспінальній рідині хворих з ураженнями центральної нервової системи

Методи нейровізуалізації й електрофізіологічного обстеження є традиційними для діагностики станів, пов'язаних з пошкодженням тканин мозку. Попри високу інформативність ці методи мають недоліки: високу вартість, неможливість застосовувати у пацієнтів у тяжкому стані, відсутність відповідного устаткування, труднощі в оцінюванні виявлених змін тощо. Тому останнім часом все більше уваги привертає лабораторна діагностика, що включає визначення нейроспецифічних маркерів (НСМ) – біологічно активних молекул, специфічних для нервових тканин. Упродовж останніх років охарактеризовано більш 60 різних НСМ мозку [44, 45].

Їх можна класифікувати за локалізаційно-структурним принципом (нейрональні, гліальні; мембраноасоційовані, цитоплазматичні, мієлінові тощо), функціональною роллю, також виокремлюють підгрупи НСМ, що визначено у тканинах ЦНС у нормі і при патологічних станах. Ці маркери особливо важливі в мозку ссавців з огляду на його неперевершену клітинну різноманітність. Проте,

незважаючи на велику кількість досліджень, біологічні функції та діагностичне значення нейроспецифічних маркерів залишаються не повністю зрозумілими [164].

Попередні дослідники довели, що визначення рівня НСМ сприяє ранній діагностиці, тому що значущі зміни їх концентрації часто відбуваються раніше, ніж ті пошкодження, які можна виявити методами інструментального обстеження. Крім того, доведено можливість оцінювання тяжкості ураження ЦНС та прогнозу перебігу захворювання, здійснення моніторингу лікування хворого на різні захворювання нервової системи, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона, травми головного мозку, гіпоксичні стани в новонароджених, інсульти [45, 46, 164, 165]

На сучасному етапі роботи з вивчення діагностики та патогенезу гострих М/МЕ у дорослих все ще не дозволяють визначити ранні діагностичні та прогностичні критерії ураження тканин ЦНС. На сьогодні актуальним напрямком у вивченні патогенезу та діагностики патологічних станів ЦНС є вивчення рівнів різних НСМ у ЦСР та крові пацієнтів [165-169].

Маркери патології ЦНС набувають все більшого значення та досліджуються при гострих та хронічних захворюваннях [170, 171]. Інфекція ЦНС, травма, гіпоксія, запалення або дегенерація спричиняють пошкодження клітин та вивільнення нейроспецифічних молекул у позаклітинний простір та ЦСР, а при підвищеній проникності ГЕБ – у кров. Після проникнення до ЦСР та через уражений ГЕБ у кровоплин ці продукти стають доступними для вимірювання показниками ураження клітин головного мозку. Ступінь збільшення концентрацій НСМ відображає тяжкість ураження ЦНС; специфіка змін рівнів різних НСМ дозволяє визначити тип ушкоджених клітин і, можливо, місце пошкодження [165, 172, 173].

Ідеальні біомаркери повинні демонструвати високу чутливість та специфічність. Їх вивільнення має бути пов'язане з незворотним пошкодженням головного мозку має відображати часовий профіль цього пошкодження. Вони повинні швидко з'являтися в ЦСР або сироватці крові, демонструвати обмежену

мінливість залежно від віку та статі, аналізи для їх визначення мають бути швидкими та доступними [174]. Проте завдання знайти такі ідеальні біомаркери для мозку викликає багато проблем. Мозок є надзвичайно складним та неоднорідним органом з багатьма типами клітин, а захворювання мозку залежить як від форми, так і від тяжкості. Розмір і кількість біомаркерів, що проникають у кровоплин, обмежуються ГЕБ, і тому значення сироватки завжди залежить від ступеня порушення ГЕБ, що обмежує можливість інтерпретації показників крові [174-177]. Тому ЦСР краще, ніж сироватка крові відображає ураження клітин мозку.

Попередні дослідження нейроспецифічних маркерів при різних патологіях ЦНС виявили значні зв'язки між пошкодженням мозку та підвищеними концентраціями нейроспецифічних маркерів NSE, S-100, GFAP у ЦСР людей та тварин [178].

Дослідження хворих на субарахноїдальний крововилив, деменцію, хворобу Альцгеймера, інсульт, зупинку серця та інші патології показали, що біомаркери пошкодження ЦНС мають як діагностичне, так і прогностичне значення [179].

Роль нейроспецифічних маркерів під час інфекцій ЦНС мало вивчена. Проте визначено 5 основних маркерів, що мають найбільший діагностичний потенціал, а саме: NSE, S-100, GFAP, MBP та BDNF.

Нейрон-специфічна енолаза (NSE) є ферментом, наявним у цитоплазмі зрілих нейронів, який каталізує перетворення 2-фосфо-D-гліцерату у фосфоенолпіруват у гліколітичному шляху. NSE є стійким клітинно-специфічним ізоферментом гліколітичної ензими енолази, димерного білка, що складається з α , γ та β -суб'єктів. Найбільша концентрація NSE спостерігається в зрілих нейронах і нейроендокринних клітинах [180]. У мозку NSE концентрується виключно в цитоплазмі зрілих нейронів. NSE також виявлено в еритроцитах, печінці, гладеньких м'язах та лімфоцитах, однак у позамозкових тканинах NSE завжди має низьку концентрацію (< 10 нг/мл) [180].

NSE демонструє ферментативну активність і є перспективним маркером

загальної нейрональної функції. При пошкодженні нейронних мембран NSE легко дифундує в позаклітинний простір та ЦСР [181]. Вона виявлена в цитоплазмі нейронів і нейроендокринних клітин. NSE також зустрічається в еритроцитах та тромбоцитах. Молекулярна маса NSE становить 78 кДа, а період його напіввиведення становить 24 години. Нормальна концентрація NSE в сироватці крові дорівнює від 2 до 20 мг/л; значення понад 30 мг/л патологічні, а концентрація, вища за 115 мг/л, є критерієм прогнозу несприятливого наслідку травм головного мозку [182, 183].

Цей маркер може бути використаний для прогнозування неврологічних розладів після зупинки серця та у пацієнтів з ішемічним інсультом [184]. Підвищені концентрації NSE в ЦСР та сироватці крові були виявлені при багатьох церебральних патологіях, включаючи енцефаліт, інфаркт мозку, хворобу Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, спондиліоз, полірадикулонеурит та при дрібноклітинному раку легень [185]. Визначено, що високі рівні NSE, білка S-100, NSE та GFAP у пацієнтів з летальним наслідком хвороб з ураженням ЦНС відображають некротичні ураження нейронів [186 - 190]. Дослідження вмісту NSE у сироватці крові дайверів показало, що підвищення рівня NSE під час занурення у воду більш за 15,9 мкг/л передбачало розвиток декомпресійної хвороби з неврологічними проявами зі специфічністю 100 % [191].

Гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP) – мономерний ниткоподібний білок, виявлений в астрогліальному скелеті [192]. Це специфічний маркер пошкодження гліальних клітин мозку й потенційно корисний для прогнозування клінічних результатів [192].

Показано, що рівні сироваткового GFAP підвищуються як у пацієнтів з вогнищевими, так і з дифузними ураженнями головного мозку [193].

GFAP є одним з провідних маркерів астроцитів – найважливішого представника макроглії в ЦНС ссавців. Як маркер астроцитів він широко застосовується з діагностичною метою і в експериментальних роботах при дослідженні функцій нервової системи в нормі і патології [193-200]. Постійно

зростаюча кількість робіт, присвячених астроцитам, пов'язана з різноманіттям функцій, що, як встановлено за останні два десятиліття, виконують ці клітини. Однією з ключових і найбільш досліджуваних функцій астроцитів є їх участь в організації та регуляції проникності бар'єрної системи мозку (гематоенцефалічного і ліквороенцефалічного бар'єрів) [196]. Відомо, що саме накопичення GFAP пов'язане з забезпеченням астроцитами бар'єрних функцій [200]. Доведено, що підвищення вмісту GFAP у ЦСР свідчить про загибель гліальних клітин і порушення функції ГЕБ [199]. Ураження астроглії і порушення функції ГЕБ сприяє розвитку дисфункції ЦНС, знижує компенсаторні можливості клітин ЦНС за рахунок проникнення токсичних для мозку молекул з крові [201-203].

Клінічні дані свідчать, що GFAP надає важливу інформацію для прогнозування перебігу травми головного мозку, а також для диференціальної діагностики та прогнозування перебігу різних видів інсульту [204-209]. Найновіші дані показали, що при субарахноїдальних крововиливах рівень GFAP можна використовувати для прогнозу несприятливого перебігу з чутливістю 0,8 та специфічністю 0,97 [209]. Показаний прямий зв'язок між рівнями нейрональних та гліальних маркерів та вираженістю уражень мозку згідно з даними МРТ при травмах [210, 211].

Білок S-100 має молекулярну масу 21 кДа. Він належить до кальцієвих опосередкованих білків у сім'ї білків S-100, який складається з 24 членів, що мають подібні структури та функції [212, 213]. Білок S-100 присутній у багатьох типах клітин і тканин [222-215]. Високі концентрації білка S-100 виявлені в астрогліальних та клітинах Шванна, а також в адипоцитах, хондроцитах та меланоцитах [213-215]. Він має внутрішньоклітинні та позаклітинні мішені, а також має аутокринний та паракринний ефект на клітини глії та нейрони [217]. Хоча точні функції білка S-100 досі ще не повністю зрозумілі, він може бути залучений до росту нейронів і глії, проліферації та активації нервових клітин [217].

Збільшення концентрації S-100 в сироватці крові та ЦСР спостерігалось

після інфаркту мозку, травми та токсичних уражень мозку [217]. Найвищий рівень білка S-100 у сироватці крові спостерігався відразу після травми мозку [218], а потім нормалізувався протягом 24 годин, навіть у пацієнтів з тяжкими ураженнями ЦНС [219]. Підвищена концентрація білка S-100 була виявлена на шостий день після травми голови, що, ймовірно, було результатом вторинного ураження ЦНС за рахунок метаболічних розладів [219]. Підвищена концентрація білка S-100 також була продемонстрована у посттравматичній тваринній моделі [219]. Результати досліджень на тваринах показали, що рівні білка S-100 співвідносяться зі ступенем шоку: при помірному шоку вони були нижчими, ніж при тяжкому [220]. Концентрація білка S-100 збільшується одразу після переломів кісток, а також після локальної ішемії та реперфузії печінки, кишковика та нирок [220]. У кроликів з переломом стегна та відсутністю неврологічних ушкоджень концентрація протеїну S-100 збільшувалася через кілька хвилин після травми кістки, що свідчить про те, що білок S-100 виділяється з не нейрональних джерел [218, 219].

Підвищені рівні білка S-100 було визначено у баскетболістів та хокеїстів після змагань, а також у бігунів, боксерів, плавців та футбольних гравців [221]. В останньому випадку, однак, виявлено кореляцією між збільшенням концентрації білка S-100 та частотою пошкодження голови [221]. Інтенсивні фізичні вправи можуть помітно збільшити концентрацію S-100 в сироватці крові. Було показано, що після гострого м'язового ураження білок S-100, локалізований у зрілих м'язових міофібрилах, виділяється з пошкоджених м'язових тканин і може проникати в кровоплин [222]. Іншою можливою причиною підвищення рівня S-100 у крові є катехоламінозалежна активація адипоцитів [223]. Підвищений рівень білка S-100 у крові також спостерігався у пацієнтів із меланою та зі септичною енцефалопатією [224].

Можливість того, що білок S-100 може бути вивільнений з клітин екстрацеребральної локалізації, обмежує його корисність як маркеру пошкодження мозку, але все ще потребує подальшого дослідження [225]. Білок S-100 є дуже корисним інструментом через його короткий (25 хвилин) період

напіввиведення [215, 217], а також той факт, що його концентрація в сироватці не залежить від віку чи статі. Крім того, концентрація в сироватці крові не змінюється передозуванням алкоголю, помірною нирковою дисфункцією або гемолізом [215, 217].

Ураження головного мозку обумовлює вивільнення білка S-100 в ЦСР та до крові через уражений ГЕБ [225]. Потім S-100 метаболізується нирками і виводиться із сечею. Концентрації зазвичай нормалізуються протягом 24 годин після гострої травми. Таким чином, стійке збільшення вмісту S-100 може відображати тривале або вторинне пошкодження клітин мозку [226, 227]. При підвищених концентраціях S-100 може мати нейротоксичний ефект, індукуючи апоптоз, викликаючи вивільнення прозапальних цитокінів, а також оксиду азоту з астрогліальних клітин і сприяючи окислювальному стресу [228]. Тому підвищена концентрація не тільки відбиває пошкодження тканини, але також може посилити його [228]. Цей білок легко визначають кількісно в різних біологічних рідинах, включаючи ЦСР, кров і сечу.

Підвищення рівня S-100 відбувається і у процесі інфекційного ураження ЦНС. За рахунок запальної реакції, виникає деструкція клітин та порушень ГЕБ з вивільненням S-100. Коли інфекційний процес та пошкодження тканин ЦНС припиняється концентрації S-100 повертаються до вихідного рівня [229].

Попередні дослідження довели, що білок S-100 значно підвищений при менінгіті, деменції та інфаркті мозку, причому найбільша концентрація була пов'язана з деменцією. Довгострокове збільшення S-100 означає постійну травму або запальну активацію гліальних клітин [230]. Дослідження вмісту білка S-100 у крові хворих на бактеріальні та вірусні менінгіти й енцефаліти показало, що найвищі рівні білка S-100 у сироватці крові виявлено у пацієнтів з вірусними енцефалітами. У хворих на бактеріальний менінгіт рівень S-100 у крові був вищим, ніж при вірусному менінгіті [230]. Узагалі інфекції ЦНС були переважним джерелом підвищеного S-100 [230].

Аналіз попередніх досліджень біомаркерів NSE, NFL, GFAP, S-100 під час енцефаліту у ЦСР дорослих підтверджує, що нейроспецифічні маркери, різні

прозапальні цитокіни та розчинний Fas (апоптотичний маркер) мають діагностичне значення при герпетичному енцефаліті [231].

Нейротрофічний фактор мозку (BDNF) відіграє найважливішу роль у рості й виживанні нейронів, слугує модулятором нейротрансмітерів і сприяє нейрональній пластичності. BDNF стимулює й порівнює ріст нових нейронів з нервових стовбурових клітин (тобто нейрогенез), а білкові й матричні рибонуклеїнові кислоти (мРНК) BDNF виявляють у більшості ділянок головного та спинного мозку [232].

BDNF є членом сімейства нейротрофінів – факторів росту. Разом із фактором росту нервів (NGF); нейротрофінами-3 (NT-3), NT4/5 та NT-6 BDNF синтезується в ендоплазматичному ретикулумі як білок-попередник 32-35 кДа (pro BDNF), що проходить через апарат Гольджі та мережу Транс-Гольджі. Про-BDNF секретується через постсинаптичні дендрити. Термінальний домен про-BDNF розщеплюється за допомогою окремого ферментативного перетворення для утворення біологічно активного BDNF (mBDNF) з молекулярною масою 13 кДа [232].

Рівень експресії BDNF низький під час розвитку плоду, значно збільшується після народження, а потім знижується в дорослих [233].

У моделі травм ЦНС, яка використовує дорослі клітини гангліїв сітківки дорослих, спостерігалось, що ін'єкція BDNF покращила нейрональну виживаність шляхом інгібування каспаз-3 та індукованого апоптозу. Нейрогенез у гіпоталамусі був посилений безперервним введенням BDNF протягом 12 діб [234].

Доведено здатність BDNF посилювати нейрогенез [235-238] та поліпшувати синаптичну пластичність [239, 240]. Припускається, що BDNF може відігравати роль у деяких хронічних неврологічних станах, таких як хвороба Альцгеймера, деменція та аутизм. Було виявлено зниження рівнів BDNF у сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з когнітивними дефіцитами [241].

Рівень BDNF був значно нижчим у пацієнтів з шизофренією, котрі мали

нижчі когнітивні показники, ніж у групи порівняння. Це дозволяє припустити, що BDNF може бути залученим до патофізіології шизофренії та пов'язаних з ним когнітивних порушень, особливо розладів короткочасної пам'яті [242]. Визначено також низький рівень BDNF у пацієнтів з депресією та цукровим діабетом 2-го типу [243]. У цьому контексті цікаво зазначити, що хронічний прийом алкоголю може загострювати цукровий діабет 2-го типу та знизити рівень BDNF. Ймовірно, алкогольна індукована периферична нейропатія, деменція та зниження когнітивної функції також можуть бути пов'язані з низьким рівнем BDNF [244].

Експериментальні дослідження виявили, що екзогенно введений BDNF може запобігти втраті нейронів і зменшити сприйнятливність нейронів до введень глутамату [245, 246], і, таким чином, може бути корисним при хворобах Хантингтона та Паркінсона.

Дослідження рівня BDNF у пацієнтів з травмами мозку показали суперечливі результати: з одного боку, не було виявлено зв'язок між станом пацієнта з травмами головного мозку та рівнем BDNF у сироватці крові [247] або ЦСР [248]. З іншого боку, було виявлено зв'язок між несприятливим перебігом травматичного ураження мозку та низьким рівнем BDNF у сироватці крові [249], а також високими рівнями BDNF у спинномозковій рідині [250].

На сьогодні дослідження щодо клінічного значення BDNF при різних патологіях знаходяться на початковому етапі. Даних щодо рівнів BDNF у ЦСР та крові хворих на М/МЕ недостатньо для визначення діагностичної ролі цього маркера.

Основний білок мієліну (МВР) становить 30 % вмісту білка мієліну та є другим найбільш поширеним білком клітин мієлінової оболонки в ЦНС. Через його істотну роль у формуванні мієліну ЦНС МВР розглядається як «найважливіша» молекула мієліну [251]. Білок МВР складається з чотирьох ізоформ з молекулярною масою від 14 до 21,5 кДа.

Дегенерація мієлінів відбувається після уражень ЦНС, таких як хімічна інтоксикація, травма головного мозку та демієлінізуючі хвороби [252].

Демієлінізація спричиняє запалення й смерть нервових клітин [253-255]. Зміни концентрації МВР у сироватці крові спостерігалися після контузії сірої речовини мозку у тваринній моделі [256]. Вміст МВР у ЦСР збільшується при гострій демієлінізації [257, 258]. Вивільнений під час демієлінізуючого процесу МВР добре вивчено як антиген для активації імунної відповіді у всій нервовій системі, що викликає імунну травму, у тому числі розсіяний склероз [255]. Попередні дослідження також показали, що вільний МВР викликає низку реакцій: змінює форму тромбоцитів, руйнує мембрани клітин та кислотні ліпідні везикули, стимулює проліферацію астроцитів і клітин Шванна і деполяризує нейронну мембрану [252]. Доведено специфічний токсичний вплив МВР саме на нейрони при концентрації від 30 мкг/мл і вище [252]. Токсичність МВР пов'язана з тим, що він є внутрішньо неструктурним білком з позитивним зарядом [251] та після вивільнення з мембрани мієлінової клітини починає взаємодіяти з різними молекулами, включаючи негативно заряджені ліпіди, сіалові кислоти, поліаніонні білки та нейронну плазматичну мембрану [252].

Таким чином, було визначено діагностичне та прогностичне значення змін рівнів нейроспецифічних маркерів NSE, MBP, GFAP, BDNF, S-100 при таких ураженнях ЦНС, як інсульти, черепно-мозкові травми та ураження ЦНС у новонароджених [253 - 263]. Під час М/МЕ також виникає пошкодження клітин мозку, і визначення рівнів нейроспецифічних маркерів може мати діагностичну цінність. Однак, як в Україні, так і за її межами, дослідження щодо визначення рівнів нейроспецифічних маркерів пацієнтів з гострими М/МЕ практично відсутні.

Незважаючи на обмежену кількість досліджень біомаркерів при інфекціях ЦНС, наявні літературні джерела дають підстави вважати, що визначення рівнів нейроспецифічних маркерів у ЦСР і в дорослих, і в дітей дасть можливість відповісти на декілька важливих запитань: чи є ураження ЦНС у пацієнта? Яким є походження патологічного процесу? Який можливий збудник хвороби? Які клітини ЦНС зазнають впливу? Наскільки серйозною є травма? Актуальними є подальші дослідження з використанням нейроспецифічних

маркерів для визначення їх діагностичної та прогностичної цінності у хворих на гострі М/МЕ.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі інфекційних хвороб ХНМУ, яка розташована на базі комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (ОКІЛ). Лабораторні дослідження проведені на базі центральної науково - дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

За період дослідження в ОКІЛ знаходилось 1044 хворих на менінгіти та менінгоенцефаліти. Відповідно до мети та завдань дослідження, були вивчені та проаналізовані клініко-лабораторні показники гострих менінгітів та менінгоенцефалітів різної етіології.

Для вирішення поставлених у роботі завдань проводились крос-секційні, ретроспективні, контрольовані когортні дослідження.

Робота була виконана відповідно до Гельсінської декларації та затверджена комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (Харків, Україна).

Пацієнти надавали інформовану згоду на використання біологічних зразків та клінічних даних для проведення дослідження. Включення пацієнтів у дослідницьку програму здійснювалося за критеріями відбору.

Критеріями добору хворих у програму дослідження були: клінічні симптоми, характерні для гострого менінгіту; етіологічне підтвердження менінгококової, пневмококової, герпесвірусної чи ентеровірусної етіології захворювання за допомогою бактеріологічних методів чи методу ПЛР с дослідженням ЦСР; вік пацієнтів від 18 до 65 років; добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: наявність захворювання нервової системи в анамнезі; ВІЛ-інфекція; наявність новоутворень будь-якої локалізації; захворювання щитоподібної залози чи наднирників в анамнезі; відмова від участі в дослідженні.

Відповідно до критеріїв відбору, до дослідження було залучено 188 пацієнтів з підтвердженою етіологією менінгіту чи менінгоенцефаліту. Серед обстежених хворих у 36 випадках визначено менінгококовий М/МЕ, у 45 – пневмококовий М/МЕ, у 20 – ВПГ 1,2 М/МЕ, у 19 – Епштейна-Барр вірусний М/МЕ, у 15 – Варіцела-Зостер вірусний М/МЕ, у 14 – ВГЛ-6 М/МЕ, у 39 – ентеровірусний менінгіти. Групу порівняння склали 15 хворих на ГРВІ з менінгізмом.

Через незначну кількість хворих на гострі М/МЕ іншої етіології – цитомегаловірусні, спричинені *H. influenza* та *T. gondii* тощо, ці пацієнти у дослідження не залучались.

При обстеженні хворих вивчалися клінічні ознаки захворювання, обстеження було спрямоване на ретельне з'ясування всіх деталей анамнезу (у тому числі супутні захворювання, раніше перенесені хвороби, черепно-мозкові травми й дані епідеміологічного анамнезу) як зі слів хворого, так і супровідного медичного персоналу і родичів. Інформація також була отримана з індивідуальних поліклінічних та стаціонарних карток хворих. У неврологічному статусі проводилося дослідження функції черепних нервів, рухової, чутливої і координаторної сфери, вегетативної та судинної системи за загальноприйнятими в клініці методами. Визначали тривалість клінічних симптомів та лабораторних змін у динаміці.

Відповідно до стандартів надання медичної допомоги хворим з М/МЕ, виконувались лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, клініко-біохімічний аналіз ЦСР, коагулограма, протеїнограма, бактеріологічне дослідження ЦСР, РНГА з менінгококовим антигеном, бактеріоскопія ЦСР та інші методи дослідження.

При клініко-біохімічному аналізі ЦСР досліджувався плеоцитоз, цитограма; визначався кількісний вміст білка, цукру, хлоридів; звертали увагу на присутність бактерій, найпростіших, еритроцитів, макрофагів, плазматичних та клітин арахноендотелію. Візуально оцінювали колір ЦСР, що було важливо для попереднього висновка на етапах встановлення клінічного діагнозу.

Одночасно із забором ЦСР для загальноприйнятих лабораторних аналізів нами проводився забір 1-1,5 мл ЦСР для визначення вмісту лактату, ЛДГ, креатинкінази, кислоти фосфатази, холінестерази, альбуміну, ТТГ, Т3, вТ3, Т4, вТ4, АКТГ, альдостерону, кортизолу, NSE, S-100, GFAP, MBP, BDNF.

Дослідження ЦСР проводили у динаміці патологічного процесу: у гострий період (при надходженні до стаціонару) та в періоді ранньої реконвалесценції (на 10-12 добу лікування). Забір ЦСР для дослідження відбувався під час лікувально-діагностичних люмбальних пункцій відповідно до стандартів лікування хворих на гострі менінгіти України [264]. Таким чином, хворим, що були залучені до дослідження, не виконувалися додаткові інвазивні процедури.

Клініко-лабораторне обстеження хворих доповнювалося інструментальними методами, зокрема, проводилася рентгенографія органів грудної клітки, черепа, придаткових порожнин носа, електрокардіограма, досліджувалося очне дно. За необхідності виконувалася МРТ чи КТ головного мозку. Хворих консультували невропатолог, офтальмолог, оториноларинголог та за необхідності – нейрохірург, хірург, кардіолог, ендокринолог.

Заключний діагноз формулювався на підставі результатів комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, десятого перегляду, що була прийнята 43 Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я, та відповідно до класифікації В.І. Покровського (1986) в інтерпретації Ж.І. Возіанової (2000). Оцінювання порушення свідомості проводили згідно з критеріями шкали ком ГЛАЗГО від 1974 року [265].

Згідно із завданнями дослідження, хворі на гострі М/МЕ були розподілені на групи залежно від етіології та тяжкості ураження ЦНС.

До груп менінгіту включались пацієнти з інфекційним запаленням м'яких мозкових оболонок, з підтвердженою етіологією менінгіту, та що не мали у клінічній картині симптомів ураження ЦНС.

До груп менінгоенцефаліту включались пацієнти з підтвердженою етіологією нейроінфекції, у яких протягом захворювання окрім симптомів

запалення м'яких мозкових оболонок було визначено клінічні симптоми ураження ЦНС – продуктивні та непродуктивні розлади свідомості, інтелектуально-мнестичні розлади, вогнищеві неврологічні симптоми у вигляді парезів чи паралічів. Загальна характеристика обстежених хворих представлена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика обстежених хворих

Показник	Етіологія М/МЕ						
	Менінгокова (n = 36)	Пневмокова (n = 45)	ВПГ 1,2 (n = 20)	ВЗВ (n = 15)	ЕБВ (n = 19)	ВГЛІ-6 (n = 14)	Ентеровірусна (n = 39)
Вік (M ± m)	40,28± 2,12	47,82± 2,11	35,47± 3,29	38,27± 4,57	36,43± 3,60	31,69± 3,16	24,05± 1,05
Чоловіки, n / %	19/ 52,78	21/ 46,67	4/ 20,00	9/ 60,00	7/ 36,84	8/ 57,14	20/ 51,28
Жінки, n / %	17/ 47,22	24/ 53,23	16/ 80,00	6/ 40,00	12/ 63,16	6/ 42,86	19/ 48,72
Менінгіт, n / %	11/ 30,56	10/ 22,22	15/ 75,00	11/ 73,33	10/ 52,63	9/ 64,29	39/ 100
Менінгоенцефаліт, n / %	25/ 69,44	35/ 77,78	5/ 25,00	4/ 26,67	9/ 47,37	5/ 35,71	0/ 0
Летальні випадки, n / %	3/8,33	8/17,78	1/5,00	1/6,67	2/10,53	1/7,14	0/ 0

До першої групи увійшли 11 хворих на менінгококовий менінгіт, до другої групи залучено 22 хворих на менінгококовий менінгоенцефаліт, до третьої групи – 10 хворих на пневмококовий менінгіт, до четвертої – 27 хворих на пневмококовий менінгоенцефаліт, до п'ятої – 15 хворих на ВПГ 1,2 менінгіт, до шостої – 5 хворих на ВПГ менінгоенцефаліт, до сьомої – 10 хворих на ЕБВ менінгіт, до восьмої – 9 хворих на ЕБВ менінгоенцефаліт, до дев'ятої – 11 хворих

на ВЗВ менінгіт, до десятої – 9 хворих на ВГЛ-6 типу менінгіт, до одинадцятої – 5 хворих на ВГЛ-6 типу – менінгоенцефаліт, до дванадцятої – 39 хворих на ентеровірусний менінгіт, до тринадцятої – 11 хворих з летальним наслідком менінгококових (3 випадки) та пневмококових (8 випадків) М/МЕ (таблиця 2. 1).

Беручи до уваги кількість хворих з летальним наслідком гострих вірусних М/МЕ (всього 7 випадків – 2 випадки ЕБВ МЕ, 1 – ВПГ 1,2 МЕ, 1 – ВГЛ-6 МЕ, 1 ВЗВ МЕ та 2 – ЦМВ МЕ) до дослідження вони не залучались.

Лабораторні дослідження проведені на базі центральної науково - дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

Визначення кількості лактату, КК, ЛДГ, ХЕ, КФ були проведені колориметричним ензиматичним методом із застосуванням стандартних наборів реагентів згідно з інструкцією виробника. Біохімічні дослідження виконували за допомогою автоматичного біохімічного аналізатору «Libline-80». Сутність колориметричного методу полягає у використанні хімічної реакції, що супроводжує зміну кольору аналізованого розчину.

Визначення вмісту лактату проводили з використанням діагностичного набору реагентів «Ольвекс Діагностикум» (Росія, м. Санкт-Петербург). Визначення вмісту креатинкінази, лактатдегідрогенази, холінестерази в ЦСР були проведені кінетичним методом за допомогою наборів реагентів «креатинкіназа» виробництва «СпЛ» (Україна) і «лактатдегідрогеназа» фірми «Dac-SpectroMed s.r.l.» (Молдова).

Визначення концентрації тиреоїдних гормонів ТТГ, Т3, Т4 та вільних Т3 і Т4 в ЦСР проводили методом твердофазного ІФА за допомогою наборів реагентів «ТТГ» («ХЕМА», Росія), «Т4» («ХЕМА», Росія), «Т3» («ХЕМА», Росія), «вільний Т4» («ХЕМА», Росія), «вільний Т3» («ХЕМА», Росія).

Кількісне вимірювання вмісту АКТГ альдостерону та кортизолу проводилося за допомогою імуноферментних наборів: «Aldosterone» («DRG-Diagnostics, ELISA» (США), «Adrenocorticotropic Hormone» («Biomerica»,

ELISA, США), «Кортизол» («ХЕМА», Росія).

Дослідження концентрації нейроспецифічних специфічних маркерів NSE, білка S-100, BDNF у ЦСР проводили за допомогою «сендвіч»-варіанту твердофазного ІФА діагностичними наборами реагентів «NSE» («ХЕМА», Росія), «S-100» («CanAg-Diagnostics», Швеція), «BDNF» («ChemiKine», США).

Кількісне вимірювання у ЦСР GFAP та MBP проводилося за допомогою імуноферментних наборів: «Human GFAP» («BioVendor», ELISA, США), «MBP» («AnshLabs», ELISA, США).

Імуноферментні дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі «Libline-90». Дослідження проводили відповідно до наданих до тест-систем інструкцій виробника.

Математично–статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням ПК із пакетом прикладних програм MS Excel та 6-ї версії програми «BiostatPro», AnalystSoft Inc.

Використовувалися методи:

- описової статистики (визначення числових характеристик змінних - середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (σ), стандартної похибки середнього (m));
- визначення достовірності відмінностей (p), що перевіряються за t - критерієм Стюдента-Фішера в репрезентативних вибірках [266];
- визначення достовірності відмінностей показників, що мають розподіл, який відрізняється від нормального, за допомогою тесту Манна-Уїтні та t- критерію Вілкоксона відповідно до використанням модуля непараметричної статистики.

Різниця вважалася статистично достовірною при значеннях $p < 0,05$ [266, 267].

Взаємозв'язок між отриманими параметрами оцінювали на основі коефіцієнта кореляції (r) Спірмена. Значення коефіцієнта кореляції r вище 0,7 свідчило про високий ступінь зв'язку між величинами, від 0,3 до 0,7 свідчило про середній ступінь зв'язку, нижче 0,3 – слабкий зв'язок між величинами.

Системний аналіз отриманих показників проводили методом кореляційних матриць та кореляційних матриць [266 - 268]. При цьому окремо аналізували та порівнювали показники хворих на бактеріальні менінгіти, бактеріальні менінгоенцефаліти, герпесвірусні менінгіти, герпесвірусні менінгоенцефаліти та ентеровірусні менінгіти.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ

3.1. Аналіз основних тенденцій захворюваності на менінгіти та менінгоенцефаліти у м Харків та Харківській області

Обласна клінічна інфекційна лікарня м. Харкова є єдиним стаціонаром м. Харкова, що здійснює лікування дорослих хворих на гострі М/МЕ. Таким чином, аналіз досвіду роботи ОКІЛ дозволяє оцінити багаторічну динаміку реєстрації гострих М/МЕ у дорослих у м. Харків та Харківській області.

За час дослідження з 2010 по 2017 роки в Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова було госпіталізовано 1044 хворих з гострими менінгітами та менінгоенцефалітами. Серед них – 809 (77,49 %) ВІЛ-негативних та 235 (22,51 %) ВІЛ-позитивних хворих.

За допомогою обстеження ЦСР ВІЛ-позитивних хворих у 54,3% випадків була встановлена етіологія ураження ЦНС: токсоплазмоз у 19,58 % хворих, вірус простого герпесу 1,2 типу у 2,13 %, цитомегаловірус у 12,77 %, вірус Епштейна- Барр у 19,15 %, герпес-зостер вірус у 3,20 %, криптококк у 4,78% та мікобактерія туберкульозу у 9,63 %. У 28,76 % ВІЛ-інфікованих хворих спостерігалась мікст М/МЕ. Етіологія ураження ЦНС залишилася нез'ясованою у 45,7 % ВІЛ-інфікованих хворих. Це безумовно знижує ефективність лікування, підвищує ризик ускладнень та летальних випадків у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Аналізуючи кількість та етіологію М/МЕ у ВІЛ-негативних хворих за 2010–2017 роки, слід зазначити, що з 2012 року спостерігається хвилеподібне коливання кількості гнійних М/МЕ з піками у 2010, 2011 та 2016 роках, коли було зареєстровано 45 (42,06 %), 44 (45,83 %) та 43 (39,09 %) випадки відповідно (таблиця 3.1). В інші роки спостерігається зниження кількості гнійних М/МЕ до 22 (21,57 %) – 35 (35,00 %) випадків. Захворюваність на серозні М/МЕ коливається у межах 52 (54,17 %) – 80 (79,43 %) випадків на рік, з піком у 2012

році, коли було зареєстровано 80 хворих. Після 2012 року кількість хворих на гострі серозні М/МЕ поступово знизилася до 58 (63,74 %) випадків.

Таблиця 3.1

Динаміка реєстрації гострих гнійних та серозних М/МЕ у ВІЛ- негативних хворих в ОКІЛ м. Харкова у 2010-2017 роках

Рік	Гнійний М/МЕ n / %	Серозний М/МЕ n / %	Усього
2010	45 / 42,06	62 / 57,94	107
2011	44 / 45,83	52 / 54,17	96
2012	22 / 21,57	80 / 78,43	102
2013	33 / 30,00	77 / 70,00	110
2014	32 / 34,41	61 / 65,59	93
2015	35 / 35,00	65 / 75,00	100
2016	43 / 39,09	67 / 60,91	110
2017	33 / 36,26	58 / 63,74	91
Усього	287 / 35,48	522 / 64,52	809

Таким чином, у період з 2010 по 2017 роки захворюваність на гострі гнійні та серозні М/МЕ є відносно стабільною з річними коливаннями кількості гнійних М/МЕ від 21,57 % до 45,83 %, та серозних М/МЕ від 78,43 % до 54,17 % відповідно. Виходячи з даних, що наведені у таблиці 3.1, загальна кількість гострих М/МЕ протягом 2010-2017 років становила 809 випадків. Кожного року госпіталізувалось від 91 до 110 хворих (таблиця 3.1).

За час дослідження серед хворих на гнійні М/МЕ виявлено 39 (13,59 %) пацієнтів з менінгококовою інфекцією, 61 (21,25 %) хворих з пневмококовою етіологією захворювання, у 20 (6,97 %) з ЦСР виділений епідермальний стафілокок, у 9 (3,14 %) – золотистий стафілокок, у 3 (1,05 %) – сапрофітний стафілокок, у 1 (0,35 %) – гемофільну паличку. На жаль, у 154 (53,65 %) пацієнтів не вдалося визначити етіологію М/МЕ (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Етіологічна структура гострих гнійних М/МЕ у 2010-2017 роках

за даними ОКІЛ

Рік	Етіологія М/МЕ							Усього
	менінгококова, п/ %	пневмококова, п/ %	стафілокок епідермальний, п/ %	стафілокок золотистий, п/ %	стафілокок сапрофітний, п/ %	гемофільна паличка, п/ %	невизначеної етіології, п/ %	
2010	5/11,11	3/6,67	3/6,67	1/2,22	1/2,22	0	32/71,11	45
2011	7/15,91	8/18,18	1/2,27	1/2,27	0	1/2,27	26/59,10	44
2012	1/4,55	4/18,18	1/4,55	1/4,55	0	0	15/68,17	22
2013	4/12,12	5/15,15	4/12,12	2/6,06	0	0	18/54,55	33
2014	6/18,75	10/31,25	2/6,25	0	2/6,25	0	12/37,50	32
2015	7/20	12/34,28	4/11,43	1/2,86	0	0	11/31,43	35
2016	3/6,98	11/25,58	3/6,98	2/4,65	0	0	24/55,81	43
2017	6/18,18	8/24,24	2/6,06	1/3,03	0	0	16/48,49	33
Усього	39/13,59	61/21,25	20/6,97	9/3,14	3/1,05	1/0,35	154/53,65	287

У всіх хворих з гнійними М/МЕ використання бактеріологічних методів підтвердило етіологію у 27,3 %, водночас за допомогою методу ПЛР було знайдено ДНК-збудника у 40,5 % випадків.

Згідно з отриманими даними, за період 2010-2017 років в ОКІЛ м. Харкова було госпіталізовано 522 хворих на гострий серозний М/МЕ. Серед них було виявлено 25 (4,79 %) хворих з вірусом простого герпесу 1,2 типів етіологією хвороби, 23 (4,41 %) хворих з вірусом Епштейна-Барр етіологією хвороби, у 22 (4,21 %) з ЦСР виділена ДНК вірусу Варіцела-Зостер, у 15 (2,87 %) – вірусу герпесу людини 6-го типу, у 5 (0,96 %) цитомегаловірусу, у 88 (16,86 %)

– ентеровірусів. Загалом, герпесвірусну етіологію гострого М/МЕ було визначено у 90 (17,24 %) хворих (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Етіологічна структура гострих серозних М/МЕ у 2010-2017 роках
за даними ОКІЛ

Рік	Етіологія М/МЕ							Усього
	ВПГ 1,2, n / %	ВЗВ, n / %	ББВ, n / %	ЦМВ, n / %	ВГЛ-6 типу, n / %	ентеровірусна, n / %	невизначеної етіології, n / %	
2010	1/1,61	2/3,22	2/3,22	0	1/1,61	7/11,30	49/79,04	62
2011	2/3,85	2/3,85	2/3,85	3/5,77	1/1,92	9/17,31	33/63,45	52
2012	6/7,50	2/2,50	1/1,25	1/1,25	1/1,25	9/11,25	60/75,00	80
2013	4/5,19	3/3,89	3/3,89	0	3/3,89	14/18,18	50/64,96	77
2014	3/4,92	2/3,28	5/8,20	1/1,64	4/6,56	3/4,92	43/70,48	61
2015	6/9,23	6/9,23	6/9,23	0	4/6,15	12/18,47	31/47,69	65
2016	1/1,49	3/4,48	2/2,98	0	0	21/31,34	40/59,71	67
2017	2/3,45	2/3,45	2/3,45	0	1/1,72	13/22,41	38/65,52	58
Усього	25/4,79	22/4,21	23/4,41	5/0,96	15/2,87	88/16,86	344/65,9	522

На жаль, у більшості хворих – 344 (65,90 %) не вдалося визначити етіологію М/МЕ (таблиця 3.3). Це може бути пов'язано з тим, що у хворих на серозні М/МЕ дослідження ЦСР методом ПЛР було виконано лише у 301 (57,67 %) хворих, що дозволило визначити етіологію хвороби у 178 (59,14 %) випадках.

Згідно з отриманими даними, захворюваність на гострі герпесвірусні М/МЕ має спорадичний характер з коливаннями кількості хворих з 6 до 22 протягом року. Найбільшу кількість хворих було зареєстровано у 2014 та 2015

роках – 15 (16,67 %) та 22 (24,44 %) відповідно, найменшу – 6 (6,67 %) хворих у 2010 році (таблиця 3.3).

Аналіз кількості та етіології М/МЕ залежно від періодів року дає підстави констатувати, що в групі гнійних менінгітів немає чіткої сезонності, тоді як кількість серозних М/МЕ значно вища наприкінці літа – восени (липень-листопад). Типовим прикладом є динаміка захворюваності за 2013 рік, представлена на рисунку 3.1.

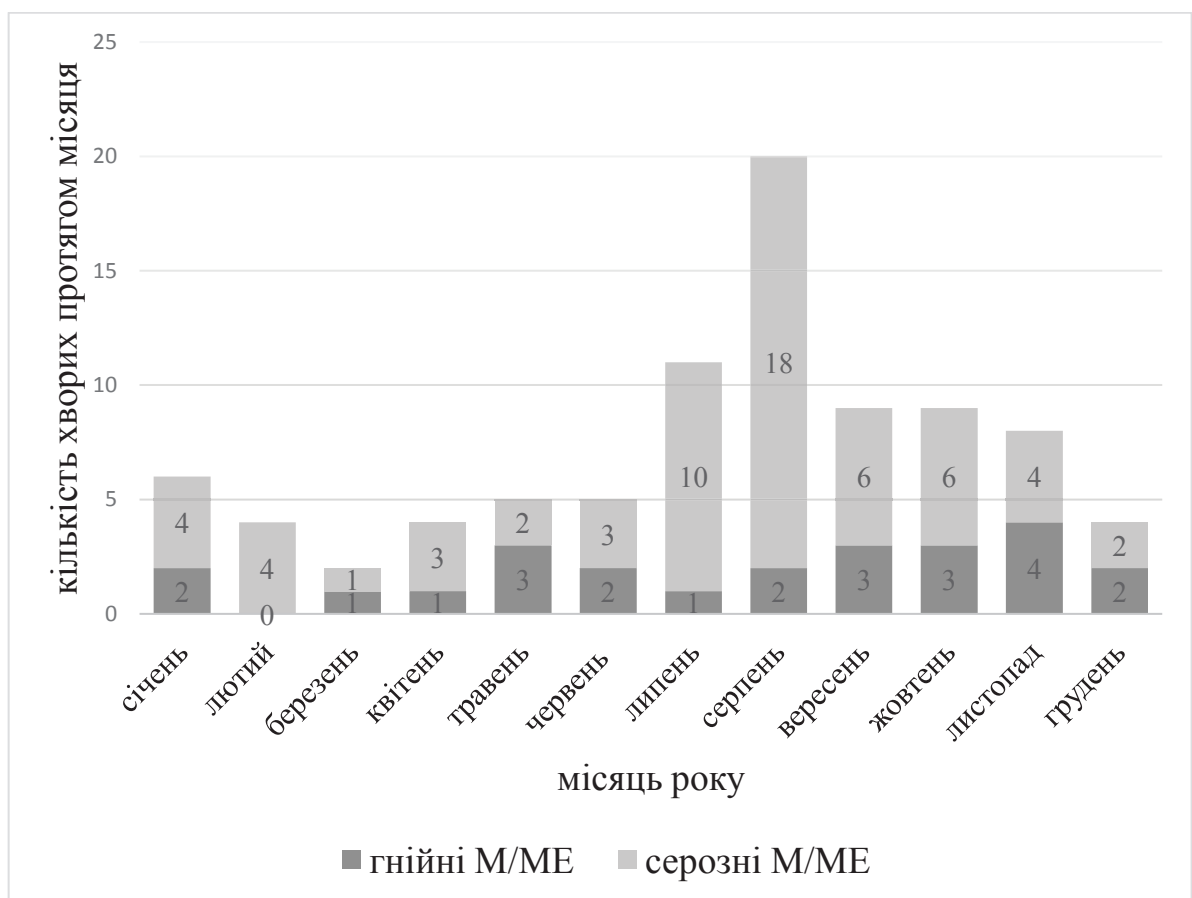


Рис. 3.1. Динаміка захворюваності на гострі М/МЕ у 2013 році

Відповідно до мети та завдань дослідження, були вивчені та проаналізовані клініко-лабораторні прояви гострих менінгітів та менінгоенцефалітів різної етіології.

Середній вік пацієнтів із бактеріальними М/МЕ був достовірно вищим, ніж у групах з вірусними М/МЕ ($p < 0,01$). Найбільший середній вік спостерігався

у групі пневмококового менінгіту – $47,82 \pm 2,11$ року. Середній вік хворих на менінгококовий М/МЕ становив $40,28 \pm 2,12$ року, у хворих на ВПГ 1,2 М/МЕ – $35,47 \pm 3,29$ років, на ЕБВ – $36,43 \pm 3,60$ років, на ВЗВ – $38,27 \pm 4,57$ років, на ВГЛ-6 – $31,69 \pm 3,16$ років. Наймолодшими були пацієнти з ентеровірусними менінгітами – $24,05 \pm 1,05$ року ($p < 0,01$). Середній вік хворих з групи порівняння становив $23,32 \pm 4,69$ року. Практично у всіх групах хворих кількість жінок та чоловіків була однаковою, проте у пацієнтів з ВПГ 1,2 значно переважали жінки – 16 (80 %) випадків з 20 (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

Загальна характеристика груп хворих, (М ± m)

Етіологія М/МЕ	Показник					
	Вік хворих (М ± m)	Чоловіки, n / %	Жінки, n / %	Менінгіт, n / %	Менінгоенцефаліт, n / %	Летальні випадки, n / %
Менінгококова, (n = 36)	40,28±2,12	19/52,78	17/47,22	11/30,56	25/69,44	3/8,33
Пневмококова, (n = 45)	47,82±2,11	21/46,67	24/53,23	10/22,22	35/77,78	8/17,78
ВПГ 1,2, (n = 20)	35,47±3,29	4/20,00	16/80,00	15/75,00	5/25,00	1/5,00
ВЗВ, (n = 15)	38,27±4,57	9/60,00	6/40,00	11/73,33	4/26,67	1/6,67
ЕБВ, (n = 19)	36,43±3,60	7/36,84	12/63,16	10/52,63	9/47,37	2/10,53
ВГЛ-6, (n = 14)	31,69±3,16	8/57,14	6/42,86	9/64,29	5/35,71	1/7,14
Ентеровірусна, (n = 39)	24,05±1,05	20/51,28	19/48,72	39/100	0/	0/
Група порівняння, (n = 15)	23,32±4,69	5/41,67	7/58,33	12/100	0/	0/

Найбільша кількість випадків МЕ визначалась у хворих з бактеріальною (особливо пневмококовою) етіологією процесу. Так, у 77,78 % хворих на ПМ, ПМЕ спостерігався МЕ з летальністю – 17,78 %, що була найвищою з усіх груп хворих. У хворих на менінгококову інфекцію МЕ спостерігався у 69,44 %, летальність становила 8,33 %. Серед хворих на гострі вірусні М/МЕ найбільша кількість хворих з МЕ спостерігалась при ЕБВ та ВГЛ-6 етіології процесу – 47,37 % та 35,71 %, з летальністю 10,53 % та 7,14 % відповідно. При ВПГ 1,2 типів МЕ спостерігався у 25 % випадків з летальністю 5 %, при ВЗВ інфекції – 26,67 % з летальністю 6,67 % (таблиця 3. 4).

Найсприятливіший перебіг М/МЕ спостерігався у хворих на ентеровірусні нейроінфекції: у жодного хворого не зареєстровано МЕ та не спостерігалось летальних випадків.

Наведені дані показали, що між видом збудника, статтю, віком і клінічними проявами М/МЕ існує взаємозв'язок, який необхідно враховувати в діагностиці та лікуванні хворих.

3.2. Клініко-лабораторна характеристика бактеріальних менінгітів та менінгоенцефалітів

Хворі з менінгококовими менінгітами надходили до стаціонару на $2,75 \pm 0,21$ доби від початку хвороби, при пневмококових менінгітах на $3,17 \pm 0,32$ добу. Хворі з МЕ надходили на $3,39 \pm 0,27$ при менінгококовій та на $4,67 \pm 0,43$ добу при пневмококовій етіології МЕ. Пацієнти з летальним наслідком бактеріального М/МЕ надходили до стаціонару на $4,17 \pm 0,61$ добу хвороби. Більшість пацієнтів – 90 %, з летальним наслідком надходило до стаціонару в перші 5 діб від початку захворювання. Як правило, це було пов'язано зі швидким розвитком симптомів хвороби, розвитком порушень свідомості.

У групі менінгіту 42,9 % хворих надійшли пізніше ніж через 5 днів від початку захворювання, при МЕ – 30,3 % (рис. 3. 2). Беручи до уваги той факт, що

у всіх пацієнтів з бактеріальними М/МЕ тяжкість стану була обумовлена розвитком уражень ЦНС у вигляді набряку головного мозку, осередкової неврологічної симптоматики або інколи інфекційно-токсичного шоку, можна зробити висновок, що прогностично несприятливою ознакою у хворих є не стільки час від перших симптомів до госпіталізації, скільки швидкість розвитку ускладнень та їхня вираженість.

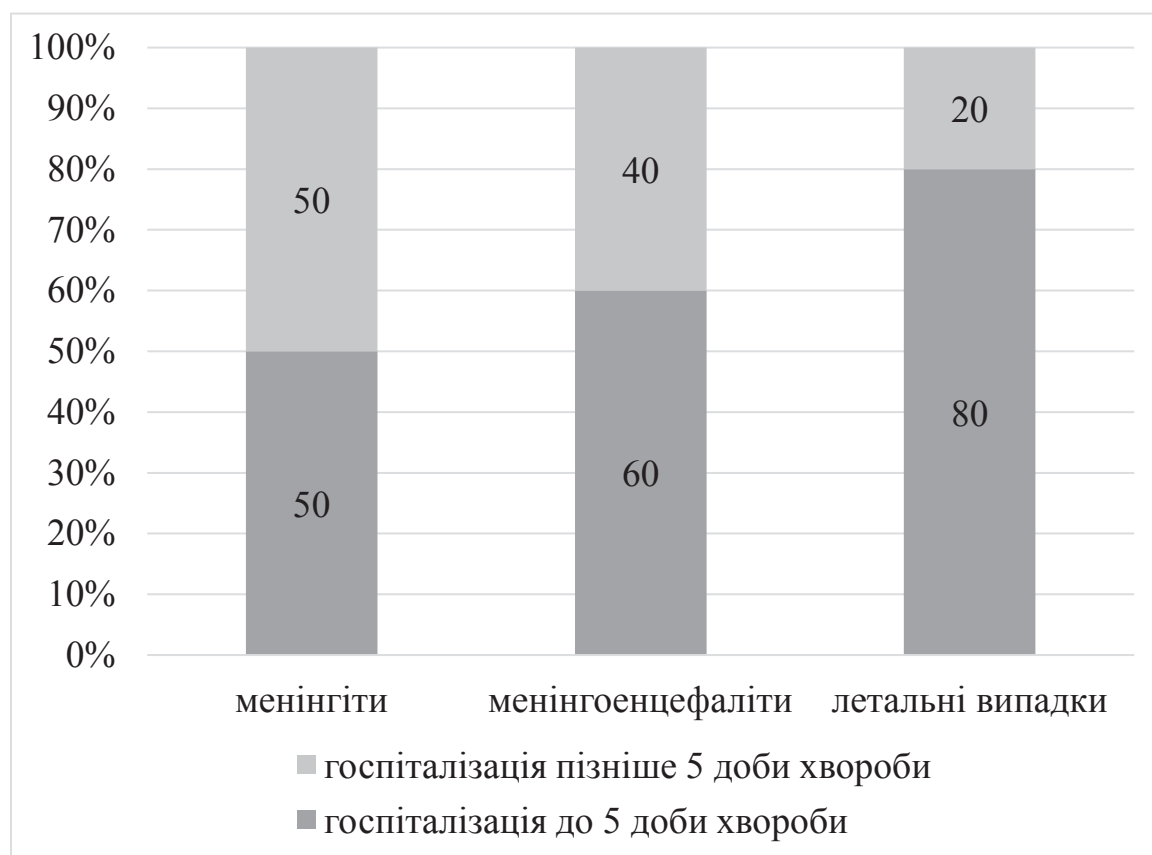


Рис. 3.2. Терміни надходження в стаціонар пацієнтів з гострими бактеріальними М/МЕ

Серед хворих на бактеріальні М/МЕ обстежено 81 хворого, серед яких 36 хворих з менінгококовим та 45 хворих з пневмококовим М/МЕ.

Середній вік пацієнтів становив $46,32 \pm 1,93$ року. Найбільший середній вік спостерігався у групі пневмококового М/МЕ – $47,82 \pm 2,11$ року, хворі на менінгококову інфекцію були молодші – їх середній вік становив $40,21 \pm 2,12$

року. Кількість жінок та чоловіків була практично однакова в обох групах (таблиця 3.5).

Захворювання в обох групах мало переважно тяжкий перебіг у вигляді менінгоенцефаліту, однак летальність у хворих на пневмококові М/МЕ була майже удвічі вища – 17,78 % проти 8,33 % при менінгококових М/МЕ (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Загальна характеристика хворих на менінгококові та пневмококові М/МЕ

Показник	Етіологія М/МЕ	
	Менінгококова (n = 36)	Пневмококова (n = 45)
Вік хворих (M ± m)	40,28±2,11	47,82±2,12
Чоловіки, n/ %	19/52,78	21/46,67
Жінки, n/ %	17/47,22	24/53,23
Менінгіт, n/ %	11/30,56	10/22,22
Менінгоенцефаліт, n/ %	25/69,44	35/77,78
Летальні випадки, n/ %	3/8,33	8/17,78

Клінічний перебіг менінгококових та пневмококових М/МЕ у більшості випадків мали типовий для бактеріальних М/МЕ початок з лихоманки, симптомів загальної інтоксикації та швидкого розвитку менінгеального синдрому. Бурхливий розвиток хвороби призводив до відносно ранньої госпіталізації хворих. Хворі на бактеріальні менінгіти надходили до стаціонару на третю добу від початку захворювання, хворі на бактеріальні МЕ госпіталізувались лише на добу пізніше (таблиця 3.6). Таким чином, навіть декілька годин зволікання з наданням медичної допомоги сприяє розвитку МЕ та ускладнень гострих бактеріальних М/МЕ.

Основні клінічні симптоми, що спостерігались у хворих на час надходження до стаціонару представлені у таблиці 3.6.

Слід зауважити, що у 10-14 % хворих менінгеальні симптоми (Керніга, Брудзинського, ригідності м'язів потилиці) були незначно виражені, що ускладнює диференційну діагностику та може стати причиною діагностичних помилок.

У всіх хворих на М/МЕ спостерігались явища набряку головного мозку, та у близько 40 % хворих визначались вогнищеві неврологічні порушення та інтелектуально-мнестичні і когнітивні розлади (таблиця 3.6).

Пневмококові М/МЕ характеризувались більш тяжким перебігом, з більш вираженими симптомами інтоксикаційного, менінгеального синдрому та частішим розвитком симптомів ураження ЦНС, переважно у вигляді непродуктивних розладів свідомості.

Таблиця 3.6

Основні клінічні симптоми менінгококових та пневмококових М/МЕ в групах спостереження

Симптом	Етіологія М/МЕ			
	Менінгококова (n = 36)		Пневмококова (n = 45)	
	М (n = 11)	МЕ (n = 25)	М (n = 10)	МЕ (n = 35)
1	2	3	4	5
Строки госпіталізації, (M ± m)	2,70±0,45	3,53±0,44	3,30±0,50	4,65±0,79
Головний біль, (n, %)	11/100,0%	23/92,0%	10/100,0%	34/97,14%
Температура тіла 36-37,1°C, (n, %)	0	2/8,0%	0	1/2,86%
37,2-38°C, (n, %)	1/9,09%	4/16,0%	1/10,0%	10/28,57%
38,1-39°C, (n, %)	10/90,91%	15/60,0%	8/80,0%	24/68,57%
39,1-40°C, (n, %)	0	4/16,0%	1/10,0%	0
Фотофобія, (n, %)	5/45,45%	19/76,0%	4/40,0%	30/85,71%
Нудота, (n, %)	8/72,73%	23/92,0%	9/90,0%	30/85,71%
Блювота, (n, %)	7/63,64%	21/84,0%	8/80,0%	32/91,43%

Продовж. табл. 3.6

1	2	3	4	5
Менінгеальні симптоми (Керніга, Брудзинського, ригидності м'язів потилиці)				
Відсутні, (n, %)	0	1/4,0%	1/10%	0
Незначні, (n, %)	1/9,09%	4/16,0%	0	3/8,57%
Середньої вираженості, (n, %)	8/72,72%	5/20,0%	9/90,0%	7/20,0%
Виражені, (n, %)	2/18,18%	15/60,0%	0	25/71,43%
Порушення свідомості, (n, %)	0	25/100,0%	1/10,0%	32/91,43%
Порушення черепно-мозкової іннервації, (n, %)	4/55,0%	25/100,0 %	5/50,0%	34/97,14%
Неадекватність поведінки, (n, %)	0	17/68,0%	0	19/54,29%
Судоми, (n, %)	0	11/44,0%	0	13/37,14%
Гемі- або парепарез, (n, %)	0	10/40,0%	0	12/34,29%
Інтелектуально – мнестичні розлади, (n, %)	1/9,09%	13/52,0%	2 /20,0%	24/68,57%

Показники клінічного аналізу крові на першу добу госпіталізації характеризувалися лейкоцитозом з великою кількістю паличкоядерних нейтрофілів, зростанням ШОЕ. Ці зміни були більш суттєвими у хворих з МЕ та летальним наслідком хвороби ($p < 0,05$) (таблиця 3.7).

Звертають на себе увагу показники рівня лейкоцитів у хворих з летальним наслідком, що відповідали даним хворих з менінгітами, і були достеменно нижчі за показники МЕ ($p < 0,05$). Водночас у хворих з летальним наслідком рівні паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ були найвищими ($p < 0,05$) (таблиця 3.7). При порівнянні показників клінічного аналізу крові хворих з ММ та ПМ та хворих з ММЕ та ПМЕ достовірної різниці нами не було нами знайдено

($p > 0,05$). Таким чином, наявність лейкоцитозу, зсув лейкоцитарної формули вліво та підвищення ШОЕ є типовими для менінгококових та пневмококових М/МЕ.

Таблиця 3.7

Показники клінічного аналізу крові хворих на бактеріальні М/МЕ на 1-й день госпіталізації, (М ± m)

Показник	Етіологія М/МЕ				Летальні випадки (n = 11)
	Менінгококова (n = 36)		Пневмококова (n = 45)		
	М (n = 11)	МЕ (n = 22)	М (n = 10)	МЕ (n = 27)	
Еритроцити $\times 10^{12}/л$	4,48±0,20	4,67±0,13	4,14±0,16	4,39±0,11	4,52±0,19
Гемоглобін, г/л	138,33 ± 6,70	143,39 ± 4,27	134,14 ± 5,87	134,46 ± 3,68	139,88 ± 6,83
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	192,67 ± 3,18	184,31 ± 8,14	201,38 ± 10,96	193,63 ± 5,87	174,29 ± 4,01 ¹
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	13,72±1,46	15,32±1,24	11,07±1,34	14,88±1,41 ¹	10,20±4,11
Еозинофіли, %	1,33 ± 0,15	0,75 ± 0,11	0,63 ± 0,14	0,59 ± 0,12	0,89 ± 0,15
Паличкоядерні нейтрофіли, %	11,56±2,32	17,11±1,59 ¹	9,86±2,04	16,21±1,94 ¹	21,38±3,37 ¹
Сегментоядерні нейтрофіли, %	73,67±2,26	68,11±1,92	75,14±2,02	69,89±2,11	65,50±5,0
Лімфоцити, %	8,33 ± 1,12	11,22 ± 1,36	10,86±1,53	10,29±0,92	9,63±1,54
Моноцити, %	5,67 ± 0,87	4,00 ± 0,56	3,71 ± 0,58	3,04 ± 0,30	2,63 ± 0,19
ШОЕ, мм/год	19,88±3,87	29,31±3,39 ¹	27,33±7,13	28,54±2,78	38,86±4,11 ¹

Примітка. ¹ - достовірна різниця у показниках менінгіту й менінгоенцефаліту однакової етіології ($p < 0,05$).

Однак клінічний аналіз крові не може бути використаний для етіологічної диференціальної діагностики між менінгококовими та пневмококовими М/МЕ та має низьку значимість для прогнозу несприятливого перебігу захворювання.

У клініко-біохімічному аналізі ЦСР спостерігались підвищення кількості лейкоцитів з переважанням кількості нейтрофілів та підвищення вмісту білка, що є типовим для бактеріальних М/МЕ. У хворих на менінгококові М/МЕ рівень цитозу не залежав від ступеня тяжкості ураження ЦНС та був навіть дещо вищим у хворих на менінгіт (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

Показники клініко-біохімічного аналізу ЦСР хворих на бактеріальні М/МЕ на 1-й день госпіталізації (М ± m)

Показник	Етіологія М/МЕ				Летальні випадки (n = 11)
	Менінгококова (n = 36)		Пневмококова (n = 45)		
	М (n = 11)	МЕ (n = 22)	М (n = 10)	МЕ (n = 27)	
Цитоз ×10 ⁶ /1мкл	9778,78± 3222,93	7090,67± 1325,09	1514,13± 620,22	4449,30± 936,36 ¹	1688,88± 1285,78 ¹
Білок, г/л	2,14±0,43	3,01±0,38	1,52±0,41	2,59±0,21 ¹	2,21±0,45
Нейтрофіли, %	92,89±2,97	92,17±4,83	74,43±11,31	88,74±3,35	77 ±2,27
Лімфоцити, %	8,00±3,07	8,65±4,93	18,86±6,22	9,28±2,67 ¹	15±2,27
Глюкоза, ммоль/л	2,71±0,42	1,79±0,21 ¹	2,38±0,57	2,07±0,16	2,74±0,31
Хлориди, ммоль/л	102,67±1,33	121,75±5,06 ¹	108,75±6,45	116,48±1,44	110,25±2,81

Примітка. ¹ - різниця між показниками хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт однакової етіології (p < 0,05)

При пневмококових МЕ цитоз був достовірно вищим порівняно з хворими на менінгіт (p < 0,05). У хворих з летальним наслідком цитоз був

достовірно нижчим за показники групах МЕ, що вижили ($p < 0,05$), та у 7 (63,64 %) хворих не перевищував 1 тис. клітин. Рівень білка був вищим, а глюкози – нижчим у групах МЕ, однак достовірної різниці з групою хворих, що померли нами виявлено не було ($p > 0,05$) (таблиця 3.8).

Дані щодо тривалості клінічних симптомів на тлі лікування представлені у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Тривалість основних клінічних симптомів бактеріальних М/МЕ, ($M \pm m$)

Симптом	Етіологія М/МЕ			
	Менінгококова (n = 33)		Пневмококова (n = 37)	
	М (n = 11)	МЕ (n = 22)	М (n = 10)	МЕ (n = 27)
Лихоманка	3,75 ± 0,23	6,93 ± 0,54 ¹	5,00 ± 0,34	10,78±1,45 ¹
Менінгеальні симптоми	2,75 ± 0,26	3,39 ± 0,41	3,17 ± 0,32	4,67±0,65
Головний біль	6,22 ± 0,87	7,06 ± 0,86	5,50 ± 0,78	11,30±0,51 ¹
Нудота	1,88 ± 0,11	3,21 ± 0,21 ¹	2,17±0,36	2,82 ± 0,11
Блювота	1,00 ± 0,04	1,33 ± 0,12	2,00 ± 0,27	1,25 ± 0,04
Порушення свідомості	0	3,53 ± 0,44	0	2,53 ± 0,32
Вогнищеві неврологічні симптоми	0	8,03 ± 0,82	0	10,49±0,85

Примітка.¹ - різниця у показниках хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт однакової етіології ($p < 0,05$).

Клінічні симптоми захворювання тривали довше у хворих на менінгоенцефаліти, особливо в групі пневмококових МЕ. Найдовше тривали лихоманка, головний біль та вогнищеві симптоми ураження ЦНС (таблиця 3.9).

На 10-12-ту добу госпіталізації результати клінічного аналізу крові нормалізувались у більшості хворих. Лише у хворих на пневмококові М/МЕ залишався лейкоцитоз – $10,64 \pm 3,55 \times 10^9/\text{л}$ та прискорення ШОЕ – $24,00 \pm 3,19$ мм/годину.

На 10-12-ту добу госпіталізації запальні зміни у ЦСР зменшувались, однак у хворих на менінгоенцефаліт, особливо пневмококовий, усе ще були значно підвищеними рівні білка та цитозу ($p < 0,05$) (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10

Показники клініко-біохімічного аналізу ЦСР хворих на бактеріальні М/МЕ на 10-12-ту добу госпіталізації ($M \pm m$)

Показник	Етіологія М/МЕ			
	Менінгококова (n = 33)		Пневмококова (n = 37)	
	М (n = 11)	МЕ (n = 22)	М (n = 10)	МЕ (n = 27)
Цитоз, $\times 10^6/1$ мкл	64,38±14,22	259,00±92,11 ¹	172,17±71,18	1085,78±491,80 ¹
Білок, г/л	0,35±0,04	0,76±0,15 ¹	0,50±0,03	0,59±0,10
Нейтрофіли, %	6,88±1,63	24,80±7,95 ¹	17,33±9,61	26,75±6,12 ¹
Лімфоцити, %	84,88±6,71	74,80±7,89	73,00±10,33	60,07±6,76
Глюкоза, ммоль/л	2,86±0,17	3,11±0,25	2,45±0,33	3,00±0,13
Хлориди, ммоль/л	112,25±1,50	110,88±3,70	108,75±6,45	116,48±1,44

Примітка. ¹ - різниця у показниках хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт однакової етіології ($p < 0,05$).

Така динаміка показників ЦСР відображає наявність запальних змін у тканинах ЦНС у періоді ранньої реконвалесценції бактеріальних М/МЕ. Таким чином, регресія симптомів М/МЕ на тлі лікування не є критерієм скасування

етіотропної та патогенетичної терапії. Лікування хворих на М/МЕ має тривати до остаточного завершення запального процесу в оболонках мозку та ЦНС, що має бути підтверджено повторними клініко-біохімічними аналізами ЦСР.

3.3. Клініко-лабораторна характеристика вірусних менінгітів та менінгоенцефалітів

За період дослідження під нашим спостереженням знаходилося 178 хворих з підтвердженою вірусною етіологією гострого М/МЕ. Серед них – 90 хворих на гострі герпесвірусні М/МЕ та 88 хворих на ентеровірусні менінгіти. Згідно з критеріями включення та виключення з дослідження нами було відібрано 73 хворих на герпесвірусні та 39 хворих на ентеровірусні М/МЕ.

Серед хворих на герпесвірусні М/МЕ у ЦСР 20 (27,40 %) пацієнтів методом ПЛР виділено ВПГ 1,2 типів, у 19 (26,03 %) виділено ЕБВ, у 14 (19,18 %) виділено ВГЛ-6 типу, у 15 (20,55 %) ВЗВ та у 5 (6,84 %) – ЦМВ (таблиця 3. 11).

Таблиця 3.11

Загальна характеристика хворих на гострі герпесвірусні М/МЕ, (М ± m) (n/%)

Ознака	Етіологія М/МЕ			
	ВПГ 1,2 (n = 20)	ВЗВ (n = 15)	ЕБВ (n = 19)	ВГЛ-6 (n = 14)
Вік	36,28 ± 3,25	38,27 ± 5,68	36,43 ± 4,30	31,69 ± 3,62
Чоловіки (n/%)	2/10,0%	10/76,92%	7/43,75%	9/64,29%
Жінки (n/%)	18/90,0%	3/24,08%	9/56,25%	5/35,71%
Менінгіти (n/%)	15/75,0%	13/86,67%	8/42,11%	9/64,29%
Менінго-енцефаліти (n/%)	5/25,0%	2/13,33%	11/47,89%	5/35,71%
Строки надходження до лікарні хворих на менінгіт	4,71 ± 0,71	4,08 ± 0,38	5,25 ± 2,01	4,44 ± 0,47
Строки надходження до лікарні хворих на МЕ	4,08±0,57	8,0±2,83	7,20±1,57	5,75±0,92

У 46 (63,01 %) пацієнтів спостерігався менінгіт, у 27 (36,99 %) – МЕ, 7 (9,59 %) хворих померли. З 7 померлих пацієнтів у 2 захворювання було викликано ЕБВ, в 1 – вірусом ВПГ 1,2 типів, в 1 – ВГЛ -6, в 1 хворого – вірусом ВЗВ, у 2 – ЦМВ. Найбільшу кількість випадків МЕ ми спостерігали при ЕБВ, ЦМВ та ВГЛ-6 ураженнях ЦНС – 47,89 %, 40 % та 35,71 % відповідно. Привертає увагу відносно мала кількість хворих з МЕ у хворих на ВПГ 1,2 та ВЗВ М/МЕ. Середній вік пацієнтів становив $35,52 \pm 1,87$ року. У хворих на ВПГ 1,2 М/МЕ значно переважали пацієнти жіночої статі – 80 % (таблиця 3.11).

Аналіз клінічної картини дає підстави констатувати, що практично у всіх хворих спостерігався однотипний початок – з підвищення температури тіла до $37,2 - 38,5^{\circ}\text{C}$, головного болю, слабкості та нудоти. У переважної більшості хворих температура тіла не перевищувала $39,0^{\circ}\text{C}$ (таблиця 3.12).

Інтенсивність головного болю теж була не максимальною, однак практично всі хворі відмічали постійний дифузний головний біль, що незначно знижувався після прийому анальгетиків.

Незважаючи на те, що нудота та блювота є одними з типових симптомів М/МЕ, у 25–35 % хворих нудота була відсутня, блювота спостерігалася не більш ніж у 45 % хворих на ЦМВ, ВГЛ-6 та ВЗВ М/МЕ (таблиця 3.12).

Менінгеальні симптоми були також слабо виражені, у 5–30 % хворих з менінгітом вони були взагалі відсутні, а у хворих з МЕ вони були слабо вираженими або сумнівними у більшості хворих.

У 66,67 % хворих на ВЗВ М/МЕ ураження ЦНС відбувалось на тлі оперізуючого герпесу. Типовий для оперізуючого герпесу висип був локалізований на голові чи обличчі у 6 (60 %) випадках, на тулубі – у 4 (40 %) випадках. У всіх хворих на ВЗВ М/МЕ, що були під нашим спостереженням клінічні симптоми М/МЕ з'являлись через 5-15 діб після появи оперізувального герпесу.

Загальновідомо, що ВПГ 1,2 типів часто викликає ураження шкіри та слизових у вигляді лабіального та генітального герпесу. Водночас, у хворих на ВПГ 1,2 М/МЕ герпетичний висип спостерігався лише в 1 (5,00 %) хворого

(таблиця 3,12). Незважаючи на те, що для багатьох герпесвірусних інфекцій є характерною лімфаденопатія, збільшення лімфовузлів ми спостерігали лише у 4 (5,48 %) хворих, у 3 з яких до висипу оперізувального герпесу були збільшені лише регіонарні лімфовузли.

У хворих з МЕ, на тлі помірно вираженого інтоксикаційного та менінгеального синдромів, на 3-7-у добу хвороби виникали симптоми набряку головного мозку, неврологічний дефіцит різної локалізації та інтелектуально-мнестичні розлади. Найчастіше зустрічались вогнищеві неврологічні симптоми у вигляді ністагму, асиметрії обличчя, геміпарезів, порушення свідомості та інтелектуально-мнестичні розлади.

Таблиця 3.12

Основні клінічні симптоми герпесвірусних М/МЕ

Симптом (n/%)	Етіологія М/МЕ			
	ВПГ 1,2 (n = 20)	ВЗВ (n = 15)	ЕБВ (n = 19)	ВГЛ-6 (n = 14)
1	2	3	4	5
Головний біль	19/95,0%	11/73,33%	19/100,0%	13/92,86%
Температура тіла 36 – 37,1°C	0	2/13,33%	2/10,53%	0
Температура тіла 37,2 – 38°C	18/90,0%	8/53,33%	7/36,84%	11/78,57%
Температура тіла 38,1 – 39°C	2/10,0%	3/20,0%	7/36,84%	3/21,43%
Температура тіла 39,1 – 40°C	0	0	0	1/7,14%
Фотофобія	10/50,0%	2/13,33%	4/21,05%	2/14,28%
Нудота	17/85,0%	9/60,0%	11/57,89%	10/71,43%
Блювота	15/75,0%	6/40,0%	10/52,63%	5/35,71%

Продовж. табл. 3.12

1	2	3	4	5
Менінгеальні знаки (симптом Керніга, Брудзинського, ригідності м'язів потилиці)				
Відсутні	1/5,0%	3/20,0%	3/15,79%	4/28,57%
Незначні	11/55,0%	9/60,0%	11/57,89%	7/50,0%
Середньої вираженості	7/35,0%	3/20,0%	5/26,32%	2/14,29%
Виражені	1/5,0%	0	0	1/7,14%
Порушення свідомості	4/25,0%	1/6,67%	6/31,58%	4/28,57%
Порушення черепно-мозкової іннервації	11/55,0%	9/60,0%	6/31,58%	5/35,71%
Неадекватність поведінки	3/15,0%	2/13,33%	4/21,05%	4/28,57%
Судоми	1/5,0%	0	1/5,26%	2/14,28%
Геміпарез	4/20,0%	3/20,0%	4/21,05%	3/21,43%
Інтелектуально-мнестичні розлади	1/5,0%	1/6,67%	2/10,53%	4/28,75%
Зниження слуху	0	0	1/5,26%	1/7,14%
Висип	1/5,0%	10/66,67%	0	0
Болі у горлі	0	1/6,67%	0	0
Збільшення шийних лімфовузлів	0	3/20,0%	0	0

Неврологічна симптоматика вирізнялася різноманітністю і поліморфністю та зустрічалась у практично всіх хворих на МЕ. На жаль, у межах дослідження нам не вдалося виявити симптоми ураження ЦНС, що можна було б переконливо використовувати в клінічній диференціальній діагностиці серед герпесвірусних М/МЕ.

Слід зауважити, що на тлі лікування, у хворих на ВПГ 1,2 та ВЗВ інфекцію, стан пацієнтів покращувався досить швидко – протягом 3-7 діб

госпіталізації, тимчасом як при ЕБВ, ВГЛ-6 та ЦМВ ураженнях ЦНС симптоми ураження ЦНС тривали значно довше, та у 7 (50 %) випадків спостерігався резидуальний неврологічний дефіцит.

Особливістю гострих М/МЕ ВГЛ-6 типу можна вважати найменший ризик розвитку вогнищевих неврологічних симптомів чи дефіциту та найчастіший розвиток інтелектуально-мнестичних та галюцинаторних розладів, що спостерігались нами у 4 з 6 хворих на МЕ. До того ж у 2 хворих неадекватність поведінки та галюцинаторний синдром набули стійкого характеру, що стало причиною подальшої госпіталізації хворих до психіатричного відділення, при цьому результати МРТ дослідження головного мозку у хворих на ВГЛ-6 МЕ жодного разу не виявили змін у тканинах ЦНС.

Вивчення показників клінічного аналізу крові значущих достовірних відмінностей між групами хворих не виявив (таблиця 3.13). Показники клінічного аналізу крові хворих на менінгіт на першу добу госпіталізації відповідали показникам норми.

Серед хворих з МЕ у 77,27 % спостерігався незначний лейкоцитоз, що не був вищий за $10,5 \times 10^9/\text{л}$, інших достовірних змін показників клінічного аналізу крові при герпесвірусних МЕ не зафіксовано.

Незважаючи на лімфотропність герпесвірусів, особливо ЕБВ, ЦМВ та ВГЛ-6, підвищення рівня лімфоцитів було відсутнє. Лише у 2 (2,94 %) хворих спостерігався лімфоцитоз, що не перевищував 45 % (таблиця 3.13).

Відсутність значних змін у клінічному аналізі крові швидше за все свідчить про те, що під час М/МЕ, реплікація герпесвірусів відбувається переважно в клітинах ЦНС без значної або тривалої вірусемії.

Таким чином, показники клінічного аналізу крові не можуть бути використані для диференціальної діагностики між різними герпесвірусними М/МЕ, однак дозволяють відокремити бактеріальні та вірусні М/МЕ на ранніх етапах лікування хворого.

Таблиця 3.13

Показники клінічного аналізу крові хворих на гострі герпесвірусні М/МЕ у першу добу госпіталізації, (М ± m)

Показник	Етіологія М/МЕ			
	ВПГ 1,2 (n = 20)	ВЗВ (n = 15)	ЕБВ (n = 19)	ВГЛ-6 (n = 14)
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,10 ± 0,12	4,30 ± 0,13	4,43 ± 0,10	4,36 ± 0,10
Гемоглобін, г/л	128,40 ± 4,44	134,73 ± 4,45	138,50 ± 2,42	136,85 ± 3,37
Лейкоцити, $10^9/л$	8,14 ± 0,88	8,05 ± 1,07	8,57 ± 0,78	6,96 ± 0,59
Еозинофіли, %	2,41 ± 0,93	0,67 ± 0,25	1,86 ± 0,61	2,50 ± 0,36
Паличкоядерні лейкоцити, %	3,50 ± 0,54	1,91 ± 0,49	3,43 ± 0,80	4,08 ± 0,94
Сегментоядерні лейкоцити, %	66,00 ± 2,90	63,36 ± 3,72	68,50 ± 3,29	64,62 ± 3,37
Лімфоцити, %	24,95 ± 2,52	26,91 ± 3,33	23,21 ± 2,89	21,69 ± 2,90
Моноцити, %	4,30 ± 0,61	7,45 ± 1,82	3,86 ± 0,57	8,08 ± 1,32
Тромбоцити, $10^9/л$	215,40 ± 5,00	203,75 ± 9,08	186,00 ± 20,54	244,33 ± 19,88
ШОЕ, мм/год	9,35 ± 1,52	15,50 ± 5,94	10,15 ± 2,84	11,85 ± 2,26

У цілому, зміни показників ЦСР характеризувались підвищенням рівня лейкоцитів від $100 \times 10^6/мкл$ до $1000 \times 10^6/мкл$, підвищенням вмісту білка та лімфоцитарним цитозом з нормальним вмістом глюкози та хлоридів (таблиця 3.14). Такі зміни є характерними для вірусних М/МЕ.

Аналіз отриманих показників вказує на достовірно нижчий рівень цитозу у хворих на ВПГ та ЕБВ менінгоенцефаліт у порівнянні з групами хворих на менінгіт відповідної етіології ($p < 0,05$). У хворих на ВГЛ-6 МЕ рівень цитозу

був вищим за показники хворих на ВГЛ-6 менінгіт ($p < 0,05$). Рівень білка у ЦСР хворих був достовірно вищим лише при ЕБВ МЕ порівняно з групами менінгіту відповідної етіології ($p < 0,05$). На жаль, мала кількість хворих на МЕ ВЗВ та ЦМВ етіології не дозволила провести статистичну обробку показників ЦСР цих хворих (таблиця 3.14). При порівнянні показників ЦСР хворих на М/МЕ з різною етіологією уражень ЦНС достовірної різниці не було виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 3.14

Показники клініко-біохімічного аналізу ЦСР у хворих на гострі герпесвірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації, ($M \pm m$)

Показник	Етіологія М/МЕ						
	ВПГ 1,2 (n = 20)		ВЗВ (n = 13)	ЕБВ (n = 19)		ВГЛ-6 (n = 14)	
	М (n = 15)	МЕ (n = 5)	М (n = 13)	М (n = 8)	МЕ (n = 11)	М (n = 9)	МЕ (n = 5)
Цитоз, 10 ⁶ /мкл	417,4 ± 62,85	259,2 ± 75,87 ¹	462,82± 169,17	682,38± 205,01	327,13± 111,76 ¹	386,44± 119,46	607,40± 225,0 ¹
Білок, г/л	0,70 ± 0,08	0,41 ± 0,07 ¹	1,13± 0,36	0,50 ± 0,08	1,51 ± 0,53 ¹	1,07 ± 0,45	1,15 ± 0,26
Нейтрофіли, %	7,93 ± 3,62	14,4 ± 5,80 ¹	15,56± 7,48	15,38± 4,97	32,13 ± 11,71 ¹	13,78 ± 10,15	21,40 ± 8,52
Лімфоцити, %	92,07 ± 3,62	85,6 ± 5,80	84,44 ± 7,48	84,63 ± 4,97	67,88 ± 11,71	86,22 ± 10,15	78,60 ± 8,52
Глюкоза, ммоль/л	2,91 ± 0,14	2,66 ± 0,28	3,01 ± 0,19	2,89 ± 0,12	2,58 ± 0,29	3,24 ± 0,26	2,98 ± 0,15
Хлориди, ммоль/л	114,31± 1,63	117,8± 1,59	110,75± 2,81	113,75± 1,37	116,57± 1,41	115,33± 1,04	112,25± 2,55

Примітка. ¹ – статистично достовірна різниця показників між хворими на менінгіт та менінгоенцефаліт однакової етіології ($p < 0,05$).

Таким чином, клінічний перебіг гострих герпесвірусних М/МЕ відрізняється типовим гострим початком з явищ загальної інтоксикації та загальноомозковою симптоматикою середньої чи помірної вираженості. Слабко вираженими є менінгеальні симптоми та відносно рідко виникає блювота. У хворих з МЕ виникають мультивогнищеві ураження ЦНС, що супроводжуються різноманітною неврологічною симптоматикою від ністагму до стійких інтелектуально-мнестичних розладів та парезів.

На жаль, виокремити симптоми, що дозволили б лікарів-практику впевнено проводити клінічну диференціальну діагностику між герпесвірусними М/МЕ, особливо у хворих на менінгіти, не є можливим, та ПЛР ЦСР має бути виконана у всіх випадках серозного менінгіту чи менінгоенцефаліту. Можна лише сказати, що у хворих на оперізувальний герпес можна очікувати ВЗВ етіологію М/МЕ.

Часте виявлення у хворих на ВГЛ-6 М/МЕ стійкого галюцинаторного та маячного синдромів, інтелектуально-мнестичних розладів на тлі слабо виражених або відсутніх вогнищевих неврологічних розладів та відсутності змін на МРТ головного мозку є цікавим і потребує подальших досліджень задля розкриття особливостей патогенезу уражень клітин ЦНС при цьому захворюванні.

Нами було проаналізовано клінічну картину та результати лабораторних показників у 39 випадків ентеровірусної нейроінфекції. Серед них – 20 (51,28 %) чоловіків та 19 (48,72 %) жінок. Середній вік хворих становив $24,05 \pm 0,91$ року. У всіх випадках гострих нейроінфекцій ентеровірусної етіології, що були під нашим спостереженням, діагностовано менінгіт.

Результати аналізу клінічної картини ентеровірусних менінгітів, показали, що вони характеризуються гострим початком з появи головного болю, лихоманки, слабкості, кашлю та болю в горлі. Підвищення температури тіла до $37,2-38^{\circ}\text{C}$ спостерігалось у 58,97 % пацієнтів, до $38,1-40^{\circ}\text{C}$ – у 41,02 % хворих, головний біль – у 100 %, біль у горлі у 23,07 %, кашель у 17,95 % хворих.

Диспепсичні симптоми виникали лише у 23,07 % хворих у вигляді діареї (20,51 %) і дискомфорту в животі (23,07 %) (таблиця 3.15).

Таблиця 3.15

Клінічні симптоми у хворих на гострі ентеровірусні менінгіти

Симптом (n, %)	Хворі на ентеровірусні менінгіти (n = 39)
Головний біль	39 (100 %)
Підвищення температури тіла	
37,2 – 38°С	23 (58,97 %)
38,1 – 39°С	13 (33,33 %)
39,1 – 40°С	3 (7,69 %)
Менінгеальні знаки відсутні	6 (15,39 %)
Менінгеальні знаки незначні	24 (61,54 %)
Менінгеальні знаки середньої вираженості	9 (23,07 %)
Менінгеальні знаки виражені	0
Фотофобія	7 (17,95 %)
Запаморочення,	9 (23,08 %)
Нудота	29 (74,36 %)
Бльовота	27 (69,23 %)
Діарея	8 (20,51 %)
Дискомфорт у животі	9 (23,07 %)
Біль у горлі	9 (23,07 %)
Кашель	7 (17,95 %)
Збільшення підщелепних, передньошийних лімфовузлів	3 (7,69 %)

На 2–3-й день захворювання стан погіршувався за рахунок зростання інтенсивності головного болю, появи фотофобії, блювоти. Через що хворі звертались до лікаря або викликали швидку допомогу.

Пацієнти надходили лікарні на $3,33 \pm 0,27$ добу хвороби. Під час первинного огляду звертали на себе увагу відсутність або слабе вираження менінгеальних симптомів у понад 76 % пацієнтів (таблиця 3.15).

Показники клінічного аналізу крові, навіть у перші дні госпіталізації у хворих на ентеровірусні менінгіти не відрізнялися від норми (таблиця 3.16).

Таблиця 3.16

Показники клінічного аналізу крові хворих на гострі ентеровірусні менінгіти у першу добу госпіталізації, $M \pm m$

Показник	Ентеровірусні менінгіти (n = 39)	Група порівняння (n = 15)
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,23 \pm 0,11$	$4,05 \pm 0,32$
Гемоглобін, г/л	$131,14 \pm 4,02$	$122,98 \pm 4,32$
Лейкоцити, $10^9/л$	$6,55 \pm 0,71$	$6,61 \pm 0,62$
Еозинофіли, %	$1,05 \pm 0,58$	$1,03 \pm 0,32$
Паличкоядерні лейкоцити, %	$3,02 \pm 0,21$	$4,05 \pm 0,37$
Сегментоядерні лейкоцити, %	$67,45 \pm 3,02$	$62,18 \pm 4,54$
Лімфоцити, %	$22,41 \pm 3,06$	$25,90 \pm 4,11$
Моноцити, %	$8,25 \pm 0,87$	$7,68 \pm 0,71$
Тромбоцити, $10^9/л$	$243,04 \pm 6,15$	$251,76 \pm 7,62$
ШОЕ, мм/год	$6,93 \pm 2,05$	$7,09 \pm 2,47$

У клініко-біохімічному аналізі ЦСР хворих на ентеровірусні менінгіти на першу добу госпіталізації ми виявили два види змін – у 24 (61,54 %) пацієнтів у плеоцитозі кількість лімфоцитів була вищою за 50 %, а в інших 15 (38,46 %) хворих кількість нейтрофілів була вищою за 50 %. Для статистичного аналізу показників дослідження ЦСР пацієнти були розподілені на дві групи за рівнем лімфоцитів вищим або нижчим за 50 % (таблиця 3.17).

У пацієнтів з рівнем лімфоцитів, меншим за 50 %, був виявлений достовірно вищий рівень плеоцитозу ($p < 0,05$) (таблиця 3.17). В обох групах хворих показники ЦСР характеризувались відносно невисоким підвищенням

рівнем лейкоцитів до $100 - 500 \times 10^6/1$ мкл ЦСР і підвищеним рівнем білка до $0,3 - 0,6$ г/л. Інші параметри клініко-біохімічного аналізу ЦСР залишалися в межах норми. Через 10-12 діб лікування запальні зміни у ЦСР зменшувались, але рівень лейкоцитів залишався підвищеним порівняно з нормальними значеннями (таблиця 3.17). Порівнюючи клінічний перебіг хвороби, ми не виявили достовірних відмінностей між пацієнтами з переважанням лімфоцитів або нейтрофілів у ЦСР.

Таблиця 3.17

Показники клініко-біохімічного аналізу ЦСР у хворих на ентеровірусний менінгіт залежно від рівня лімфоцитів на першу та 10-12-ту добу госпіталізації, $M \pm m$

Показник	Хворі з кількістю лімфоцитів, більшою за 50 % (n = 24)		Хворі з кількістю лімфоцитів, меншою за 50 % (n = 15)	
	перша доба госпіталізації	10-12-а доба госпіталізації	перша доба госпіталізації	10-12-а доба госпіталізації
плеоцитоз, $10^6/1$ мл	$187,70 \pm 8,12^1$	$51,35 \pm 2,51$	$309,53 \pm 10,03^1$	$41,08 \pm 2,87$
білок, г/л	$0,51 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,02$
нейтрофіли, %	$19,26 \pm 2,43^1$	$4,53 \pm 1,07$	$73,87 \pm 3,11^1$	$5,63 \pm 1,80$
лімфоцити, %	$81,58 \pm 2,50^1$	$96,00 \pm 1,15$	$25,2 \pm 3,2^1$	$90,08 \pm 6,55$
глюкоза, ммоль/л	$3,10 \pm 0,13^1$	$2,58 \pm 0,12$	$2,77 \pm 0,27^1$	$2,81 \pm 0,15$
хлориди, ммоль/л	$116,40 \pm 1,98$	$114,23 \pm 2,37$	$118,70 \pm 2,77$	$111,46 \pm 2,50$

Примітка. ¹ – статистично значуща різниця між показниками хворих з рівнем лімфоцитів у ЦСР вищим чи нижчим за 50 % ($p < 0,05$).

Після початку лікування хворих в ОКІЛ стан усіх хворих швидко покращувався. Основні симптоми хвороби, такі як головний біль, зникли на $3,95 \pm 0,35$ доби лікування, температура тіла нормалізувалась на $4,00 \pm 0,58$ доби, менінгеальні симптоми зникали на $2,67 \pm 0,27$ доби. У жодного пацієнта не

спостерігалися ускладнення хвороби. Тривалість лікування в лікарні становила $15,10 \pm 0,45$ доби.

Таким чином, на сучасному етапі захворюваність на бактеріальні та вірусні М/МЕ в м. Харкові та Харківській області має спорадичний характер. У переважної більшості хворих на М/МЕ – 64,52% спостерігаються серозні М/МЕ. Захворюваність на гнійні М/МЕ має спорадичний характер без чітко вираженої сезонності. З липня по листопад спостерігається сезонне підвищення кількості хворих на серозні М/МЕ за рахунок підвищення кількості ентеровірусних нейроінфекцій.

Серед етіологічних чинників бактеріальних М/МЕ переважають *Streptococcus pneumoniae* та *Neisseria meningitidis*, що виділено відповідно у 21,25 % та 13,59 % хворих. Залишається високим відсоток хворих на гнійні М/МЕ з невизначеною етіологією хвороби – 53,65 %.

Серед етіологічних чинників серозних М/МЕ переважають ентеровіруси, виділені у 16,86% хворих. Серед хворих на серозні М/МЕ у 4,79 % визначено ВПГ 1,2 етіології хвороби, у 4,41 % випадків діагностовано ЕБВ М/МЕ, у 4,21 % – ВЗВ М/МЕ, у 2,87 % – ВГЛ-6 М/МЕ, у 0,96 % – ЦМВ М/МЕ. Загалом, герпесвірусну етіологію М/МЕ було визначено у 17,24 % хворих на серозні М/МЕ.

Середній вік пацієнтів із бактеріальними М/МЕ був достовірно вищим, ніж у групах з вірусними М/МЕ ($p < 0,01$). Наймолодшими були пацієнти з ентеровірусними менінгітами – $24,05 \pm 1,05$ року ($p < 0,01$).

Практично у всіх групах хворих кількість жінок та чоловіків була однаковою, проте у пацієнтів з ВПГ 1,2 значно переважали жінки – 16 (80 %) випадків з 20.

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок, що, на сучасному етапі в м. Харків та Харківській області клінічна картина менінгококових та пневмококових М/МЕ характеризується типовою для бактеріальних М/МЕ симптоматикою з бурхливим розвитком інтоксикаційного та менінгеального синдромів, швидким розвитком непродуктивних порушень функції ЦНС та

вогнищевої неврологічної симптоматики. Пневмококові М/МЕ характеризуються більш тяжким ураженням ЦНС та супроводжуються найвищою летальністю – 17,78 %. Зміни у клінічному аналізі крові характеризувалися лейкоцитозом із зсувом вліво та підвищенні ШОЕ, у ЦСР визначались значне підвищення рівня лейкоцитів за рахунок нейтрофілів та підвищення вмісту загального білка, що є типовим для бактеріальних М/МЕ.

У хворих на вірусні М/МЕ симптоми інтоксикаційного та менінгеального синдромів був менш вираженими та розвивались повільніше. Порівняно з хворими на бактеріальні М/МЕ, непродуктивні порушення свідомості у вигляді коми зустрічались рідше, однак частіше виникали вогнищеві неврологічні симптоми та інтелектуально-мнестичні розлади. Слід зазначити, що симптоми менінгеального синдрому порівняно з бактеріальними М/МЕ були слабо виражені. У 5 – 30 % хворих з вірусними менінгітами симптоми ригідності потиличних м'язів та Керніга були взагалі відсутні, у 25 – 35 % хворих нудота була відсутня, блювота спостерігалась не більш, ніж у 69,23 % хворих. Такі особливості перебігу вірусних М/МЕ часто є причиною діагностичних помилок, особливо на догоспітальному етапі та при пізній госпіталізації хворих.

Показники клінічного аналізу крові хворих на вірусні менінгіти на першу добу госпіталізації, відповідали показникам норми. Серед хворих з герпесвірусними МЕ, у 77,27 % спостерігався незначний лейкоцитоз, що не був вищий за $10,5 \times 10^9/\text{л}$, інших достовірних змін показників клінічного аналізу крові при герпесвірусних МЕ не зафіксовано.

Незважаючи на лімфотропність герпесвірусів, особливо ЕБВ, ЦМВ та ВГЛ-6, підвищення вмісту лімфоцитів було відсутнє. Зміни показників клініко-біохімічного аналізу ЦСР при вірусних М/МЕ характеризувались підвищенням рівня лейкоцитів від $100 \times 10^6/\text{мкл}$ до $1000 \times 10^6/\text{мкл}$, з переважанням кількості лімфоцитів та підвищенням вмісту білка з нормальним вмістом глюкози та хлоридів.

Під час аналізу клініко-лабораторних змін хворих на ентеровірусний менінгіт визначено, що він виникає переважно у молодих людей

($24,05 \pm 1,05$ року). Він характеризується гострим початком з лихоманкою, сильним головним болем, через 2-3 доби захворювання починається світлобоязнь, нудота і блювота. Менінгеальні симптоми у більшості пацієнтів, негативні (15,39 %) або незначно виражені (61,54 %). Нудота та блювота зустрічається лише у 69,23 % випадків. Навіть у перший день госпіталізації у пацієнтів з ентеровірусним менінгітом результати клінічного аналізу крові не відрізняються від показників норми.

У клініко-біохімічному аналізі ЦСР визначається підвищення рівня лейкоцитів на рівні $50 - 500 \times 10^6/\text{мкл}$, частіше переважають лімфоцити, але в 38,46 % рівень нейтрофілів був вищим, ніж 50 %.

Виявлені зміни в клінічному аналізі крові та клініко-біохімічному аналізі ЦСР мають низьку діагностичну та прогностичну цінність, не дозволяють оцінити глибину метаболічних порушень та тяжкість ураження ЦНС.

Аналіз змін у клінічному аналізі крові та клініко-біохімічному аналізі ЦСР у динаміці хвороби, дозволяє зробити висновок, що патологічні зміни у тканинах ЦНС та оболонках мозку зберігаються довше за основні клінічні прояви захворювання.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора [269-286].

РОЗДІЛ 4

СТАН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ

Для з'ясування особливостей метаболічних порушень у хворих на М/МЕ був проведений аналіз змін показників лактату, ЛДГ, КК, КФ, ХЕ у ЦСР, в залежності від етіології хвороби та тяжкості ураження ЦНС. Аналіз показників ЦСР проводився у динаміці хвороби – на першу добу госпіталізації та на 10-12 добу лікування.

Згідно з отриманими даними вміст КК упродовж першої доби госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіти становив: при менінгококовому менінгіті – $2,63 \pm 0,26$ Од/л, при пневмококовому – $3,61 \pm 0,43$ Од/л, при ВПГ 1,2 М – $3,02 \pm 0,48$ Од/л, при ВЗВ М – $3,25 \pm 0,27$ Од/л, при ЕБВ М – $5,02 \pm 0,84$ Од/л, при ВГЛ-6 М – $4,29 \pm 0,30$ Од/л, при ентеровірусному М – $3,24 \pm 0,52$ Од/л, у групі порівняння – $2,43 \pm 0,61$ Од/л. У хворих з МЕ вміст креатинкінази у ЦСР на першу добу госпіталізації дорівнював: при менінгококовій інфекції – $4,04 \pm 0,28$ Од/л, пневмококовій – $4,15 \pm 0,30$ Од/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $5,19 \pm 0,49$ Од/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $1,34 \pm 0,20$ Од/л, ЕБВ МЕ – $3,16 \pm 0,50$ Од/л, ВГЛ-6 МЕ – $4,99 \pm 0,48$ Од/л (таблиця 4.1).

Аналіз отриманих даних свідчить про наявність залежності рівня креатинкінази від ступеня тяжкості ураження ЦНС та етіології хвороби. Рівень креатинкінази хворих на менінгіт був достовірно вищим порівняно з групою порівняння при пневмококовій, ВЗВ та ВГЛ-6 М/МЕ ($p < 0,05$). При порівнянні даних групи порівняння та груп з МЕ достеменно вищими показники креатинкінази були у хворих на менінгококовий, пневмококовий та ВГЛ-6 МЕ ($P < 0,05$).

Таким чином, при бактеріальних М/МЕ рівень креатинкінази вищий у хворих на МЕ та найвищий у хворих з летальним наслідком. При пневмококовій інфекції різниця показників груп менінгіту та МЕ не достовірна ($P = 0,5607$),

тимчасом як при менінгококових М/МЕ рівень креатинкінази в групі МЕ був достовірно вищим порівняно з групою менінгіту ($p = 0,0120$). При вірусних М/МЕ рівень креатинкінази навпаки був нижчим при МЕ, однак лише при ВПГ 1,2 МЕ різниця показників була достовірною ($p = 0,0301$), у хворих на ВПГ 1,2 МЕ рівень креатинкінази був також достовірно нижчим порівняно з МЕ іншої етіології (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Рівень креатинкінази у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Креатинкіназа, Од/л		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$2,63 \pm 0,26$	$4,04 \pm 0,28^1$	$p = 0,0120$
Пневмококова	$3,61 \pm 0,43^1$	$4,15 \pm 0,30^1$	$p = 0,5607$
Летальні випадки		$5,19 \pm 0,49^1$	
ВПГ 1,2	$3,02 \pm 0,48$	$1,34 \pm 0,20^1$	$p = 0,0301$
ВЗВ	$3,25 \pm 0,27$		
ЕБВ	$5,02 \pm 0,84^1$	$3,16 \pm 0,50$	$p = 0,0627$
ВГЛ-6	$4,29 \pm 0,30^1$	$4,99 \pm 0,48^1$	$p = 0,6605$
Ентеровірусна	$3,24 \pm 0,52$		
Група порівняння	$2,43 \pm 0,61$		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

На 10-12-ту добу госпіталізації в динаміці хвороби рівень креатинкінази у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $1,04 \pm 0,16$ Од/л, при пневмококовому М – $2,57 \pm 0,24$ Од/л, при ВПГ 1,2 М –

2,42 ± 0,33 Од/л, при ВЗВ М – 2,19 ± 0,34 Од/л, при ЕБВ М – 3,48 ± 0,54 Од/л, при ВГЛ-6 М – 1,54 ± 0,18 Од/л, при ентеровірусному М – 4,24 ± 0,31 Од/л. У хворих на МЕ вміст креатинкінази у ЦСР на 10-12-ту добу лікування дорівнював: при менінгококовій інфекції – 1,92 ± 0,11 Од/л, пневмококовій – 2,68 ± 0,21 Од/л, при ВПГ 1,2 МЕ – 1,23 ± 0,17 Од/л, ЕБВ МЕ – 1,93 ± 0,46 Од/л, ВГЛ-6 МЕ – 4,96 ± 0,54 Од/л (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Рівень креатинкінази у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Креатинкіназа, Од/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	1,04 ± 0,16 ^{1,2}	1,92 ± 0,11 ²	р = 0,0051
Пневмококова	2,57 ± 0,24 ²	2,68 ± 0,21 ²	р = 1,0
ВПГ 1,2	2,42 ± 0,33	1,23 ± 0,17 ¹	р = 0,0180
ВЗВ	2,19 ± 0,34 ²		
ЕБВ	3,48 ± 0,54 ²	1,93 ± 0,46 ²	р = 0,0199
ВГЛ-6	1,54 ± 0,18 ²	4,96 ± 0,54 ¹	р = 0,0084
Ентеровірусна	4,24 ± 0,31		
Група порівняння	2,43 ± 0,61		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (р < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (р < 0,05).

Динаміка змін рівня креатинкінази в динаміці лікування представлена на рисунку 4.1. Отримані дані свідчать про зменшення рівня креатинкінази в динаміці лікування у всіх групах хворих. Лише у хворих на ентеровірусний

менінгіт рівень креатинінази підвищився у динаміці лікування ($p < 0,05$) (рис 4.1).

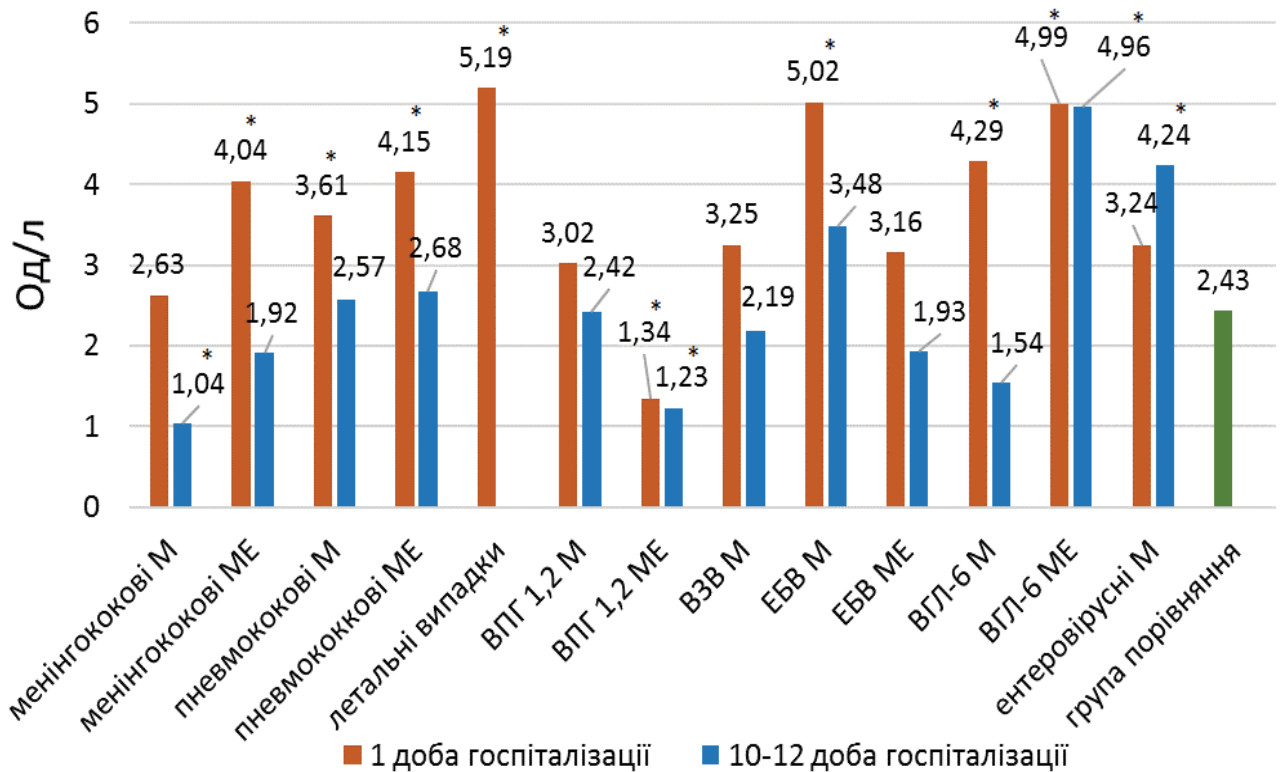


Рис. 4.1. Вміст креатинкінази у ЦСР хворих на М/МЕ в динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Водночас у хворих на ВГЛ-6 МЕ рівень креатинкінази не знижувався порівняно з показниками на першу добу госпіталізації і був достеменно вищий порівняно як з показниками групи порівняння, так із з усіма іншими групами хворих, окрім групи ентеровірусного менінгіту (рис. 4.1).

Згідно з отриманими даними вміст кислої фосфатази (КФ) у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих з менінгітом дорівнював: при менінгококовому менінгіті – $0,96 \pm 0,19$ Од/л, при пневмококовому – $0,90 \pm 0,11$ Од/л, при ВПГ 1,2 М – $0,82 \pm 0,10$ Од/л, при ВЗВ М – $0,84 \pm 0,11$ Од/л, при ЕБВ М – $1,06 \pm 0,11$ Од/л,

при ВГЛ-6 М – $0,77 \pm 0,08$ Од/л, при ентеровірусному М – $0,60 \pm 0,04$ Од/л, у групі порівняння – $0,65 \pm 0,02$ Од/л (таблиця 4.3).

У хворих з МЕ вміст КФ у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $0,64 \pm 0,06$ Од/л, пневмококовій – $0,74 \pm 0,10$ Од/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $0,32 \pm 0,06$ Од/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $0,34 \pm 0,08$ Од/л, ЕБВ МЕ – $0,37 \pm 0,05$ Од/л, ВГЛ-6 МЕ – $0,82 \pm 0,04$ Од/л (таблиця 4.3).

Рівень КФ у ЦСР хворих на М/МЕ на першу добу госпіталізації представлено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Рівень КФ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Кисла фосфатаза, Од/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$0,96 \pm 0,19$ ¹	$0,64 \pm 0,06$	p = 0,1335
Пневмококова	$0,90 \pm 0,11$ ¹	$0,74 \pm 0,10$	p = 0,0522
Летальні випадки		$0,32 \pm 0,06$ ¹	
ВПГ 1,2	$0,82 \pm 0,10$ ¹	$0,34 \pm 0,08$ ¹	p = 0,00159
ВЗВ	$0,84 \pm 0,11$ ¹		
ЕБВ	$1,06 \pm 0,11$ ¹	$0,37 \pm 0,05$ ¹	p = 0,00004
ВГЛ-6	$0,77 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,04$	p = 0,8912
Ентеровірусна	$0,60 \pm 0,04$		
Група порівняння	$0,65 \pm 0,02$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05).

Аналіз отриманих даних засвідчує наявність залежності рівня КФ від ступеня тяжкості ураження ЦНС та етіології хвороби. Рівень КФ хворих на менінгіт був достовірно вищим порівняно з групою порівняння при пневмококовій, менінгококовій та ЕБВ етіології М/МЕ ($p < 0,05$). У групах з МЕ рівень КФ знижувався практично у всіх групах. У хворих з летальним наслідком ЕБВ та ВПГ 1,2 МЕ рівень КФ достовірно нижчий порівняно з менінгітом та групою порівняння (таблиця 4.3). Таким чином, зниження рівня КФ у хворих на МЕ є відображенням зриву компенсаторно-приспосувальних реакцій та має діагностичну й прогностичну цінність, особливо у хворих на бактеріальні М/МЕ. Показники вмісту КФ у ЦСР хворих на М/МЕ, що були отримані у періоді ранньої реконвалесценції представлений у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Рівень кислої фосфатази у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Кисла фосфатаза, Од/л		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$0,85 \pm 0,26$ ^{1,2}	$1,11 \pm 0,22$ ^{1,2}	p = 0,5258
Пневмококова	$0,48 \pm 0,07$ ^{1,2}	$0,76 \pm 0,09$ ²	p = 0,00984
ВПГ 1,2	$0,59 \pm 0,11$ ²	$0,70 \pm 0,09$ ²	p = 0,6934
ВЗВ	$0,67 \pm 0,08$ ²		
ЕБВ	$0,74 \pm 0,09$ ^{1,2}	$0,73 \pm 0,19$ ²	p = 0,70156
ВГЛ-6	$0,74 \pm 0,05$ ¹	$0,59 \pm 0,12$ ²	p = 0,3055
Ентеровірусна	$0,67 \pm 0,04$		
Група порівняння	$0,65 \pm 0,02$		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації ($p < 0,05$).

На 10-12-ту добу госпіталізації рівень КФ у ЦСР хворих на менінгіт дорівнював: при менінгококовому менінгіті – $0,85 \pm 0,26$ Од/л, при пневмококовому М – $0,48 \pm 0,07$ Од/л, при ВПГ 1,2 М – $0,59 \pm 0,11$ Од/л, при ВЗВ М – $0,67 \pm 0,08$ Од/л, при ЕБВ М – $0,74 \pm 0,09$ Од/л, при ВГЛ-6 М – $0,74 \pm 0,05$ Од/л, при ентеровірусному М – $0,67 \pm 0,04$ Од/л (таблиця 4.4).

У хворих на МЕ вміст КФ у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $1,11 \pm 0,22$ Од/л, пневмококовій – $0,76 \pm 0,09$ Од/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $0,70 \pm 0,09$ Од/л, ЕБВ МЕ – $0,73 \pm 0,19$ Од/л, ВГЛ-6 МЕ – $0,59 \pm 0,12$ Од/л (таблиця 4.4).

Динаміка змін рівня КФ у динаміці лікування представлена на рисунку 4.2.

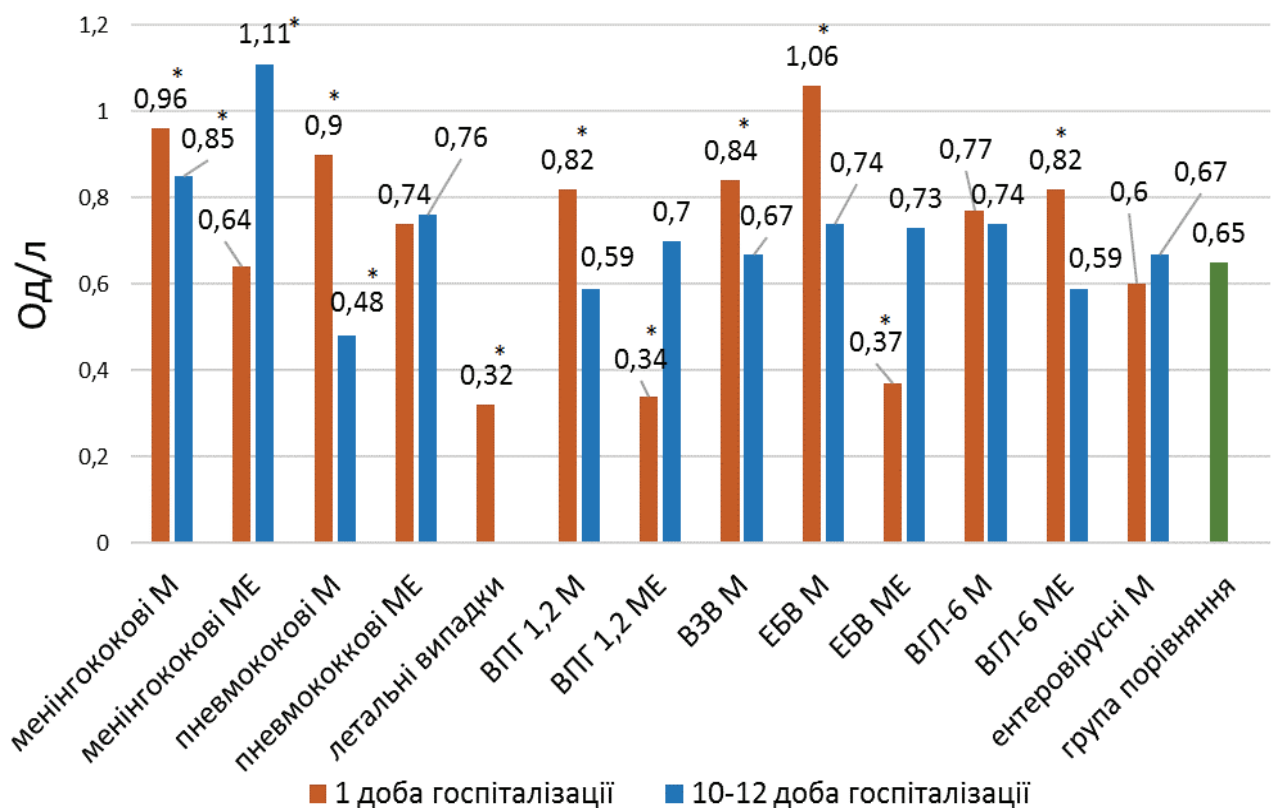


Рис. 4.2. Вміст кислої фосфатази у ЦСР хворих на М/МЕ в динаміці лікування

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Згідно з отриманими даними динаміка змін КФ була різноспрямованою. На 10-12-ту добу лікування нами визначено достовірно вищі рівні КФ порівняно з показниками групи порівняння у хворих на менінгококовий, ЕБВ та ВГЛ-6 менінгіт та менінгококовий МЕ ($p < 0,05$). Водночас у хворих на пневмококовий менінгіт рівень КФ знижувався порівняно з показниками на першу добу госпіталізації і був достовірно нижчим порівняно як з показниками групи порівняння, так і з усіма іншими групами хворих (рис. 4.2).

Згідно з отриманими даними вміст лактату у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $3,23 \pm 0,37$ ммоль/л, при пневмококовому М – $4,41 \pm 0,32$ ммоль/л, при ВПГ 1,2 М – $1,95 \pm 0,23$ ммоль/л, при ВЗВ М – $2,11 \pm 0,21$ ммоль/л, при ЕБВ М – $1,39 \pm 0,13$ ммоль/л, при ВГЛ- 6 М – $3,00 \pm 0,16$ ммоль/л, при ентеровірусному М – $1,43 \pm 0,11$ ммоль/л, у групі порівняння – $1,65 \pm 0,29$ ммоль/л.

У хворих з МЕ вміст лактату у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $5,51 \pm 0,41$ ммоль/л, пневмококовій – $6,20 \pm 0,24$ ммоль/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $8,58 \pm 0,69$ ммоль/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $2,49 \pm 0,19$ ммоль/л, ЕБВ МЕ – $3,08 \pm 0,32$ ммоль/л, ВГЛ-6 МЕ – $4,07 \pm 0,46$ ммоль/л (таблиця 4.5).

Аналіз отриманих даних свідчить про наявність залежності рівня лактату від ступеня тяжкості ураження ЦНС та етіології хвороби. Рівень лактату при бактеріальних М/МЕ був найвищим, зростав відповідно до тяжкості ураження ЦНС та був найвищим у пацієнтів з летальним наслідком. У хворих на менінгіт вміст лактату був достовірно вищим порівняно з групою порівняння при менінгококовій, пневмококовій та ВГЛ-6 етіології М/МЕ.

У всіх груп хворих на МЕ показники вмісту лактату у ЦСР були достовірно вищими, ніж у групі порівняння. У хворих з летальним наслідком підвищення рівня лактату було особливо значним – $8,58 \pm 0,69$ ммоль/л, що достовірно вище за показники всіх інших груп ($p < 0,05$). У групах хворих на вірусні менінгіти рівень лактату не відрізнявся від показників групи порівняння.

Лише у хворих на ВГЛ-6 МЕ він був вищим порівняно з групою порівняння та з всіма іншими вірусними М/МЕ ($p < 0,05$).

У хворих на МЕ вірусної етіології рівень лактату був вищим за показники групи порівняння та груп хворих на менінгіт ($p < 0,05$), причому найвищі рівні визначались у групі хворих на МЕ ВГЛ-6 етіології (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Рівень лактату у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Лактат, ммоль/л		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$3,23 \pm 0,37^1$	$5,51 \pm 0,41^1$	$p = 0,0024$
Пневмококова	$4,41 \pm 0,32^1$	$6,20 \pm 0,24^1$	$p = 0,0059$
Летальні випадки		$8,58 \pm 0,69^1$	
ВПГ 1,2	$1,95 \pm 0,23$	$2,49 \pm 0,19^1$	$p = 0,0407$
ВЗВ	$2,11 \pm 0,21$		
ЕБВ	$1,39 \pm 0,13$	$3,08 \pm 0,32^1$	$p = 0,0002$
ВГЛ-6	$3,00 \pm 0,16^1$	$4,07 \pm 0,46^1$	$p = 0,0274$
Ентеровірусна	$1,43 \pm 0,11$		
Група порівняння	$1,65 \pm 0,29$		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

На 10-12-ту добу госпіталізації рівень лактату у ЦСР хворих знижувався до показників групи порівняння та у хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $1,54 \pm 0,19$ Од/л, при пневмококовому – $2,58 \pm 0,29$ Од/л, при ВПГ 1,2 М – $1,30 \pm 0,15$ Од/л, при ВЗВ М – $1,32 \pm 0,13$ Од/л, при ЕБВ

М – $1,11 \pm 0,12$ Од/л, при ВГЛ-6 М – $1,03 \pm 0,12$ Од/л, при ентеровірусному М – $1,10 \pm 0,04$ Од/л.

У хворих на МЕ вміст лактату у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $2,46 \pm 0,29$ Од/л, пневмококовій – $2,80 \pm 0,12$ Од/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $1,24 \pm 0,14$ Од/л, ЕБВ МЕ – $1,91 \pm 0,27$ Од/л, ВГЛ-6 МЕ – $1,20 \pm 0,07$ Од/л (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Рівень лактату у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Лактат, ммоль/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$1,54 \pm 0,19$ ²	$2,46 \pm 0,29$ ^{1,2}	р = 0,0217
Пневмококова	$2,58 \pm 0,29$ ^{1,2}	$2,80 \pm 0,12$ ^{1,2}	р = 0,3913
ВПГ 1,2	$1,30 \pm 0,15$	$1,24 \pm 0,14$ ²	р = 0,6221
ВЗВ	$1,32 \pm 0,13$ ²		
ЕБВ	$1,11 \pm 0,12$	$1,91 \pm 0,27$ ²	р = 0,0073
ВГЛ-6	$1,03 \pm 0,12$ ^{1,2}	$1,20 \pm 0,07$ ²	р = 0,4710
Ентеровірусна	$1,10 \pm 0,04$		
Група порівняння	$1,65 \pm 0,29$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (р < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (р < 0,05).

Динаміка змін рівня лактату в динаміці лікування представлена у рисунку 4.3. Отримані дані свідчать про нормалізацію рівня лактату в динаміці лікування у хворих на вірусні М/МЕ та менінгококовий менінгіт. Однак вміст

лактату у ЦСР залишався достеменно вищими за показники групи порівняння у хворих на ПМ, та ПМЕ і ММЕ (таблиця 4.6 та рис. 4.3).

Збереження підвищеного вмісту лактату підтверджують тривалий характер гіпоксично-ішемічних порушень тканин ЦНС у хворих на бактеріальні менінгіти, що більш виражені при пневмококовій інфекції.

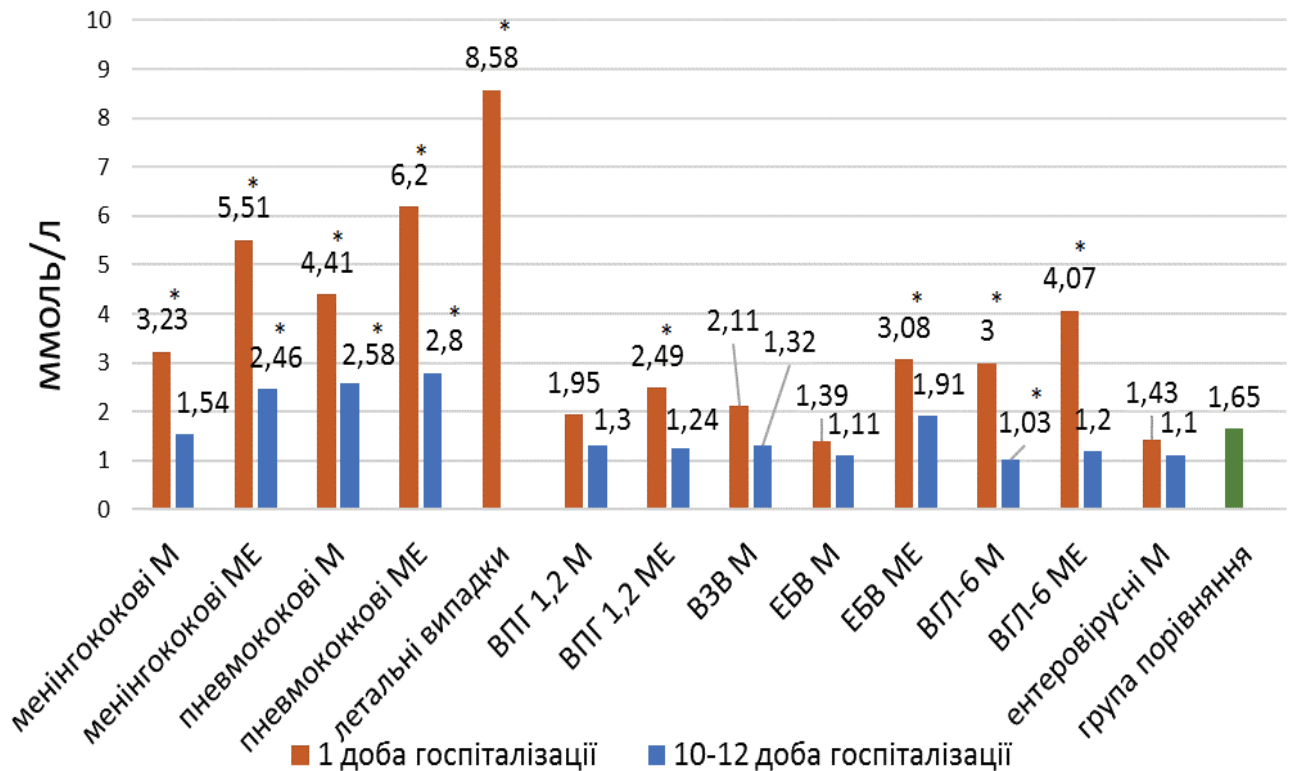


Рис. 4.3. Вміст лактату в ЦСР хворих на М/МЕ в динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Згідно з отриманими даними рівень ЛДГ у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $21,24 \pm 1,13$ Од/л, при пневмококовому – $31,79 \pm 1,13$ Од/л, при ВПГ 1,2 М – $27,36 \pm 1,57$ Од/л, при ВЗВ М – $24,86 \pm 2,42$ Од/л, при ЕБВ М – $19,61 \pm 1,99$ Од/л, при ВГЛ-6 М – $26,94 \pm 1,57$ Од/л, при ентеровірусному М – $15,02 \pm 1,23$ Од/л, у групі порівняння – $25,04 \pm 2,32$ Од/л (таблиця 4.7).

У хворих з МЕ рівень ЛДГ у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $16,73 \pm 1,38$ Од/л, пневмококовій – $24,32 \pm 1,29$ Од/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $17,93 \pm 1,49$ Од/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $30,40 \pm 0,68$ Од/л, ЕБВ МЕ – $20,82 \pm 3,81$ Од/л, ВГЛ- 6 МЕ – $18,45 \pm 1,00$ Од/л (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Рівень ЛДГ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	ЛДГ, Од/л		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$21,24 \pm 1,13$ ¹	$16,73 \pm 1,38$ ¹	p = 0,0332
Пневмококова	$31,79 \pm 1,13$ ¹	$24,32 \pm 1,29$	p = 0,0027
Летальні випадки		$17,93 \pm 1,49$ ¹	
ВПГ 1,2	$27,36 \pm 1,57$	$30,40 \pm 0,68$ ¹	p = 0,0767
ВЗВ	$24,86 \pm 2,42$		
ЕБВ	$19,61 \pm 1,99$ ¹	$20,82 \pm 3,81$	p = 0,6614
ВГЛ-6	$26,94 \pm 1,57$	$18,45 \pm 1,00$ ¹	p = 0,0192
Ентеровірусна	$15,02 \pm 1,23$ ¹		
Група порівняння	$25,04 \pm 2,32$		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05).

Аналіз отриманих даних свідчить про залежність рівня ЛДГ від ступеня тяжкості ураження ЦНС та етіології хвороби. Рівень ЛДГ у хворих на менінгіт був достовірна достовірно вищим у порівнянні з групою порівняння лише при пневмококових М/МЕ. Тимчасом як у хворих на менінгококовий, ВЕВ,

ентеровірусний менінгіт рівень ЛДГ був достовірно нижчим за показники групи порівняння ($p < 0,05$). У хворих на МЕ рівень ЛДГ знижувався та був нижчим за показники груп менінгіту при менінгококовому, пневмококовому та ВГЛ-6 МЕ. У хворих з летальним наслідком рівень ЛДГ був також нижчим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Достовірної різниці рівнів ЛДГ у хворих з летальним захворюванням та МЕ нами не виявлено (таблиця 4.7).

Беручи до уваги визначені зміни показників, що відображають ступінь гіпоксично-ішемічних порушень тканин головного мозку, ми оцінили можливість використання рівнів лактату та ЛДГ для оцінювання тяжкості гіпоксичних порушень тканин мозку при М/МЕ. Отримані дані свідчать про те, що рівень лактату та ЛДГ у ЦСР має найбільше значення у хворих на бактеріальні М/МЕ.

Відомо, що розвиток гіпоксичних порушень у тканинах ЦНС при бактеріальних менінгітах є типовим та одним з провідних патогенетичних механізмів ураження клітин ЦНС. Нами доведено можливість підвищення ефективності діагностики та прогнозу перебігу гострих бактеріальних М/МЕ шляхом оцінки вираженості гіпоксично-ішемічних порушень у тканинах ЦНС хворих.

З діагностичною метою пропонується визначати рівень лактату та активність лактатдегідрогенази у ЦСР хворих на гострі бактеріальні М/МЕ. Отримані дані використовуються для визначення індексу гіпоксії (ІГ) тканин ЦНС за допомогою формули 4.1:

$$\text{ІГ} = \text{ЛДГ/Л}, \quad (\text{ф. 4.1})$$

де ІГ – індекс гіпоксії, ЛДГ – активність лактатдегідрогенази у ЦСР у О/Л, Л – вміст лактату у ЦСР у ммоль/л.

У хворих, показник ІГ яких вищий за 7 – ступінь гіпоксично-ішемічних порушень є середньотяжким та ризик несприятливого перебігу хвороби відсутній; у хворих, ІГ яких від 4 до 7 – ступінь гіпоксично-ішемічних порушень є тяжким та ризик несприятливого перебігу хвороби дорівнює 5 %; у хворих, ІГ

яких нижчий за 4 – ступінь гіпоксично-ішемічних порушень є вкрай тяжким, та ризик несприятливого перебігу хвороби не нижчий, ніж 25 %.

На 10-12-ту добу госпіталізації у динаміці хвороби рівень ЛДГ у ЦСР хворих на менінгіт дорівнював: при менінгококовому менінгіті – $18,66 \pm 2,47$ Од/л, при пневмококовому – $22,63 \pm 0,72$ Од/л, при ВПГ 1,2 М – $17,93 \pm 1,10$ Од/л, при ВЗВ М – $19,92 \pm 3,80$ Од/л, при ЕБВ М – $21,78 \pm 2,38$ Од/л, при ВГЛ-6 М – $14,79 \pm 0,88$ Од/л, при ентеровірусному М – $14,28 \pm 1,04$ Од/л (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8

Рівень ЛДГ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	ЛДГ, Од/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$18,66 \pm 2,47$ ^{1, 2}	$17,68 \pm 1,54$ ^{1, 2}	p = 0,9136
Пневмококова	$22,63 \pm 0,72$ ²	$23,17 \pm 0,77$	p = 0,6434
ВПГ 1,2	$17,93 \pm 1,10$ ^{1, 2}	$19,57 \pm 0,88$ ^{1, 2}	p = 0,4021
ВЗВ	$19,92 \pm 3,80$ ^{1, 2}		
ЕБВ	$21,78 \pm 2,38$	$23,89 \pm 3,12$	p = 0,4273
ВГЛ-6	$14,79 \pm 0,88$ ^{1, 2}	$16,07 \pm 1,15$ ^{1, 2}	p = 0,4648
Ентеровірусна	$14,28 \pm 1,04$ ¹		
Група порівняння	$25,04 \pm 2,32$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (p < 0,05).

У хворих на МЕ вміст ЛДГ у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $17,68 \pm 1,54$ Од/л, пневмококовій – $23,17 \pm 0,77$ Од/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $19,57 \pm 0,88$ Од/л, ЕБВ МЕ – $23,89 \pm 3,12$ Од/л, ВГЛ-6 МЕ – $16,07 \pm 1,15$ Од/л (таблиця 4.8).

Динаміка змін рівня ЛДГ на першу та 10-12-ту добу лікування представлена у рисунку 4.4.

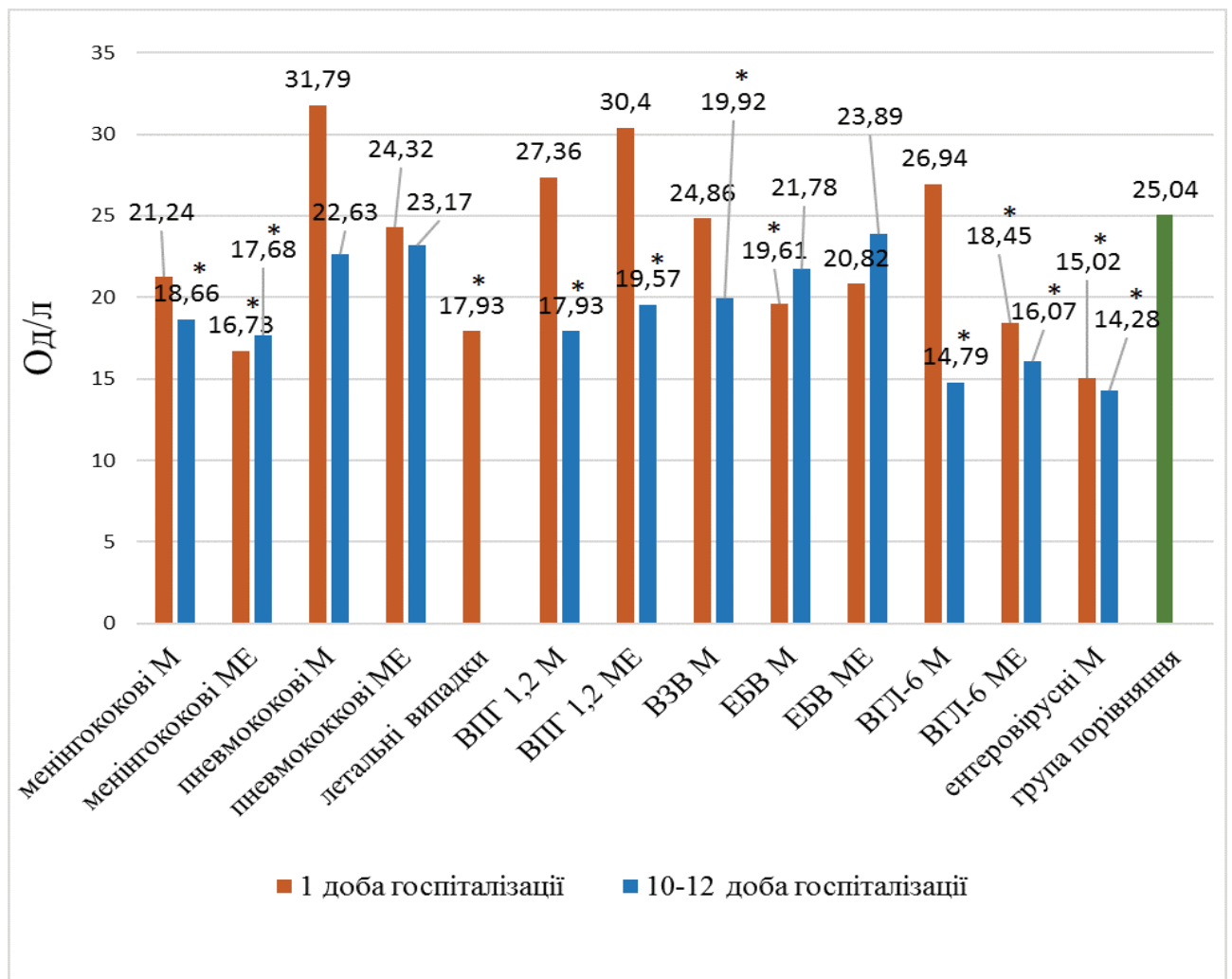


Рис. 4.4. Вміст ЛДГ у ЦСР хворих на М/МЕ в динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Отримані дані свідчать про зниження рівня ЛДГ у динаміці лікування як порівняно з показниками групи порівняння, так і з показниками вмісту ЛДГ на першу добу госпіталізації практично у всіх групах хворих. Найнижчі рівні ЛДГ визначено у хворих на менінгіти, особливо ентеровірусної етіології. Лише при ЕБВ М/МЕ рівень ЛДГ не мав достовірної різниці від показників порівняння як на першу, так і на 10-12-ту добу госпіталізації (рис. 4.4).

Згідно з отриманими даними рівень ХЕ у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт дорівнював: при менінгококовому менінгіті – $226,54 \pm 12,49$ Од/л, при пневмококовому – $253,30 \pm 6,63$ Од/л, при ВПГ 1,2 М – $174,97 \pm 15,44$ Од/л, при ВЗВ М – $154,44 \pm 18,90$ Од/л, при ЕБВ М – $111,16 \pm 7,80$ Од/л, при ВГЛ- 6 М – $182,08 \pm 16,66$ Од/л, при ентеровірусному М – $94,31 \pm 6,57$ Од/л, у групі порівняння $147,16 \pm 11,43$ Од/л (таблиця 4.9).

У хворих з МЕ рівень ХЕ у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $171,16 \pm 11,13$ Од/л, пневмококовій – $163,95 \pm 6,86$ Од/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $138,97 \pm 5,75$ Од/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $262,32 \pm 19,57$ Од/л, ЕБВ МЕ – $117,98 \pm 4,04$ Од/л, ВГЛ-6 МЕ – $122,40 \pm 4,25$ Од/л (таблиця 4.9).

Аналіз отриманих даних свідчить про наявність залежності рівня ХЕ від ступеня тяжкості ураження ЦНС та етіології хвороби. Рівень ХЕ у хворих на менінгіт був достовірно вищим при бактеріальних та ВГЛ-6 М порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$). Тимчасом як у хворих на ВЕБ та ентеровірусний менінгіт рівень ХЕ був достовірно нижчим за показники групи порівняння ($p < 0,05$). У хворих на бактеріальні та ВГЛ-6 МЕ рівень ХЕ був найнижчим порівняно з показниками хворих на менінгіт і групи порівняння ($p < 0,05$). У групі пацієнтів, що померли, активність ХЕ була найнижчою ($p < 0,0001$) (таблиця 4.9).

На 10-12-ту добу госпіталізації, рівень ХЕ у ЦСР хворих знижувався до показників групи порівняння, та у хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $97,90 \pm 15,18$ Од/л, при пневмококовому М – $135,26 \pm 9,80$ Од/л, при ВПГ 1,2 М – $134,69 \pm 19,56$ Од/л, при ВЗВ М –

159,82±19,28 Од/л, при ЕБВ М – 151,46 ± 16,31 Од/л, при ВГЛ-6 М – 162,12 ± 15,59 Од/л, при ентеровірусному М – 80,14 ± 2,53 Од/л (таблиця 4.10).

Таблиця 4.9

Рівень холінестерази у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Холінестераза, Од/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	226,54 ± 12,49 ¹	171,16 ± 11,13 ¹	p = 0,0322
Пневмококова	253,30 ± 6,63 ¹	163,95 ± 6,86 ¹	p = 0,0159
Летальні випадки		138,97 ± 5,75	
ВПГ 1,2	174,97 ± 15,44	262,32 ± 19,57 ¹	p = 0,0415
ВЗВ	154,44 ± 18,90		
ЕБВ	111,16 ± 7,80 ¹	117,98 ± 4,04 ¹	p = 0,2857
ВГЛ-6	182,08 ± 16,66 ¹	122,40 ± 4,25 ¹	p = 0,0281
Ентеровірусна	94,31 ± 6,57 ¹		
Група порівняння	147,16 ± 11,43		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05).

У хворих на МЕ вміст ХЕ у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – 167,44 ± 19,66 Од/л, пневмококовій – 126,73 ± 5,07 Од/л, при ВПГ 1,2 МЕ – 171,51 ± 15,50 Од/л, ЕБВ МЕ – 109,76 ± 6,11 Од/л, ВГЛ- 6 МЕ – 105,28 ± 4,00 Од/л (таблиця 4.10). Динаміка змін рівня ХЕ у динаміці лікування представлена у рисунку 4.5. Рівень холінестерази мав різноспрямовану динаміку – у хворих на бактеріальні М/МЕ, ВПГ 1,2, ВГЛ -6

М/МЕ та ентеровірусні менінгіти знижувався ($p < 0,05$), тоді як у групі ЕБВ менінгіту підвищувався чи залишався без достовірних змін у хворих на ЕБВ МЕ.

Отримані результати свідчать про наявність достовірних змін рівнів креатинкінази, кислої фосфатази, лактату, лактатдегідрогенази і холінестерази в ЦСР хворих як з бактеріальними, так і з вірусними М/МЕ на першу добу госпіталізації. Зміни вмісту досліджених показників є більш вираженими у хворих на МЕ, особливо у групах хворих на бактеріальні М/МЕ.

Таблиця 4.10

Рівень ХЕ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Холінестераза, Од/л		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	97,90±15,18 ^{1,2}	167,44±19,66 ¹	p = 0,0194
Пневмококова	135,26±9,80 ^{1,2}	126,73±5,07 ^{1,2}	p = 0,6982
ВПГ 1,2	134,69±19,56 ^{1,2}	171,51±15,50 ^{1,2}	p = 0,0881
ВЗВ	159,82±19,28		
ЕБВ	151,46±16,31 ²	109,76±6,11 ¹	p = 0,0398
ВГЛ-6	162,12±15,59	105,28±4,00 ¹	p = 0,0429
Ентеровірусна	80,14±2,53 ^{1,2}		
Група порівняння	147,16±11,43		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації ($p < 0,05$).

Таким чином, нами підтверджено наявність гіпоксично-ішемічних та метаболічних порушень у мозку всіх хворих на М/МЕ. У хворих на МЕ,

порівняно з хворими на менінгіт, виявлено більш значні зміни досліджених показників, особливо в групах бактеріальних МЕ. Тож метаболічні порушення тканин мозку є важливим патологічним процесом, що сприяє ураженню клітин мозку та розвитку симптомів МЕ. Метаболічні порушення є більш вираженими у хворих на бактеріальні М/МЕ порівняно з хворими на вірусні М/МЕ.

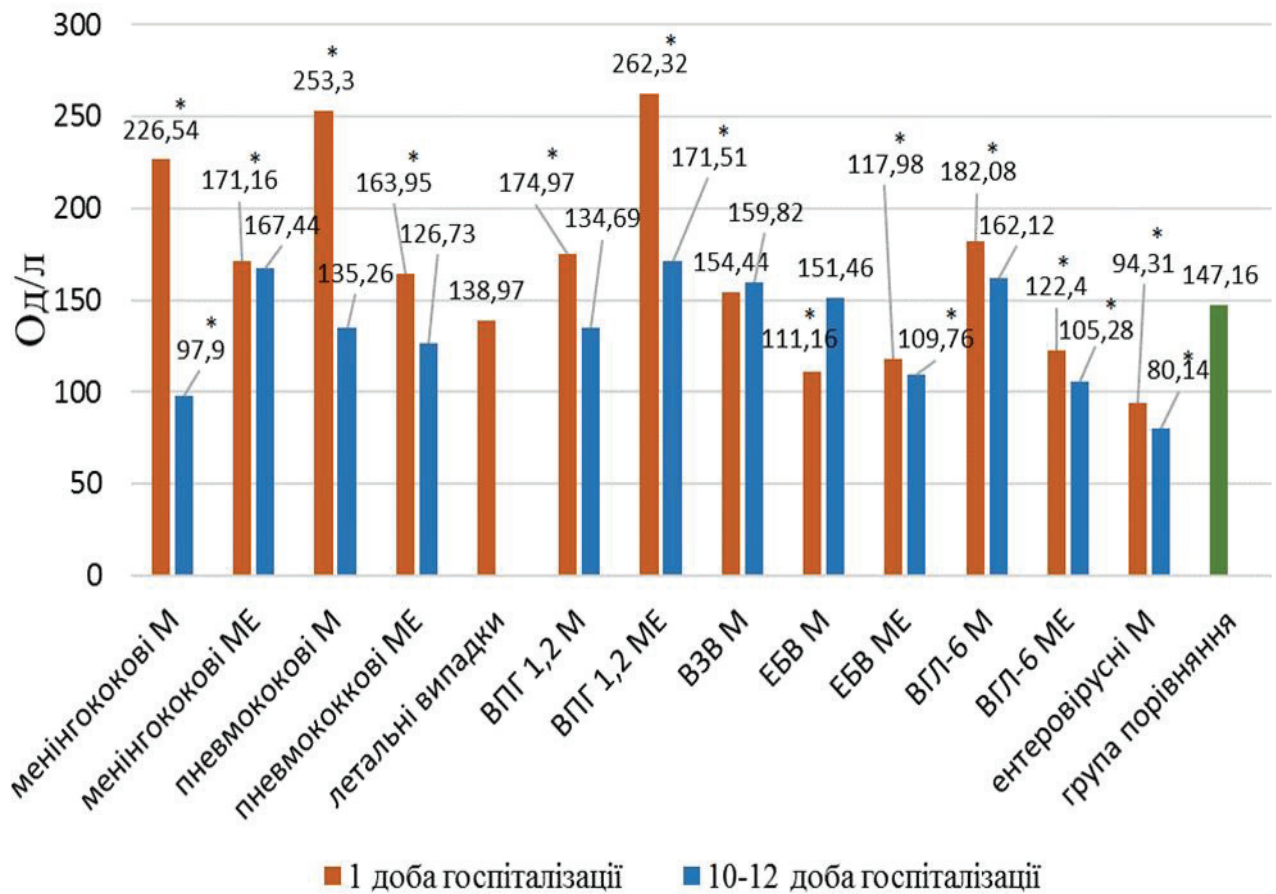


Рис. 4.5. Вміст холінестерази у ЦСР хворих на М/МЕ в динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що для оцінки ступеня тяжкості метаболічних порушень у тканинах ЦНС найбільшу діагностичну цінність мають показники креатинкінази, лактату, ЛДГ і холінестерази у ЦСР

хворих. Визначення рівня лактату у ЦСР хворих дозволяє провести диференційну діагностику між бактеріальною та вірусною етіологією хвороби, визначити тяжкість гіпоксичних порушень та прогнозувати несприятливий наслідок бактеріальних М/МЕ.

Аналіз біохімічних показників ЦСР у періоді ранньої реконвалесценції свідчить про наявність патологічного процесу в тканинах мозку довше, ніж спостерігаються клінічні симптоми хвороби, особливо у хворих на менінгококові, пневмококові, ВПГ 1,2, ЕБВ, ВГЛ-6 М/МЕ.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях автора [287-293].

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ ТА ВМІСТУ ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВИХ І ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ГОСТРИ МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ

Для оцінки порушення функції ГЕБ та вмісту гормонів гіпофізарно-надниркової і тиреоїдної систем у ЦСР хворих на М/МЕ був проведений аналіз вмісту альбуміну, АКТГ, кортизолу, альдостерону, ТТГ, Т3, Т4, вТ3 та вТ4, в залежності від етіології хвороби та тяжкості ураження ЦНС. Аналіз показників ЦСР проводився у динаміці хвороби – на першу добу госпіталізації та на 10-12 добу лікування.

5.1. Вміст гіпофізарно-надниркових гормонів у цереброспинальній рідині хворих на менінгіти та менінгоенцефаліти

Згідно з отриманими даними вміст АКТГ у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $16,84 \pm 3,19$ пг/мл, при пневмококовому М – $17,65 \pm 0,97$ пг/мл, при ВПГ 1,2 М – $12,53 \pm 0,94$ пг/мл, при ВЗВ М – $15,38 \pm 1,02$ пг/мл, при ЕБВ М – $11,08 \pm 0,49$ пг/мл, при ВГЛ- 6 М – $29,24 \pm 1,37$ пг/мл, при ентеровірусному М – $12,33 \pm 0,55$ пг/мл, у групі порівняння – $12,53 \pm 0,98$ пг/мл (таблиця 5.1).

У хворих з тяжким перебігом М/МЕ вміст АКТГ у ЦСР на першу добу госпіталізації дорівнював: при менінгококовій інфекції – $42,24 \pm 2,48$ пг/мл, пневмококовій – $28,87 \pm 1,77$ пг/мл, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $51,54 \pm 1,88$ пг/мл, при ВПГ 1,2 МЕ – $45,61 \pm 1,99$ пг/мл, ЕБВ МЕ – $54,62 \pm 3,61$ пг/мл, ВГЛ-6 МЕ – $47,47 \pm 1,36$ пг/мл (таблиця 5.1).

Аналіз отриманих даних свідчить про залежність рівня АКТГ від ступеня тяжкості та етіології хвороби. Рівень АКТГ хворих на менінгіт був достовірно вищим порівняно з групою порівняння при менінгококовій, пневмококовій, ВЗВ

та ВГЛ-6 етіології М/МЕ. Серед хворих на менінгіт найвищий рівень АКТГ визначався при ВГЛ-6 М/МЕ ($p < 0,001$). При порівнянні даних групи порівняння та груп з МЕ достовірно вищими показники АКТГ були у всіх хворих на МЕ ($p < 0,001$) (таблиця 5.1).

Таким чином, рівень АКТГ підвищується відповідно до тяжкості ураження ЦНС як бактеріальної, так і вірусної етіології. Виявлено різницю показників груп менінгіту та МЕ ($p < 0,001$), що може бути використано в діагностиці гострих М/МЕ. Однак різниці у показниках АКТГ між хворими, що вижили, та померли нами не було знайдено (таблиця 5.1). Тому рівень АКТГ у ЦСР не може бути використаний як критерій прогнозу несприятливого перебігу хвороби.

Таблиця 5.1

Рівень АКТГ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	АКТГ, пг/мл		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	16,84 ± 3,19 ¹	42,24 ± 2,48 ¹	p = 0,0002
Пневмококова	17,65 ± 0,97 ¹	28,87 ± 1,77 ¹	p = 0,0043
Летальні випадки		51,54 ± 1,88 ¹	
ВПГ 1,2	12,53 ± 0,94	45,61 ± 1,99 ¹	p = 0,0014
ВЗВ	15,38 ± 1,02 ¹		
ЕБВ	11,08 ± 0,49	54,62 ± 3,61 ¹	p = 0,00002
ВГЛ-6	29,24 ± 1,37 ¹	47,47 ± 1,36 ¹	p = 0,0019
Ентеровірусна	12,33 ± 0,55		
Група порівняння	12,53 ± 0,98		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

На 10-12-ту добу лікування вміст АКТГ у ЦСР хворих на менінгіт становив: при ММ – $24,33 \pm 4,91$ пг/мл, при ПМ – $14,41 \pm 0,65$ пг/мл, при ВПГ 1,2 М – $6,69 \pm 0,55$ пг/мл, при ВЗВ М – $15,16 \pm 2,65$ пг/мл, при ЕБВ М – $7,31 \pm 0,70$ пг/мл, при ВГЛ-6 М – $9,32 \pm 0,93$ пг/мл, при ентеровірусних М – $6,77 \pm 0,46$ пг/мл (таблиця 5.2).

У хворих на МЕ вміст АКТГ у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококової інфекції – $17,74 \pm 1,01$ пг/мл, пневмококової – $15,74 \pm 0,36$ пг/мл, при ВПГ 1,2 МЕ – $20,52 \pm 1,49$ пг/мл, ЕБВ МЕ – $25,53 \pm 4,02$ пг/мл, ВГЛ- 6 МЕ – $29,64 \pm 1,05$ пг/мл.

Таблиця 5.2

Рівень АКТГ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	АКТГ, пг/мл		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$24,33 \pm 4,91$ ^{1,2}	$17,74 \pm 1,01$ ^{1,2}	$p = 0,0437$
Пневмококова	$14,41 \pm 0,65$	$15,74 \pm 0,36$ ^{1,2}	$p = 0,2383$
ВПГ 1,2	$6,69 \pm 0,55$ ^{1,2}	$20,52 \pm 1,49$ ^{1,2}	$p = 0,0006$
ВЗВ	$15,16 \pm 2,65$		
ЕБВ	$7,31 \pm 0,70$ ^{1,2}	$25,53 \pm 4,02$ ^{1,2}	$p = 0,00003$
ВГЛ-6	$9,32 \pm 0,93$ ²	$29,64 \pm 1,05$ ^{1,2}	$p = 0,0012$
Ентеровірусна	$6,77 \pm 0,46$ ^{1,2}		
Група порівняння	$12,53 \pm 0,98$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу рівень АКТГ, що у пацієнтів з менінгітом на 10-12-ий день госпіталізації був достовірно вищим при менінгококових менінгітах, у той час, як у хворих на МЕ рівень АКТГ вищий при вірусних МЕ ($p < 0,05$) (таблиця 5.2).

Динаміка змін рівня АКТГ у динаміці лікування представлена у рисунку 5. 1. Згідно з отриманими у періоді ранньої реконвалесценції даними, рівні АКТГ знижувалися у ЦСР пацієнтів усіх груп за винятком групи хворих на менінгококовий менінгіт ($p < 0,05$). У хворих на ВПГ 1,2, ЕБВ, ВГЛ-6 та ентеровірусні менінгіти рівень АКТГ знижувався навіть нижче рівня показників групи порівняння ($p < 0,05$), тимчасом час як в інших групах рівень АКТГ залишався вищим за показники групи порівняння. Найвищий вміст АКТГ визначався у хворих на герпесвірусні МЕ (рис. 5.1).

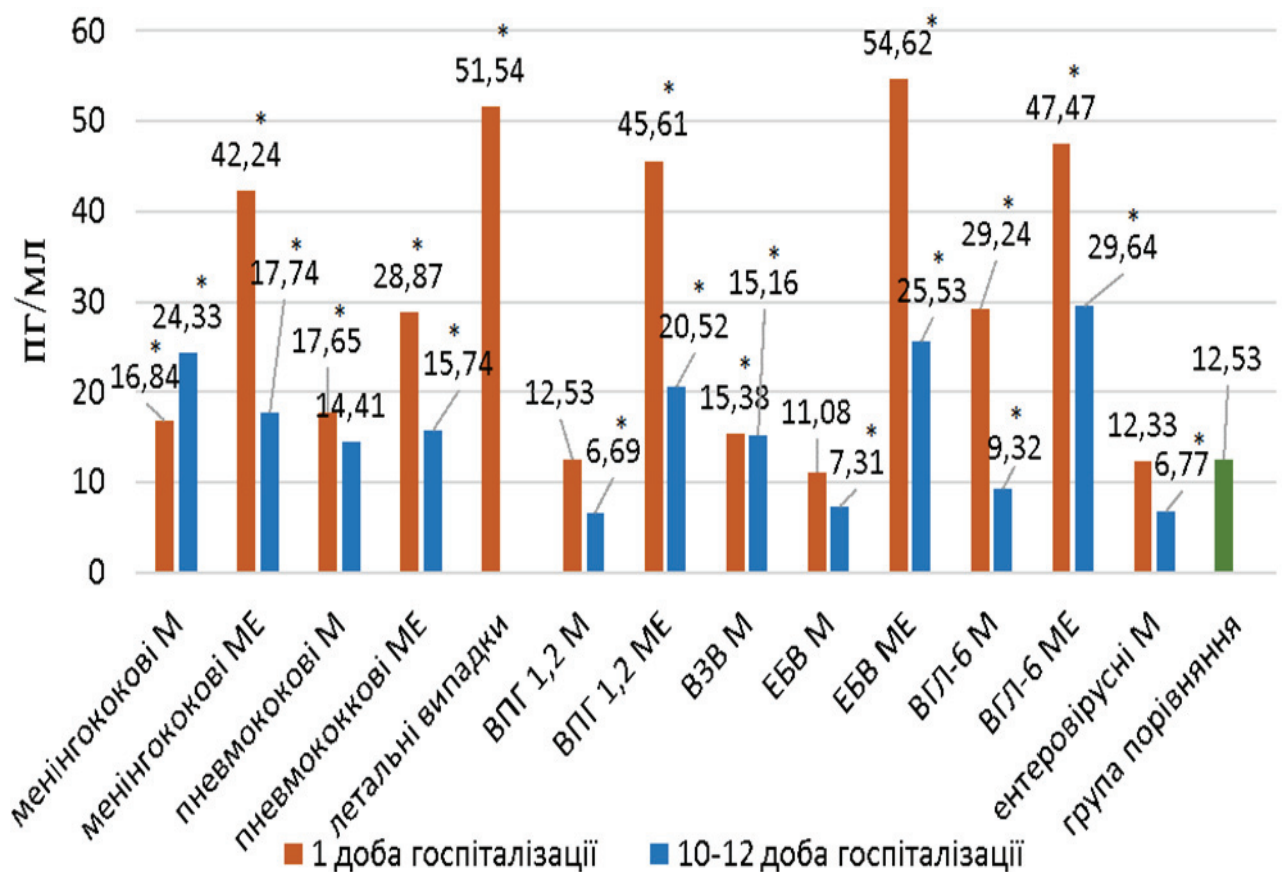


Рис. 5.1. Вміст АКТГ у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

У всіх хворих на МЕ рівень альдостерону був достовірно вищим порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$). Найбільш високі рівні альдостерону було зареєстровано у хворих на менінгоенцефаліт бактеріальної етіології та в групі пацієнтів з летальним наслідком. У хворих на менінгоенцефаліт вірусної етіології рівень альдостерону був достовірно вищим за показники групи порівняння та груп менінгіту ($p < 0,05$) (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Рівень альдостерону у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Альдостерон, пг/мл		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	10,87 ± 0,30 ¹	27,16 ± 2,81 ¹	p = 0,0148
Пневмококова	11,27 ± 0,81 ¹	36,48 ± 4,15 ¹	p = 0,00003
Летальні випадки		37,80 ± 6,20 ¹	
ВПГ 1,2	3,77 ± 0,59	18,48 ± 0,99 ¹	p = 0,0014
ВЗВ	5,33 ± 0,60		
ЕБВ	4,02 ± 0,21	10,62 ± 0,56 ¹	p = 0,00003
ВГЛ-6	3,90 ± 0,53 ¹	13,72 ± 0,88 ¹	p = 0,00269
Ентеровірусна	2,30 ± 0,16 ¹		
Група порівняння	5,53 ± 0,18		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними вміст альдостерону у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – 10,87 ± 0,30 пг/мл, при пневмококовому М – 11,27 ± 0,81 пг/мл, ВПГ 1,2 М –

3,77 ± 0,59 пг/мл, при ВЗВ М – 5,33 ± 0,60 пг/мл, при ЕБВ М – 4,02 ± 0,21 пг/мл, при ВГЛ-6 М – 3,90 ± 0,53 пг/мл, при ентеровірусному М – 2,30 ± 0,16 пг/мл, у групі порівняння – 5,53 ± 0,18 пг/мл (таблиця 5.3).

У хворих на МЕ вміст альдостерону у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – 27,16 ± 2,81 пг/мл, пневмококовій – 36,48 ± 4,15 пг/мл, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – 37,80 ± 6,20 пг/мл, при ВПГ 1,2 МЕ – 18,48 ± 0,99 пг/мл, ЕБВ МЕ – 10,62 ± 0,56 пг/мл, ВГЛ-6 МЕ – 13,72 ± 0,88 пг/мл.

Аналіз отриманих даних свідчить про залежність рівня альдостерону від ступеня тяжкості ураження мозку та етіології М/МЕ. У хворих на менінгіт рівень альдостерону був достовірно вищим порівняно з групою порівняння лише у пацієнтів з бактеріальним менінгітом ($p < 0,05$). У хворих на ВПГ 1,2, ЕБВ та ВЗВ менінгіти рівень альдостерону достовірно не відрізнявся від показників групи порівняння та був достеменно нижчим при ВГЛ-6 та ентеровірусних менінгітах ($p < 0,05$) (таблиця 5.3).

Ми також виявили сильну зворотну кореляцію між рівнем альдостерону й ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = -0,71$), ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними вміст альдостерону на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт дорівнював: при менінгококовому менінгіті – 7,04 ± 0,22 пг/мл, при пневмококовому М – 7,42 ± 0,39 пг/мл, при ВПГ 1,2 М – 3,22 ± 0,44 пг/мл, при ВЗВ М – 6,03 ± 0,61 пг/мл, при ЕБВ М – 3,45 ± 0,31 пг/мл, при ВГЛ-6 М – 5,21 ± 0,18 пг/мл, при ентеровірусному М – 2,58 ± 0,12 пг/мл (таблиця 5.4).

У хворих на МЕ вміст альдостерону у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – 10,11 ± 0,72 пг/мл, пневмококовій – 13,37 ± 1,69 пг/мл, при ВПГ 1,2 МЕ – 7,66 ± 1,02 пг/мл, ЕБВ МЕ – 3,85 ± 0,14 пг/мл, ВГЛ-6 МЕ – 4,12 ± 0,13 пг/мл (таблиця 5.4).

Динаміка змін рівня альдостерону подана на рисунку 5.2.

Таблиця 5.4

Рівень альдостерону у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Альдостерон, пг/мл		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	7,04 ± 0,22 ²	10,11 ± 0,72 ^{1, 2}	p = 0,0011
Пневмококова	7,42 ± 0,39 ²	13,37 ± 1,69 ^{1, 2}	p = 0,0036
ВПГ 1,2	3,22 ± 0,44 ¹	7,66 ± 1,02 ^{1, 2}	p = 0,0089
ВЗВ	6,03 ± 0,61		
ЕБВ	3,45 ± 0,31 ¹	3,85 ± 0,14 ²	p = 0,1124
ВГЛ-6	5,21 ± 0,18 ²	4,12 ± 0,13 ²	p = 0,0424
Ентеровірусна	2,58 ± 0,12 ¹		
Група порівняння	5,53 ± 0,18		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (p < 0,05).

Згідно з отриманими даними, у хворих з бактеріальними М/МЕ рівень альдостерону на 10-12-ту добу госпіталізації знижувався, порівняно з показниками перших 24 годин госпіталізації (p < 0,05). У хворих з менінгітом рівень альдостерону знижувався до показників групи порівняння, у хворих з МЕ залишався вищим за показники групи порівняння та груп хворих на менінгіт (p < 0,05) (рис. 5.2).

У хворих на вірусні менінгіти рівень альдостерону був нижчим за показники групи порівняння при ВПГ 1,2 типів, ЕБВ та ентеровірусних менінгітах. У групах герпесвірусних МЕ рівень альдостерону знижувався до

показників групи порівняння, лише при ВПГ 1,2 МЕ його вміст становив $7,66 \pm 1,02$ пг/мл, що є достовірно вищим показником порівняно з групою порівняння – $5,53 \pm 0,18$ пг/мл ($p < 0,01$) (рис. 5.2).

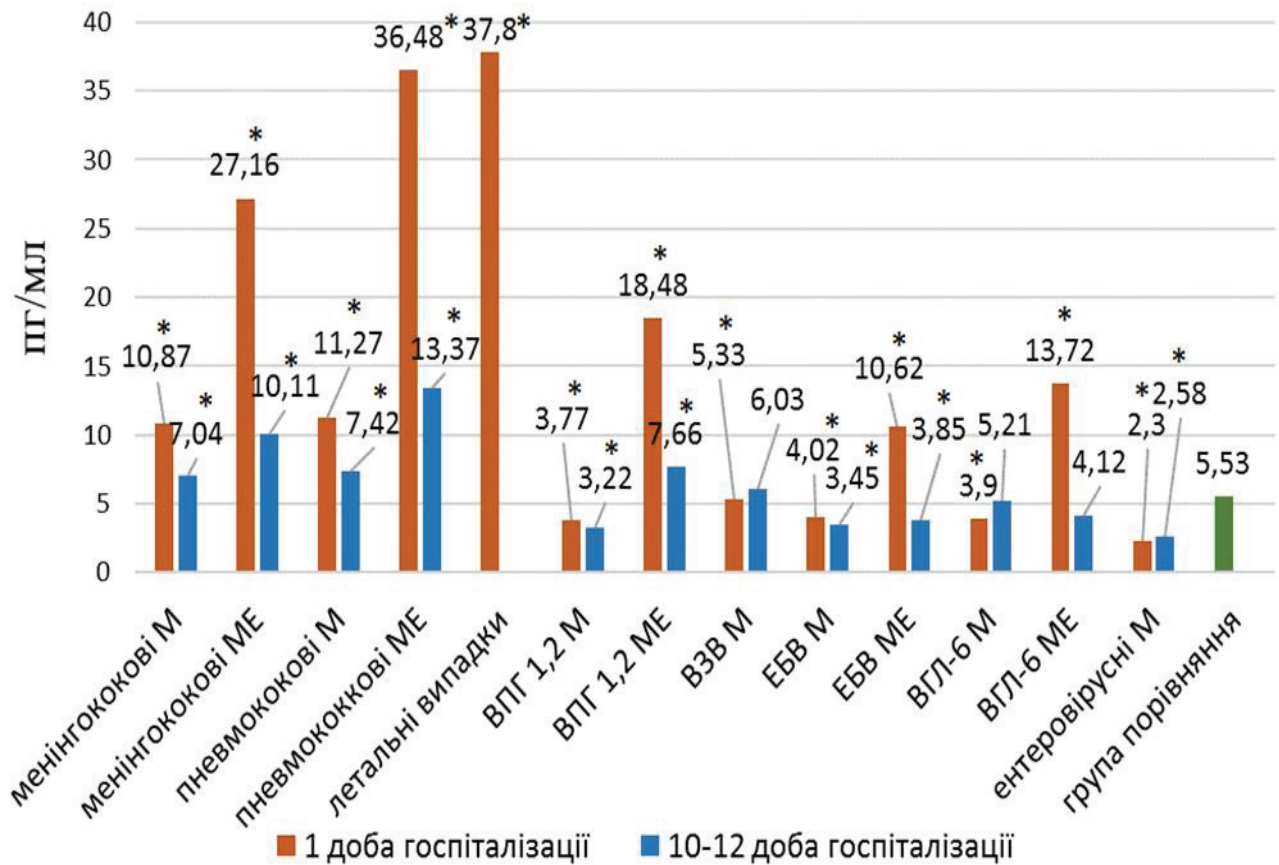


Рис. 5.2. Вміст альдостерону у ЦСР хворих на М/МЕ в динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Вміст кортизолу у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $80,12 \pm 5,68$ нм/л, при пневмококовому М – $71,50 \pm 13,54$ нм/л, при ВПГ 1,2 М – $82,64 \pm 7,35$ нм/л, при ВЗВ М – $71,32 \pm 8,22$ нм/л, при ЕБВ М – $68,53 \pm 8,72$ нм/л, при ВГЛ-6 М – $81,28 \pm 8,52$ нм/л, при ентеровірусному М – $46,25 \pm 3,46$ нм/л, у групі порівняння – $42,32 \pm 5,54$ нм/л (таблиця 5.5).

У хворих на МЕ вміст кортизолу у ЦСР на першу добу госпіталізації дорівнював: при менінгококовій інфекції – $98,84 \pm 6,37$ нм/л, пневмококовій – $104,96 \pm 5,04$ нм/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $147,26 \pm 16,15$ нм/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $96,79 \pm 6,31$ нм/л, ЕБВ МЕ – $91,26 \pm 3,59$ нм/л, ВГЛ-6 МЕ – $114,42 \pm 6,27$ нм/л (таблиця 5.5).

Таблиця 5.5

Рівень кортизолу у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Кортизол, нм/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$80,12 \pm 5,68$ ¹	$98,84 \pm 6,37$ ¹	p = 0,0389
Пневмококова	$71,50 \pm 13,54$ ¹	$104,96 \pm 5,04$ ¹	p = 0,0215
Летальні випадки		$147,26 \pm 16,15$ ¹	
ВПГ 1,2	$82,64 \pm 7,35$ ¹	$96,79 \pm 6,31$ ¹	p = 0,7253
ВЗВ	$71,32 \pm 8,22$ ¹		
ЕБВ	$68,53 \pm 8,72$ ¹	$91,26 \pm 3,59$ ¹	p = 0,0328
ВГЛ-6	$81,28 \pm 8,52$ ¹	$114,42 \pm 6,27$ ¹	p = 0,0279
Ентеровірусна	$46,25 \pm 3,46$		
Група порівняння	$42,32 \pm 5,54$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05).

Найвищі рівні кортизолу визначалися у пацієнтів, які згодом померли (p < 0,001). У померлих хворих рівень кортизолу у ЦСР на час надходження до стаціонару був вищим за 115 нмоль/л, тимчасом як у всіх пацієнтів, що вижили, рівень кортизолу у ЦСР був меншим за 120 нмоль/л (p < 0,0001) (таблиця 5.5).

Найбільш низькі рівні кортизолу на 1-у добу госпіталізації спостерігалися у хворих на ентеровірусні менінгіти ($p < 0,0001$). Водночас у пацієнтів з ентеровірусним менінгітом спостерігався найбільш сприятливий перебіг захворювання зі швидким регресом симптомів і відсутністю ускладнень.

Таким чином, рівень кортизолу у ЦСР хворих є інформативним показником, що дозволяє об'єктивно оцінити тяжкість і прогнозувати перебіг захворювання.

Згідно з отриманими даними вміст кортизолу на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт дорівнював: при менінгококовому менінгіті – $59,43 \pm 11,20$ нм/л, при пневмококовому М – $67,73 \pm 3,93$ нм/л, при ВПГ 1,2 М – $71,51 \pm 2,61$ нм/л, при ВЗВ М – $61,90 \pm 10,30$ нм/л, при ЕБВ М – $26,74 \pm 4,32$ нм/л, при ВГЛ-6 М – $30,12 \pm 2,64$ нм/л, при ентеровірусному М – $30,26 \pm 0,82$ нм/л (таблиця 5.6).

У хворих на МЕ вміст кортизолу у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $54,33 \pm 5,40$ нм/л, пневмококовій – $54,57 \pm 1,54$ нм/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $51,33 \pm 1,93$ нм/л, ЕБВ МЕ – $51,02 \pm 8,49$ нм/л, ВГЛ-6 МЕ – $72,02 \pm 3,56$ нм/л (таблиця 5.6).

Динаміка змін рівня кортизолу представлена на рисунку 5. 3. Отримані дані свідчать про зниження рівня кортизолу у ЦСР хворих всіх груп у періоді ранньої реконвалесценції.

У хворих з бактеріальними та ВПГ 1,2 менінгоенцефалітами рівень кортизолу був нижчим порівняно з показниками менінгітів відповідної етіології ($p < 0,001$). У хворих на ЕБВ та ВГЛ-6 МЕ рівень кортизолу знижувався, однак залишався достовірно вищим за показники хворих на менінгіт та групи порівняння ($p < 0,05$).

У хворих на менінгіт ЕБВ, ВГЛ-6 та ентеровірусної етіології вміст кортизолу у ЦСР знижувався до рівнів нижчих за показники групи порівняння ($p < 0,05$). Лише у хворих на ВЗВ менінгіт рівень кортизолу в динаміці хвороби залишався без достовірних змін (рис. 5.3).

Таблиця 5.6

Рівень кортизолу у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Кортизол, нм/л		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	59,43 ± 11,20 ^{1,2}	54,33 ± 5,40 ^{1,2}	p = 0,7324
Пневмококова	67,73 ± 3,93 ¹	54,57 ± 1,54 ^{1,2}	p = 0,0008
ВПГ 1,2	71,51 ± 2,61 ^{1,2}	51,33 ± 1,93 ²	p = 0,0012
ВЗВ	61,90 ± 10,30 ¹		
ЕБВ	26,74 ± 4,32 ^{1,2}	51,02 ± 8,49 ²	p = 0,0086
ВГЛ-6	30,12 ± 2,64 ^{1,2}	72,02 ± 3,56 ^{1,2}	p = 0,0026
Ентеровірусна	30,26 ± 0,82 ^{1,2}		
Група порівняння	42,32 ± 5,54		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (p < 0,05).

Отримані нами дані свідчать про значні зміни вмісту гіпофізарно-надниркових гормонів у ЦСР хворих як на вірусні, так і бактеріальні М/МЕ. Найвищі рівні АКТГ, альдостерону та кортизолу спостерігаються у хворих на МЕ на першу добу госпіталізації. Привертають до себе увагу відмінності у показниках різних груп хворих. Так, рівень АКТГ та кортизолу однаково підвищувався як при бактеріальних, так і при герпесвірусних М/МЕ. Водночас, рівень альдостерону у групах бактеріального М/МЕ був достовірно вищим за показники хворих на герпесвірусні М/МЕ.

На нашу думку, такі відмінності можуть пояснювати більш частий розвиток непродуктивних порушень свідомості у хворих на бактеріальні

нейроінфекції. Аналіз отриманих нами даних дозволив виявити сильну зворотну кореляцію між рівнем альдостерону й ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = -0,71$), ($p < 0,05$).

Статистичний аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що рівень кортизолу у ЦСР вищий за 120 нмоль/л є прогностичним критерієм несприятливого наслідку бактеріального МЕ.

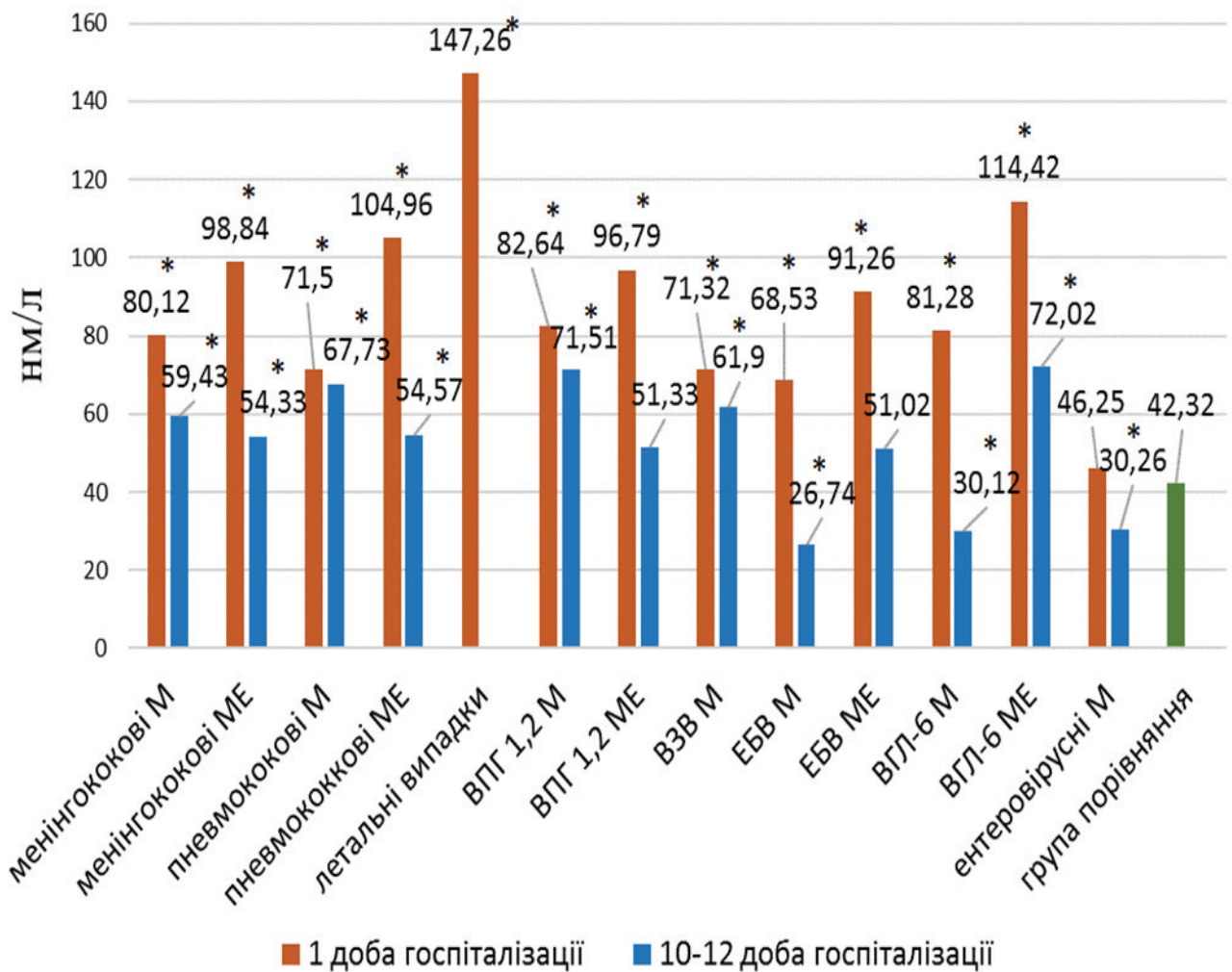


Рис. 5.3. Вміст кортизолу у ЦСР хворих на М/МЕ в динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

На 10-12-ий день лікування, рівні гіпофізарно-надниркових гормонів знижувались, однак у групах хворих на МЕ були достовірно вищими, ніж у хворих на менінгіт ($p < 0,05$), що підтверджує наявність патологічного процесу у тканинах ЦНС у періоді ранньої реконвалесценції.

Загалом, вміст АКТГ, кортизолу та альдостерону у ЦСР хворих на М/Е має високу діагностичну цінність та може бути використаний як маркер тяжкості ураження ЦНС, при прогнозі несприятливого наслідку хвороби і при диференціальній діагностиці бактеріальних і вірусних М/МЕ.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні впливу порушень проникності гематоенцефалічного бар'єру на рівень альдостерону та кортизолу в ЦСР хворих та пошуку терапевтичних засобів для корекції небажаних ефектів кортизолу та альдостерону у патогенезі М/МЕ.

5.2. Вміст тиреоїдних гормонів у цереброспінальній рідині хворих на менінгіти та менінгоенцефаліти

Згідно з отриманими нами даними вміст ТТГ у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $3,10 \pm 0,23$ мМЕ/л, при пневмококовому М – $3,62 \pm 0,26$ мМЕ/л, при ВПГ 1,2 М – $3,95 \pm 0,35$ мМЕ/л, при ВЗВ М – $3,70 \pm 0,24$ мМЕ/л, при ЕБВ М – $3,38 \pm 0,12$ мМЕ/л, при ВГЛ- 6 М – $3,37 \pm 0,22$ мМЕ/л, при ентеровірусному М – $3,72 \pm 0,19$ мМЕ/л, у групі порівняння – $2,89 \pm 0,27$ мМЕ/л (таблиця 5.7).

У хворих на МЕ вміст ТТГ у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $4,72 \pm 0,30$ мМЕ/л, пневмококовій – $3,97 \pm 0,24$ мМЕ/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $5,46 \pm 0,32$ мМЕ/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $2,86 \pm 0,19$ мМЕ/л, ЕБВ МЕ – $4,09 \pm 0,21$ мМЕ/л, ВГЛ-6 МЕ – $2,84 \pm 0,11$ мМЕ/л (таблиця 5.7).

Таким чином, у хворих на менінгіт рівень ТТГ збільшувався у групах пневмококового, ВПГ 1,2, ВЗВ та ентеровірусного менінгітів. У групах МЕ рівень ТТГ був вищим порівняно як з контрольною групою, так і з показниками

хворих на менінгіт ($p < 0,05$). Рівні ТТГ у хворих з летальним наслідком хвороби були достовірно вищі за показники всіх інших груп хворих ($p < 0,05$). У групах з тяжким перебігом лише при ВПГ-1,2 та ВГЛ-6 інфекціях рівень ТТГ не відрізнявся від показників групи порівняння, і був достовірно нижчим порівнян з показниками хворих на М (таблиця 5.7).

Такі дані свідчать про залежність визначених рівнів гормонів як від етіології, так і від тяжкості ураження ЦНС. Найбільш суттєві зміни були визначені у пацієнтів з МЕ та у хворих з летальним наслідком МЕ.

Таблиця 5.7

Вміст ТТГ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	ТТГ, мМе/л		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	3,10 ± 0,23	4,72 ± 0,30 ¹	p = 0,0069
Пневмококова	3,62 ± 0,26 ¹	3,97 ± 0,24 ¹	p = 0,3639
Летальні випадки		5,46 ± 0,32 ¹	
ВПГ 1,2	3,95 ± 0,35 ¹	2,86 ± 0,19	p = 0,0356
ВЗВ	3,70 ± 0,24 ¹		
ЕБВ	3,38 ± 0,12	4,09 ± 0,21 ¹	p = 0,0112
ВГЛ-6	3,37 ± 0,22	2,84 ± 0,11	p = 0,1912
Ентеровірусна	3,72 ± 0,19 ¹		
Група порівняння	2,89 ± 0,27		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними вміст ТТГ на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $3,99 \pm 0,50$ мМе/л, при пневмококовому М – $3,26 \pm 0,28$ мМе/л, при ВПГ 1,2 М – $3,62 \pm 0,12$ мМе/л, при ВЗВ М – $3,26 \pm 0,26$ мМе/л, при ЕБВ М – $3,32 \pm 0,24$ мМе/л, при ВГЛ- 6 М – $3,21 \pm 0,19$ мМе/л, при ентеровірусному М – $2,98 \pm 0,23$ мМе/л, у групі порівняння – $2,89 \pm 0,27$ мМе/л (таблиця 5.8).

У хворих на МЕ вміст ТТГ у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $3,38 \pm 0,25$ мМе/л, пневмококовій – $4,80 \pm 0,23$ мМе/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $3,81 \pm 0,06$ мМе/л, ЕБВ МЕ – $3,35 \pm 0,45$ мМе/л, ВГЛ-6 МЕ – $2,51 \pm 0,09$ мМе/л (таблиця 5.8).

Таблиця 5.8

Вміст ТТГ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12 добу госпіталізації

Етіологія захворювання	ТТГ, мМе/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$3,99 \pm 0,50$ ¹	$3,38 \pm 0,25$ ²	$p = 0,3383$
Пневмококова	$3,26 \pm 0,28$	$4,80 \pm 0,23$ ^{1, 2}	$p = 0,0103$
ВПГ 1,2	$3,62 \pm 0,12$	$3,81 \pm 0,06$ ^{1, 2}	$p = 0,2665$
ВЗВ	$3,26 \pm 0,26$		
ЕБВ	$3,32 \pm 0,24$	$3,35 \pm 0,45$	$p = 0,9563$
ВГЛ-6	$3,21 \pm 0,19$	$2,51 \pm 0,09$	$p = 0,0631$
Ентеровірусна	$2,98 \pm 0,23$ ²		
Група порівняння	$2,89 \pm 0,27$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації ($p < 0,05$).

Динаміка змін рівня ТТГ в динаміці лікування представлена на рисунку 5.4.

Рівень ТТГ у динаміці хвороби мав різноспрямовану динаміку – у хворих на менінгококові менінгіти, пневмококкові МЕ та ВПГ 1,2 МЕ підвищувався порівняно з показниками, отриманими на першу добу госпіталізації ($p < 0,05$), тоді як в інших групах хворих знижувався чи залишався без достовірних змін у хворих на пневмококкові, ВПГ 1,2 типів, ЕБВ та ВГЛ-6, менінгіти (рис. 5.4).

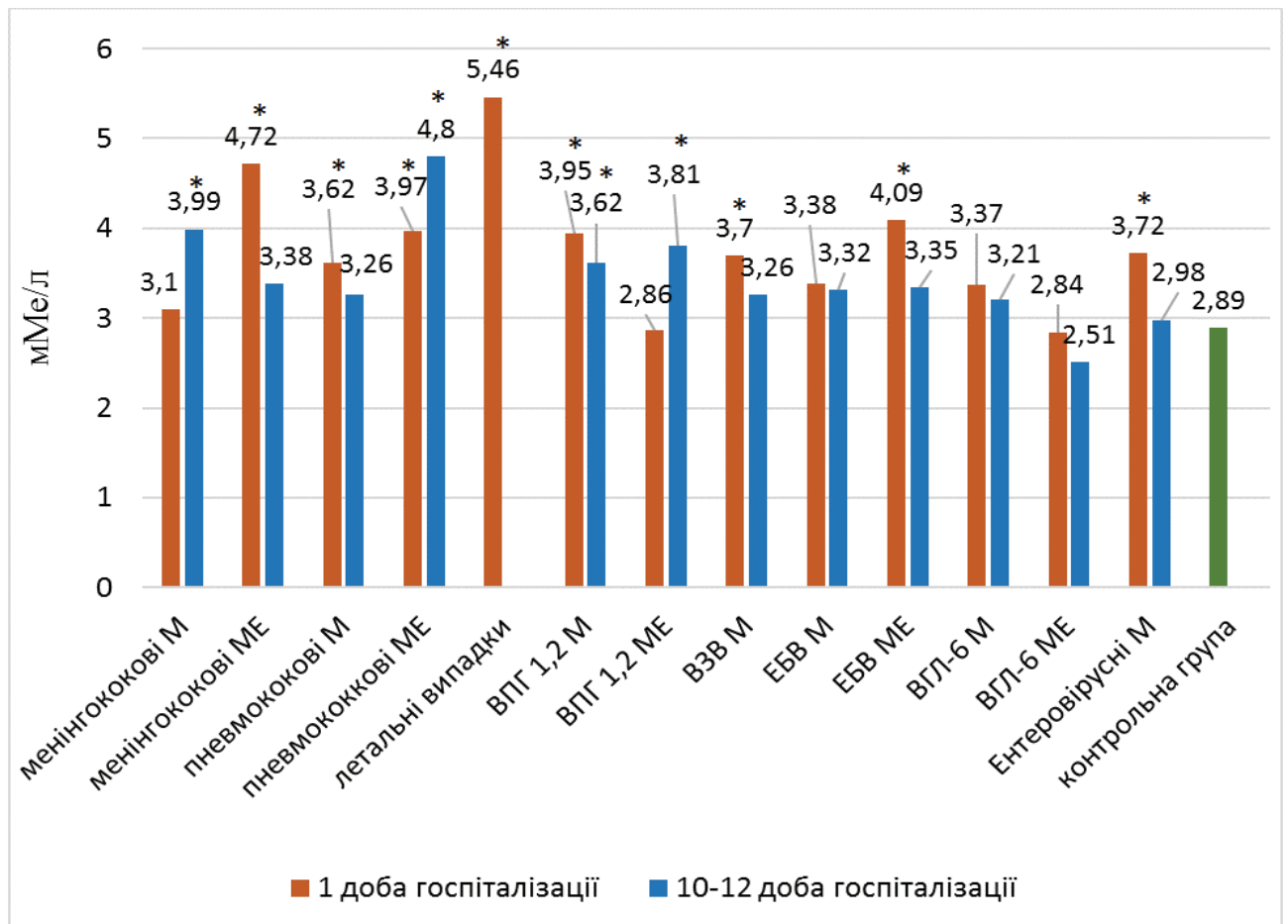


Рис. 5.4. Вміст ТТГ у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Згідно з отриманими даними вміст ТЗ у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $15,73 \pm 0,37$ нмоль/л, при пневмококовому М – $16,82 \pm 0,21$ нмоль/л, при ВПГ 1,2 М

– $16,41 \pm 0,40$ нмоль/л, при ВЗВ М – $17,07 \pm 0,10$ нмоль/л, при ЕБВ М – $17,44 \pm 0,18$ нмоль/л, при ВГЛ-6 М – $15,65 \pm 0,16$ нмоль/л, при ентеровірусному М – $16,77 \pm 0,09$ нмоль/л, у групі порівняння – $11,79 \pm 0,58$ нмоль/л (таблиця 5.9).

У хворих на МЕ вміст ТЗ у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $16,36 \pm 0,29$ нмоль/л, пневмококовій – $16,68 \pm 0,06$ нмоль/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $8,48 \pm 0,52$ нмоль/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $18,08 \pm 0,48$ нмоль/л, ЕБВ МЕ – $16,21 \pm 0,19$ нмоль/л, ВГЛ-6 МЕ – $17,21 \pm 0,33$ нмоль/л (таблиця 5.9).

Таблиця 5.9

Вміст ТЗ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	ТЗ, нмоль/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$15,73 \pm 0,37$ ¹	$16,36 \pm 0,29$ ¹	$p = 0,1074$
Пневмококова	$16,82 \pm 0,21$ ¹	$16,68 \pm 0,06$ ¹	$p = 0,2324$
Летальні випадки		$8,48 \pm 0,52$ ¹	
ВПГ 1,2	$16,41 \pm 0,40$ ¹	$18,08 \pm 0,48$ ¹	$p = 0,0812$
ВЗВ	$17,07 \pm 0,10$ ¹		
ЕБВ	$17,44 \pm 0,18$ ¹	$16,21 \pm 0,19$ ¹	$p = 0,1153$
ВГЛ-6	$15,65 \pm 0,16$ ¹	$17,21 \pm 0,33$ ¹	$p = 0,0845$
Ентеровірусна	$16,77 \pm 0,09$ ¹		
Група порівняння	$11,79 \pm 0,58$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

Таким чином, рівень ТЗ збільшувався у всіх групах хворих. При цьому, між показниками хворих з менінгітом та МЕ ми не виявили достовірної різниці

($p > 0,05$). Рівні ТЗ, що отримано у хворих з летальним наслідком хвороби, були достовірно нижчі за показники всіх інших груп М/МЕ та групи порівняння ($p < 0,05$) (таблиця 5. 9).

Згідно з отриманими даними вміст ТЗ на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $15,63 \pm 1,02$ нмоль/л, при пневмококовому М – $16,76 \pm 0,28$ нмоль/л, при ВПГ 1,2 М – $16,43 \pm 0,31$ нмоль/л, при ВЗВ М – $15,97 \pm 0,24$ нмоль/л, при ЕБВ М – $17,00 \pm 0,20$ нмоль/л, при ВГЛ-6 – $15,85 \pm 0,32$ нмоль/л, при ентеровірусному М – $16,81 \pm 0,29$ нмоль/л, у групі порівняння – $11,79 \pm 0,58$ нмоль/л (таблиця 5.10).

Таблиця 5.10

Вміст ТЗ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	ТЗ, нмоль/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$15,63 \pm 1,02$ ¹	$17,02 \pm 0,67$ ¹	$p = 0,2578$
Пневмококова	$16,76 \pm 0,28$ ¹	$16,91 \pm 0,16$ ¹	$p = 0,4772$
ВПГ 1,2	$16,43 \pm 0,31$ ¹	$17,72 \pm 0,41$ ¹	$p = 0,0872$
ВЗВ	$15,97 \pm 0,24$ ¹		
ЕБВ	$17,00 \pm 0,20$ ¹	$16,52 \pm 0,14$ ¹	$p = 0,0615$
ВГЛ-6	$15,85 \pm 0,32$ ¹	$17,21 \pm 0,10$ ¹	$p = 0,0891$
Ентеровірусна	$16,81 \pm 0,29$ ¹		
Група порівняння	$11,79 \pm 0,58$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації ($p < 0,05$).

У хворих на МЕ вміст Т3 у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $17,02 \pm 0,67$ нмоль/л, пневмококовій – $16,91 \pm 0,16$ нмоль/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $17,72 \pm 0,41$ нмоль/л, ЕБВ МЕ – $16,52 \pm 0,14$ нмоль/л, ВГЛ – 6 МЕ – $17,21 \pm 0,10$ нмоль/л (таблиця 5.10).

Рівень Т3 отриманий на 10-12-ту добу лікування не мав достовірних змін у порівнянні з показниками першої доби лікування у жодній групі хворих ($p > 0,05$) (рис. 5.5).

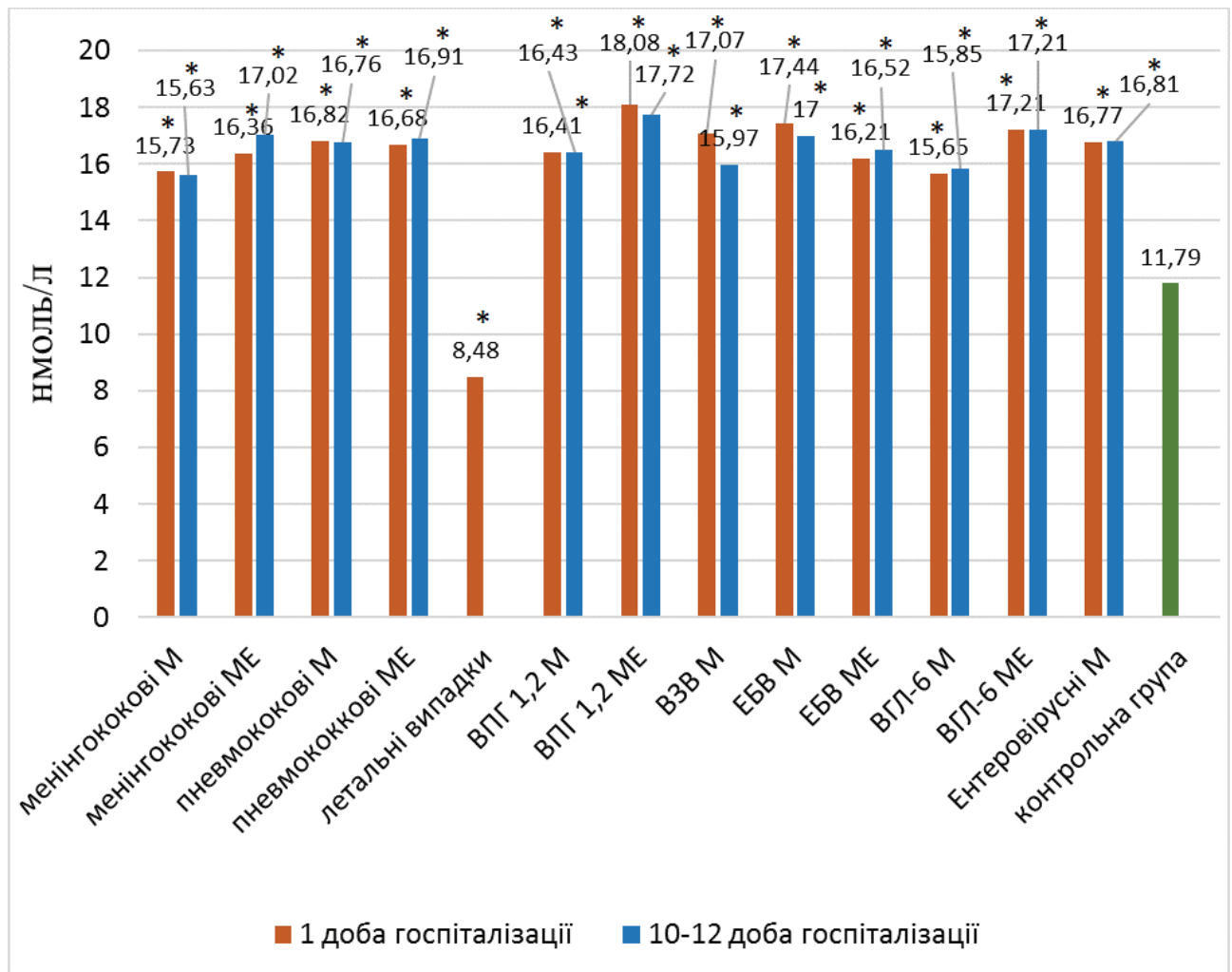


Рис. 5.5. Вміст Т3 у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Згідно з отриманими даними вміст вТ3 у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $13,10 \pm 0,61$

пмоль/л, при пневмококовому М – $16,47 \pm 0,19$ пмоль/л, при ВПГ 1,2 М – $16,01 \pm 0,63$ пмоль/л, при ВЗВ М – $15,16 \pm 0,31$ пмоль/л, при ЕБВ М – $16,17 \pm 0,57$ пмоль/л, при ВГЛ-6 М – $16,12 \pm 0,30$ пмоль/л, при ентеровірусному М – $16,61 \pm 0,17$ пмоль/л, у групі порівняння – $15,13 \pm 0,03$ пмоль/л (таблиця 5.11).

У хворих на МЕ вміст вТЗ у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $15,15 \pm 0,32$ пмоль/л, пневмококовій – $16,88 \pm 0,21$ пмоль/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $19,49 \pm 0,49$ пмоль/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $12,44 \pm 0,20$ пмоль/л, ЕБВ МЕ – $15,22 \pm 0,47$ пмоль/л, ВГЛ-6 МЕ – $13,24 \pm 0,25$ пмоль/л (таблиця 5.11).

Таблиця 5.11

Вміст вТЗ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	вТЗ, пмоль/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$13,10 \pm 0,61$	$15,15 \pm 0,32$	$p = 0,0104$
Пневмококова	$16,47 \pm 0,19$	$16,88 \pm 0,21$	$p = 0,1137$
Летальні випадки		$19,49 \pm 0,49$ ¹	
ВПГ 1,2	$16,01 \pm 0,63$	$12,44 \pm 0,20$ ¹	$p = 0,0026$
ВЗВ	$15,16 \pm 0,31$		
ЕБВ	$16,17 \pm 0,57$	$15,22 \pm 0,47$	$p = 0,4434$
ВГЛ-6	$16,12 \pm 0,30$	$13,24 \pm 0,25$	$p = 0,0045$
Ентеровірусна	$16,61 \pm 0,17$		
Група порівняння	$15,13 \pm 0,03$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

Таким чином, рівень вТЗ в усіх групах хворих на менінгіт не мав достовірної різниці порівняно з показниками групи порівняння ($p > 0,05$). У хворих з МЕ лише при ВПГ 1,2 рівень вТЗ був достовірно нижчим за показники групи порівняння та ВПГ 1,2 менінгітами ($p < 0,05$). У хворих з летальним наслідком рівень вТЗ був достовірно вищим порівняно з усіма групами М/МЕ та групою порівняння ($p < 0,01$). У хворих на МЕ рівень вТЗ був вищим як порівняно з контрольною групою, так і з показниками хворих на менінгіт ($p < 0,05$). (таблиця 5.12).

Таблиця 5.12

Вміст вТЗ у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	вТЗ, пмоль/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	13,80 ± 0,13	13,85 ± 0,31	p = 0,1704
Пневмококова	13,54 ± 0,30 ²	13,03 ± 0,17 ²	p = 0,3184
ВПГ 1,2	13,07 ± 0,20 ²	14,10 ± 0,51	p = 0,1520
ВЗВ	15,26 ± 0,47		
ЕБВ	13,97 ± 0,31 ²	15,02 ± 0,18	p = 0,0117
ВГЛ-6	14,70 ± 0,31 ²	14,64 ± 0,16	p = 0,7520
Ентеровірусна	14,37 ± 0,22 ²		
Група порівняння	15,13 ± 0,03		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними вміст вТЗ на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $13,80 \pm 0,13$ пмоль/л, при пневмококовому М – $13,54 \pm 0,30$ пмоль/л, при ВПГ 1,2 М – $13,07 \pm 0,20$ пмоль/л, при ВЗВ М – $15,26 \pm 0,47$ пмоль/л, при ЕБВ М – $13,97 \pm 0,31$ пмоль/л, при ВГЛ-6 М – $14,70 \pm 0,31$ пмоль/л, при ентеровірусному М – $14,37 \pm 0,22$ пмоль/л, у групі порівняння – $15,13 \pm 0,03$ пмоль/л. У хворих на МЕ вміст вТЗ у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $13,85 \pm 0,31$ пмоль/л, пневмококовій – $13,03 \pm 0,17$ пмоль/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $14,10 \pm 0,51$ пмоль/л, ЕБВ МЕ – $15,02 \pm 0,18$ пмоль/л, ВГЛ-6 МЕ – $14,64 \pm 0,16$ пмоль/л (таблиця 5.12, рис. 5.6).

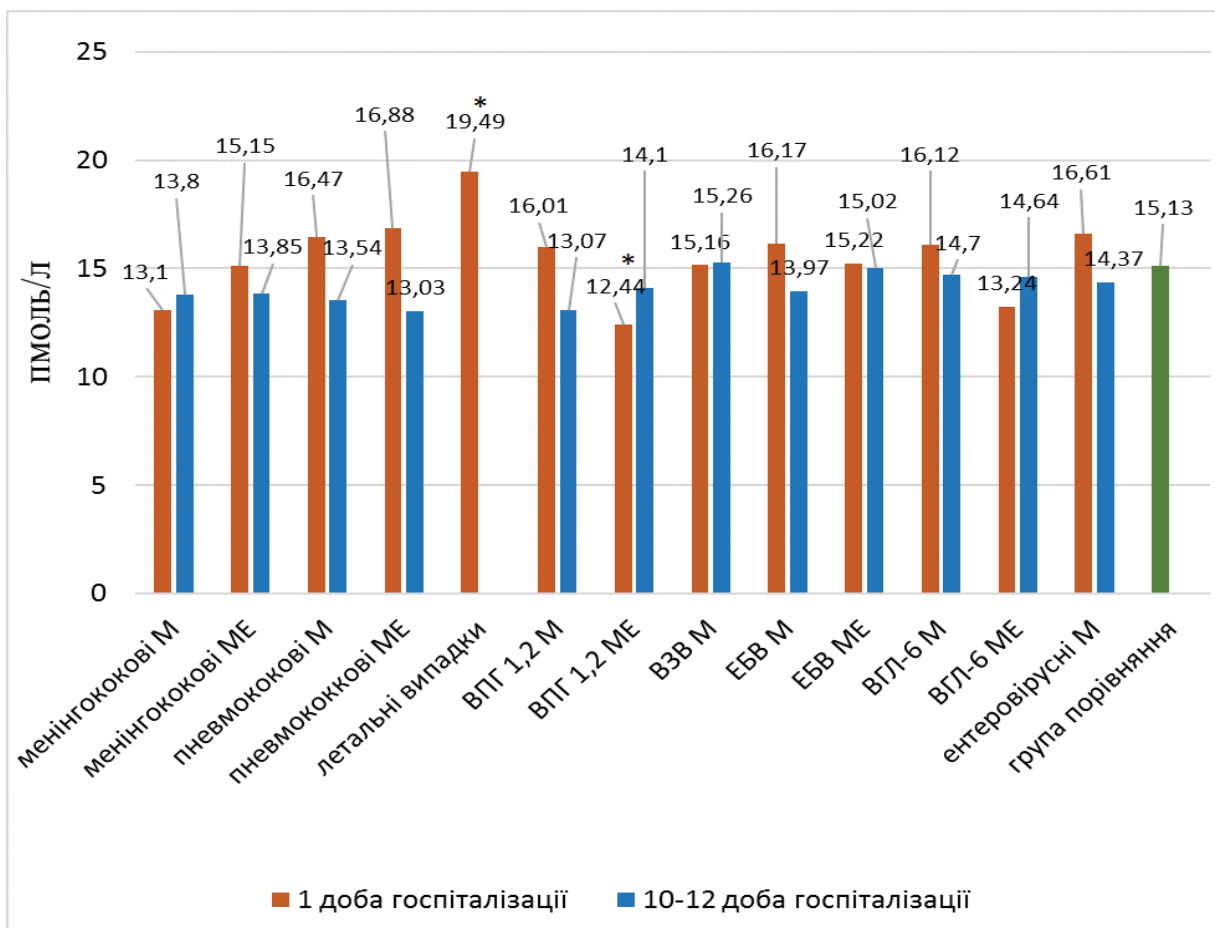


Рис. 5.6. Вміст вТЗ у ЦСР хворих на М/МЕ в динаміці захворювання.

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Таким чином, рівень вТЗ на 10-12-ту добу лікування достовірно знижувався порівняно з показниками, що отримані на першу добу госпіталізації у хворих на ВПГ 1,2 типів, ЕБВ та ентеровірусні менінгіти та пневмококові М/МЕ, ($p < 0,05$). В інших групах хворих вміст вТЗ залишався без змін ($p > 0,05$) (рис. 5.6).

Згідно з отриманими даними вміст Т4 у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $49,02 \pm 3,04$ нмоль/л, при пневмококовому – $55,18 \pm 4,46$ нмоль/л, при ВПГ 1,2 М – $48,11 \pm 3,15$ нмоль/л, при ВЗВ М – $53,25 \pm 2,16$ нмоль/л, при ЕБВ М – $55,32 \pm 0,60$ нмоль/л, при ВГЛ-6 – $46,21 \pm 0,74$ нмоль/л, при ентеровірусному – $56,48 \pm 1,10$ нмоль/л, у групі порівняння – $68,09 \pm 4,28$ нмоль/л (таблиця 5.13).

Таблиця 5.13

Вміст Т4 у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Т4, нмоль/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококовий	$49,02 \pm 3,04$ ¹	$59,44 \pm 2,34$	$p = 0,0464$
Пневмококовий	$55,18 \pm 4,46$ ¹	$49,41 \pm 1,34$ ¹	$p = 0,1502$
Летальні випадки		$48,44 \pm 3,71$ ¹	
ВПГ 1,2	$48,11 \pm 3,15$ ¹	$47,73 \pm 2,59$ ¹	$p = 0,9124$
ВЗВ	$53,25 \pm 2,16$ ¹		
ЕБВ	$55,32 \pm 0,60$ ¹	$43,05 \pm 0,77$ ¹	$p = 0,0001$
ВГЛ-6	$46,21 \pm 0,74$ ¹	$50,13 \pm 0,41$ ¹	$p = 0,0284$
Ентеровірусний	$56,48 \pm 1,10$		
Група порівняння	$68,09 \pm 4,28$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про достовірне зниження рівнів Т4 у всіх хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ порівняно з показниками групи порівняння ($p < 0,05$). Лише у хворих на ентеровірусний менінгіт ми не виявили достовірної різниці рівня Т4 порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$).

У хворих на ММЕ та ВГЛ-6 МЕ рівень Т4 був достовірно вищим за показники хворих на менінгіт відповідної етіології ($p < 0,05$). У групі ЕБВ МЕ рівень Т4 був достовірно нижчим за показники ЕБВ менінгіту ($p < 0,05$). У пацієнтів з летальним наслідком МЕ рівень Т4 був достеменно нижчим за показники групи порівняння ($p < 0,05$), однак різниці з показниками інших груп нами не було виявлено (таблиця 5.13) ($p > 0,05$).

Показники концентрації Т4 на, що були отримані на 10-12 добу лікування представлені у таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

Вміст Т4 у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Т4, нмоль/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококовий	$60,28 \pm 1,96^2$	$52,82 \pm 1,34^1$	$p = 0,0352$
Пневмококовий	$69,11 \pm 2,29^2$	$53,85 \pm 0,67^{1,2}$	$p = 0,0029$
ВПГ 1,2	$58,43 \pm 2,17^2$	$51,90 \pm 1,28^1$	$p = 0,0105$
ВЗВ	$57,09 \pm 1,65^{1,2}$		
ЕБВ	$60,97 \pm 0,94^2$	$51,44 \pm 2,50^{1,2}$	$p = 0,0017$
ВГЛ-6	$57,98 \pm 1,04^{1,2}$	$56,23 \pm 1,88^{1,2}$	$p = 0,6318$
Ентеровірусний	$56,34 \pm 0,98^1$		
Група порівняння	$68,09 \pm 4,28$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними вміст Т4 на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $60,28 \pm 1,96$ нмоль/л, при пневмококовому – $69,11 \pm 2,29$ нмоль/л, при ВПГ 1,2 М – $58,43 \pm 2,17$ нмоль/л, при ВЗВ М – $57,09 \pm 1,65$ нмоль/л, при ЕБВ М – $60,97 \pm 0,94$ нмоль/л, при ВГЛ-6 М – $57,98 \pm 1,04$ нмоль/л, при ентеровірусному М – $56,34 \pm 0,98$ нмоль/л, у групі порівняння – $68,09 \pm 4,28$ нмоль/л (таблиця 5.14).

Рівень Т4 на 10-12-ту добу лікування достовірно знижувався порівняно з показниками, отриманими на першу добу госпіталізації лише у хворих на ПМЕ ($p < 0,05$). В інших групах вміст Т4 підвищувався, однак все одно залишався нижчим за показники групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 5.14 та рис. 5.7).

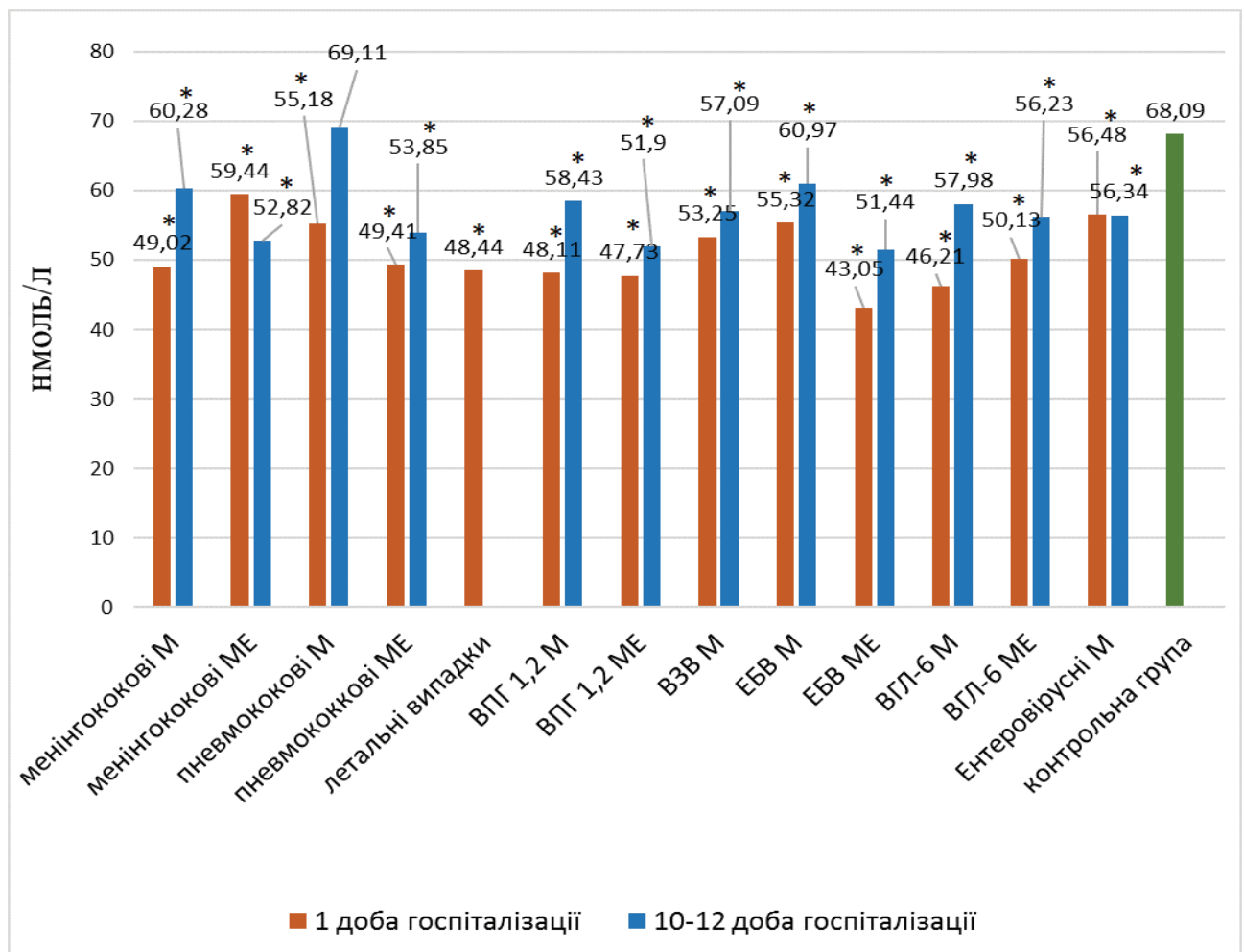


Рис. 5.7. Вміст Т4 у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Згідно з отриманими даними вміст вТ4 у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $43,79 \pm 0,78$ пмоль/л, при пневмококовому М – $29,97 \pm 0,61$ пмоль/л, при ВПГ 1,2 М – $32,59 \pm 2,66$ пмоль/л, при ВЗВ М – $26,87 \pm 0,68$ пмоль/л, при ЕБВ М – $29,52 \pm 2,15$ пмоль/л, при ВГЛ-6 М – $28,19 \pm 1,20$ пмоль/л, при ентеровірусному М – $27,35 \pm 0,47$ пмоль/л, у групі порівняння – $21,25 \pm 0,43$ пмоль/л (таблиця 5.15).

Таблиця 5.15

Вміст вТ4 у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія	вТ4, пмоль/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококовий	$43,79 \pm 0,78$ ¹	$54,30 \pm 3,18$ ¹	$p = 0,0117$
Пневмококовий	$29,97 \pm 0,61$ ¹	$46,82 \pm 1,89$ ¹	$p = 0,0098$
Летальні випадки		$66,64 \pm 2,76$ ¹	
ВПГ 1,2	$32,59 \pm 2,66$ ¹	$22,58 \pm 0,82$	$p = 0,0026$
ВЗВ	$26,87 \pm 0,68$ ¹		
ЕБВ	$29,52 \pm 2,15$ ¹	$28,64 \pm 0,53$ ¹	$p = 0,8266$
ВГЛ-6	$28,19 \pm 1,20$ ¹	$28,86 \pm 0,33$ ¹	$p = 0,7232$
Ентеровірусний	$27,35 \pm 0,47$ ¹		
Група порівняння	$21,25 \pm 0,43$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

У хворих на МЕ вміст вТ4 у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $54,30 \pm 3,18$ пмоль/л, пневмококовій – $46,82 \pm 1,89$

пмоль/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $66,64 \pm 2,76$ пмоль/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $22,58 \pm 0,82$ пмоль/л, ЕБВ МЕ – $28,64 \pm 0,53$ пмоль/л, ВГЛ-6 МЕ – $28,86 \pm 0,33$ пмоль/л (таблиця 5.15).

Отримані дані свідчать про достовірне підвищення рівнів вТ4 у всіх хворих на М/МЕ порівняно з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

У хворих на ЕБВ та ВГЛ-6 нами не знайдено достовірної різниці між показниками хворих на М/МЕ ($p > 0,05$). У хворих на ВПГ 1,2 МЕ рівень вТ4 був навіть нижчим за показники пацієнтів з менінгітом ($p < 0,05$).

У хворих на бактеріальні МЕ рівень вТ4 був достовірно вищим за показники хворих на М ($p < 0,01$). Найвищі рівні вТ4 виявлено у пацієнтів з летальним наслідком хвороби ($p < 0,01$) (таблиця 5.15).

Визначені нами зміни рівнів гормону вТ4 дозволили запропонувати спосіб оцінки тяжкості перебігу гострого бактеріального М/МЕ (патент України на корисну модель № 123949 від 12.03.2018). Ми рекомендуємо визначати вміст вільного тироксину в ЦСР хворих на першу добу госпіталізації і при його значенні, нижчому за 48 пмоль/л, діагностують середній ступінь тяжкості гострого бактеріального менінгіту, при значенні, вищому за 48 пмоль/л – тяжкий ступінь тяжкості гострого бактеріального менінгіту.

Згідно з отриманими даними вміст вТ4 на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $27,82 \pm 1,68$ пмоль/л, при пневмококовому М – $23,11 \pm 0,57$ пмоль/л, при ВПГ 1,2 М – $23,11 \pm 0,57$ пмоль/л, при ВЗВ М – $29,20 \pm 0,28$ пмоль/л, при ЕБВ М – $22,81 \pm 0,28$ пмоль/л, при ВГЛ-6 М – $23,22 \pm 0,15$ пмоль/л, при ентеровірусному М – $28,37 \pm 0,30$ пмоль/л, у групі порівняння – $21,25 \pm 0,43$ пмоль/л.

У хворих на МЕ вміст вТ4 у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $31,55 \pm 2,24$ пмоль/л, пневмококовій – $26,76 \pm 0,74$ пмоль/л, ВПГ 1,2 МЕ – $29,11 \pm 0,87$ пмоль/л, ЕБВ МЕ – $33,36 \pm 3,22$ пмоль/л, ВГЛ-6 МЕ – $27,29 \pm 0,78$ пмоль/л (таблиця 5.16).

Зміни вмісту вТ4 у ЦСР хворих у динаміці лікування представлено на рисунку 5. 8. Рівень вТ4 на 10-12-ту добу лікування достовірно знижувався

порівняно з показниками, що отримані на першу добу госпіталізації лише у хворих на пневмококові МЕ ($p < 0,05$). В інших групах хворих вміст Т4 підвищувався, однак все одно залишався нижчим за показники групи порівняння ($p < 0,05$) (рис. 5.8).

Отримані нами дані показали, що в процесі розвитку М/МЕ рівень гормонів щитоподібної залози залежить як від етіології, так і від тяжкості ураження ЦНС. Загалом, у пацієнтів з бактеріальними М/МЕ ми спостерігали підвищення рівня гормонів щитоподібної залози, у тому числі вільних Т3, Т4 із зниженням рівня ТТГ. У хворих на герпесвірусні М/МЕ спостерігалось зменшення рівня Т3 та збільшення рівня Т4 ($p < 0,05$).

Таблиця 5.16

Вміст вТ4 у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	вТ4, пмоль/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	27,82 ± 1,68 ^{1 2}	31,55 ± 2,24 ^{1 2}	p = 0,2230
Пневмококова	23,11 ± 0,57 ²	26,76 ± 0,74 ²	p = 0,1803
ВПГ 1,2	28,57 ± 0,40 ^{1 2}	29,11 ± 0,87 ^{1 2}	p = 0,7241
ВЗВ	29,20 ± 0,28 ¹		
ЕБВ	22,81 ± 0,28 ²	33,36 ± 3,22 ^{1 2}	p = 0,0016
ВГЛ-6	23,22 ± 0,15 ²	27,29 ± 0,78 ¹	p = 0,0272
Ентеровірусна	28,37 ± 0,30 ¹		
Група порівняння	21,25 ± 0,43		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації ($p < 0,05$).

Таким чином, можна вважати, що порушення вмісту гормонів щитоподібної залози в ЦСР хворих на гострі М/МЕ є патогенним процесом, що сприяє метаболічним та функціональним розладам в клітинах головного мозку.

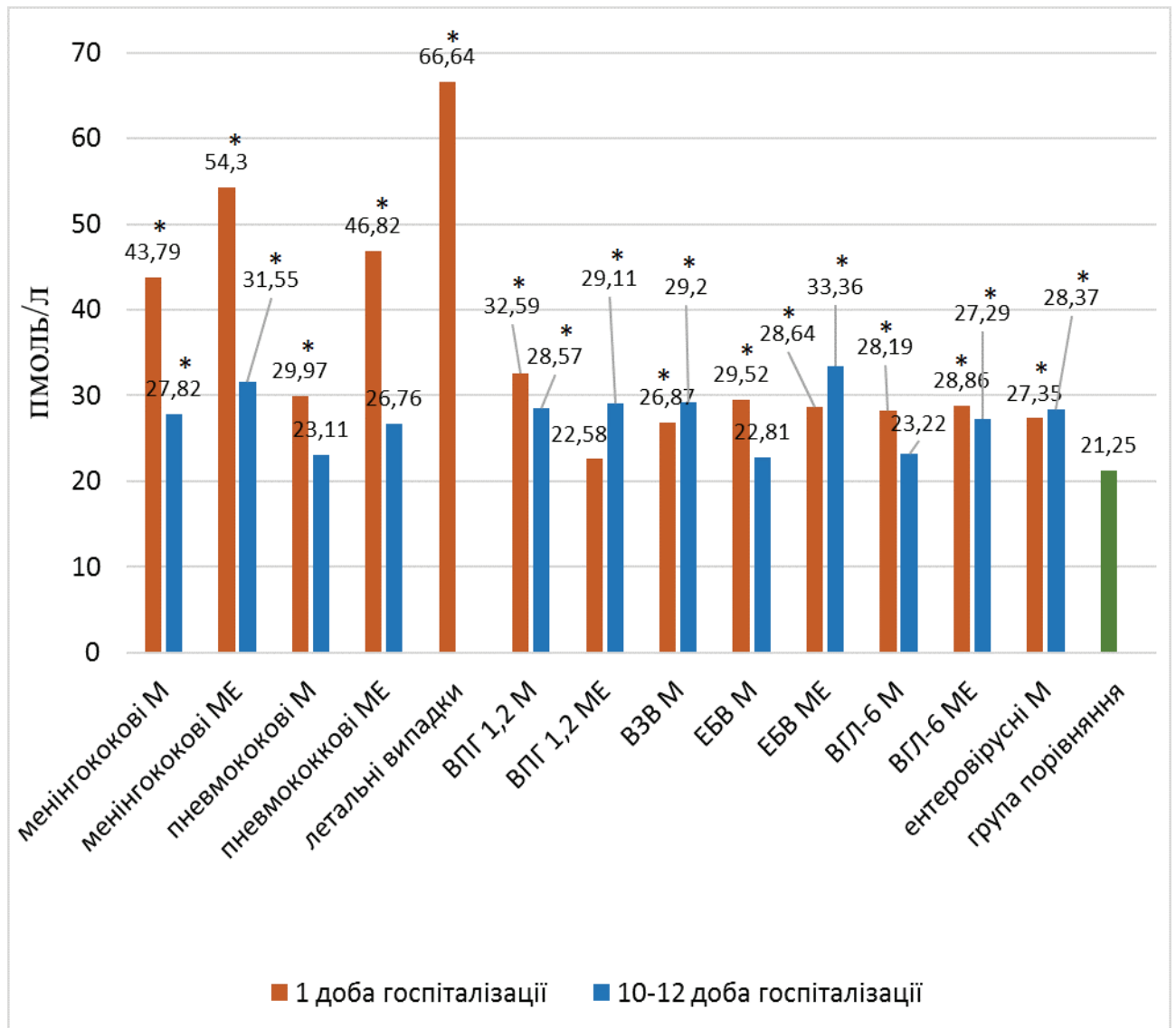


Рис. 5.8. Вміст вТ4 у ЦСР хворих на М/МЕ в динаміці захворювання.

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Загалом, визначення вмісту вТ3 та вТ4 є найбільш інформативним, та у хворих на бактеріальні М/МЕ вміст вТ4 може бути використаний для прогнозування несприятливого наслідку М/МЕ.

5.3. Оцінка порушень функції гематоенцефалічного бар'єру на підставі аналізу рівня альбуміну цереброспінальної рідини хворих на гострі менінгіти та менінгоенцефаліти

Згідно з отриманими нами даними, вміст альбуміну у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $511,04 \pm 109,26$ мкг/мл, при пневмококовому М – $510,49 \pm 102,06$ мкг/мл, при ВПГ 1,2 М – $174,81 \pm 39,45$ мкг/мл, при ВЗВ М – $288,69 \pm 31,45$ мкг/мл, при ЕБВ М – $43,36 \pm 8,95$ мкг/мл, при ВГЛ-6 М – $116,88 \pm 24,58$ мкг/мл, при ентеровірусному М – $38,23 \pm 3,66$ мкг/мл, у групі порівняння – $33,62 \pm 0,92$ мкг/мл (таблиця 5.17).

У хворих на МЕ вміст альбуміну у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $1010,12 \pm 106,77$ мкг/мл, пневмококовій – $773,82 \pm 93,01$ мкг/мл, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $612,56 \pm 98,17$ мкг/мл, при ВПГ 1,2 МЕ – $146,98 \pm 55,75$ мкг/мл, ЕБВ МЕ – $148,95 \pm 23,69$ мкг/мл, ВГЛ-6 МЕ – $186,12 \pm 40,88$ мкг/мл (таблиця 5.17).

Таким чином, рівень альбуміну залежав як від тяжкості ураження ЦНС хворого, так і від етіології захворювання. У пацієнтів з МЕ на перший день госпіталізації вміст альбуміну в ЦСР був достовірно вищим порівняно з пацієнтами на менінгіт як при вірусних, так і при бактеріальних МЕ ($p < 0,001$). Лише у хворих на ВПГ 1,2 менінгіт рівень альбуміну у ЦСР не мав достовірної різниці залежно від тяжкості хвороби.

Найвищі рівні альбуміну спостерігались у хворих на бактеріальні М/МЕ ($p < 0,001$). Достовірної різниці між показниками хворих на менінгококовий та пневмококовий менінгіт нами не виявлено (таблиця 5.17).

Найвищі рівні альбуміну виявлено у хворих на ВЗВ менінгіти, що були навіть вищі за рівні альбуміну у хворих на герпесвірусні МЕ ($p < 0,0001$). Найнижчі рівні альбуміну виявлено у хворих на ентеровірусний та ЕБВ менінгіти ($p < 0,001$), у яких рівень альбуміну не відрізнявся від показників групи порівняння.

У пацієнтів, що померли, рівень альбуміну ЦСР не мав достовірної різниці з показниками хворих на бактеріальні МЕ, що одужали. У хворих на менінгококовий МЕ рівень альбуміну був навіть вищий порівняно з летальними випадками ($p < 0,05$) (таблиця 5.17).

У хворих на бактеріальні менінгіти ми виявили наявність прямого корелятивного зв'язку між рівнем альбуміну та тривалістю симптомів загальномоозкового синдрому ($r = + 0,63$), та зворотний зв'язок зі ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = - 0,78$). У хворих з вірусними М/МЕ рівень альбуміну мав прямий корелятивний зв'язок ($r = 0,61$) з тривалістю вогнищевих симптомів ураження ЦНС.

Таблиця 5.17

Вміст альбуміну у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Вміст альбуміну у ЦСР, мкг/мл		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	511,04 ± 109,26 ¹	1010,12 ± 106,77 ¹	p = 0,0257
Пневмококова	510,49 ± 102,06 ¹	773,82 ± 93,01 ¹	p = 0,0317
Летальні випадки		612,56 ± 98,17 ¹	
ВПГ 1,2	174,81 ± 39,45 ¹	146,98 ± 55,75 ¹	p = 0,2816
ВЗВ	288,69 ± 31,45 ¹		
ЕБВ	43,36 ± 8,95	148,95 ± 23,69 ¹	p = 0,0155
ВГЛ-6	116,88 ± 24,58 ¹	186,12 ± 40,88 ¹	p = 0,5360
Ентеровірусна	38,23 ± 3,66		
Група порівняння	33,62 ± 0,92		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними вміст альбуміну на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $183,52 \pm 14,25$ мкг/мл, при пневмококовому М – $213,10 \pm 38,28$ мкг/мл, при ВПГ 1,2 М – $45,20 \pm 8,28$ мкг/мл, при ВЗВ М – $221,61 \pm 37,08$ мкг/мл, при ЕБВ М – $50,75 \pm 12,77$ мкг/мл, при ВГЛ-6 М – $40,36 \pm 6,86$ мкг/мл, при ентеровірусному М – $34,53 \pm 0,61$ мкг/мл (таблиця 5.18).

У хворих на МЕ вміст альбуміну у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $228,17 \pm 20,19$ мкг/мл, пневмококовій – $289,23 \pm 16,45$ мкг/мл, при ВПГ 1,2 МЕ – $83,93 \pm 10,57$ мкг/мл, ЕБВ МЕ – $192,29 \pm 49,60$ мкг/мл, ВГЛ-6 МЕ – $43,80 \pm 2,62$ мкг/мл (таблиця 5.18).

Таблиця 5.18

Вміст альбуміну у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	Вміст альбуміну у ЦСР, мкг/мл		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$183,52 \pm 14,25$ ^{1,2}	$228,17 \pm 20,19$ ^{1,2}	p = 0,4587
Пневмококова	$213,10 \pm 38,28$ ^{1,2}	$289,23 \pm 16,45$ ^{1,2}	p = 0,1806
ВПГ 1,2	$45,20 \pm 8,28$ ²	$83,93 \pm 10,57$ ^{1,2}	p = 0,0188
ВЗВ	$221,61 \pm 37,08$ ¹		
ЕБВ	$50,75 \pm 12,77$ ¹	$192,29 \pm 49,60$ ¹	p = 0,0472
ВГЛ-6	$40,36 \pm 6,86$ ^{1,2}	$43,80 \pm 2,62$ ^{1,2}	p = 0,8143
Ентеровірусна	$34,53 \pm 0,61$		
Група порівняння	$33,62 \pm 0,92$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (p < 0,05).

Зміни вмісту альбуміну у ЦСР хворих в динаміці лікування представлено на рисунку 5.9. Рівень альбуміну на 10-12-ту добу лікування достовірно знижувався порівняно з показниками, що отримані на першу добу госпіталізації у всіх групах хворих ($p < 0,05$).

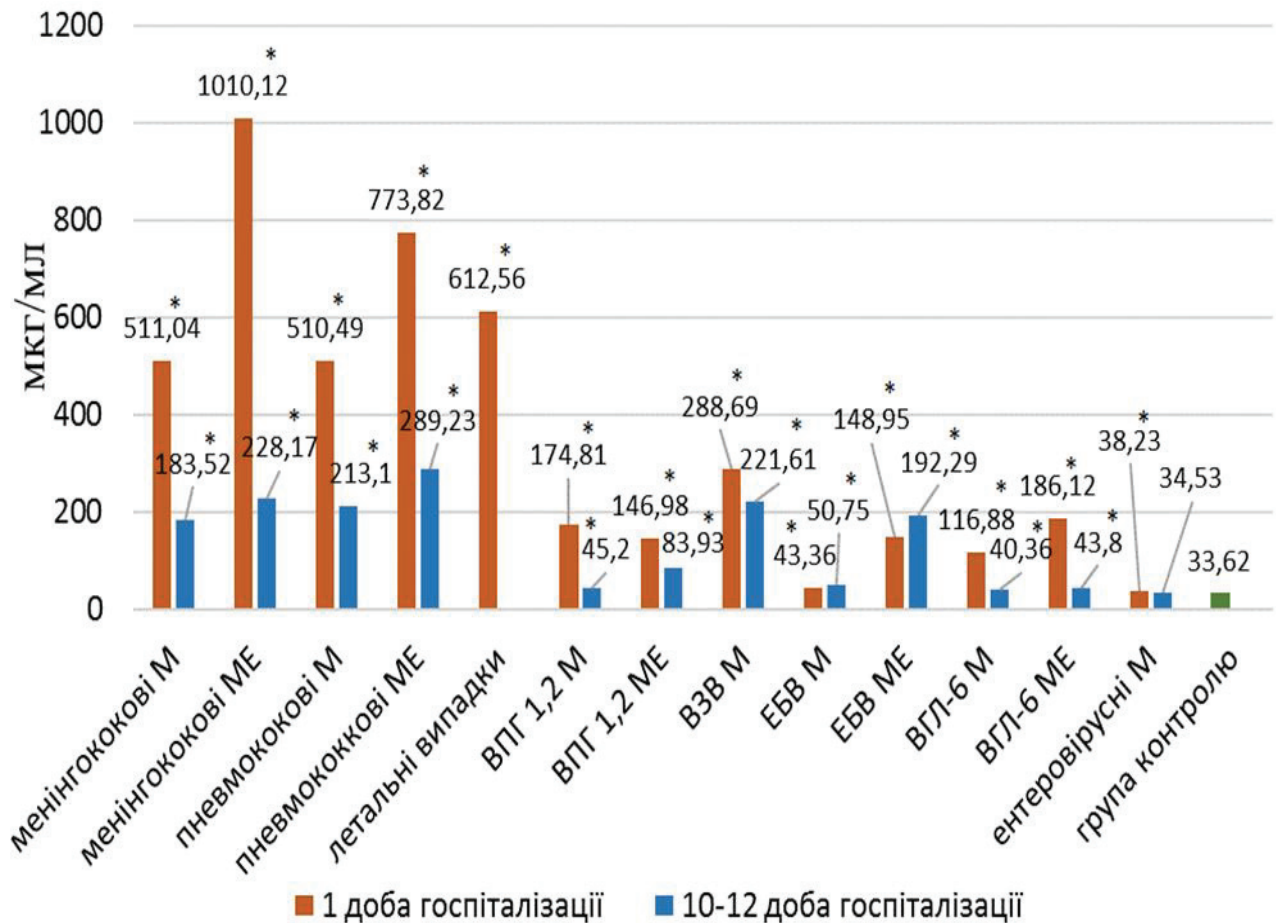


Рис. 5.9. Вміст альбуміну у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Незважаючи на значне зниження, рівень альбуміну на 10-12-ту добу лікування залишався вищим за показники групи порівняння у всіх групах хворих за винятком хворих на енетровірусний менінгіт ($p < 0,05$). Найвищий вміст

альбуміну на 10-12-ту добу лікування визначено у хворих на бактеріальні М/МЕ, ВЗВ менінгіт та ЕБВ МЕ (рис. 5.9).

На 10-12-ту добу госпіталізації рівень альбуміну знижувався у пацієнтів усіх груп ($p < 0,05$). Однак у хворих з бактеріальними та ВЗВ М/МЕ рівень альбуміну зберігався високим порівняно з хворими на вірусні менінгіти ($p < 0,001$).

У хворих на бактеріальні М/МЕ рівень альбуміну був достовірно вищим у хворих на менінгоенцефаліт порівняно з менінгітом, що корелювало з тривалістю симптомів загально мозкового синдрому та явищ набряку головного мозку ($r = 0,57$).

Аналізуючи динаміку зниження рівня альбуміну на тлі лікування, слід сказати, що більш високі рівні спостерігались у хворих, що на 10-12-ту добу госпіталізації все ще мали симптоми загально мозкового синдрому або вогнищеву неврологічну симптоматику.

Отримані нами дані свідчать про підвищення проникності ГЕБ у напрямку з крові до мозку у хворих на М/МЕ. Найбільш виражені зміни спостерігаються у хворих на бактеріальні М/МЕ. У хворих на вірусні М/МЕ рівень альбуміну був нижчим за показники, що отримані у групах хворих на бактеріальні М/МЕ, однак достовірно вищими за показники групи порівняння. У цілому, рівень альбуміну у ЦСР хворих на 1-шу добу госпіталізації відображає особливості патогенезу М/МЕ залежно від етіології процесу.

Тому очікуваними є отримані нами низькі рівні альбуміну у хворих на вірусні нейроінфекції порівняно з бактеріальними. Винятком є група хворих на ВЗВ менінгіт з достовірно вищими рівнями альбуміну порівняно з іншими вірусними М/МЕ ($p < 0,001$).

Таким чином, визначення рівня альбуміну у ЦСР хворих на М/МЕ може бути інформативним маркером для оцінки тяжкості ураження ГЕБ та мозку, однак не має значення у прогнозі летальних випадків.

Статистичний аналіз дозволив визначити наявність прямого корелятивного зв'язку між рівнем альбуміну та тривалістю симптомів

загальноомозкового синдрому ($r = 0,63$) та зворотнього зв'язку зі ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = - 0,78$) у хворих на бактеріальні М/МЕ. У хворих з вірусними М/МЕ рівень альбуміну має прямий корелятивний зв'язок ($r = 0,61$) з тривалістю вогнищевих симптомів ураження ЦНС.

У періоді ранньої реконвалесценції рівень альбуміну знижується у всіх групах хворих, однак у групах бактеріального МЕ та ВЗВ менінгіту залишається достовірно вищим, ніж у хворих групи порівняння ($p < 0,05$). Такі зміни свідчать про збереження патологічного процесу у тканинах ЦНС у періоді ранньої реконвалесценції.

Таким чином, визначення вмісту альбуміну у ЦСР може бути використано не лише для оцінки порушень проникності ГЕБ у напрямку кров→ЦСР, але й як маркер тяжкості ураження ЦНС і при диференціальній діагностиці бактеріальних і вірусних М/МЕ.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях автора [294-298].

РОЗДІЛ 6

ВМІСТ НЕЙРОСПЕЦИФІЧНИХ МАРКЕРІВ У ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ

Для оцінки ураження зрілих нейронів, астроцитів, гліальних та мієлінових клітин у хворих на М/МЕ в залежності від етіології хвороби та тяжкості ураження ЦНС, був проведений аналіз вмісту нейроспецифічних маркерів NSE, S-100, GFAP, MBP та BDNF у ЦСР. Аналіз показників ЦСР проводився у динаміці хвороби – на першу добу госпіталізації та на 10-12 добу лікування.

Згідно з отриманими даними вміст NSE у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $18,20 \pm 1,97$ мкг/л, при пневмококовому М – $20,28 \pm 1,91$ мкг/л, при ВПГ 1,2 М – $21,83 \pm 1,21$ мкг/л, при ВЗВ М – $25,08 \pm 1,26$ мкг/л, при ЕБВ М – $25,24 \pm 2,98$ мкг/л, при ВГЛ-6 М – $24,01 \pm 1,23$ мкг/л, при ентеровірусному М – $16,32 \pm 0,36$ мкг/л, у групі порівняння – $15,71 \pm 0,47$ мкг/л (таблиця 6.1). У всіх пацієнтів з М/МЕ в гострому періоді рівень NSE був достовірно вищим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$).

У хворих на МЕ вміст NSE у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $25,57 \pm 2,55$ мкг/л, пневмококовій – $24,52 \pm 3,11$ мкг/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $28,31 \pm 4,56$ мкг/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $45,31 \pm 2,88$ мкг/л, ЕБВ МЕ – $36,86 \pm 4,58$ мкг/л, ВГЛ-6 МЕ – $30,78 \pm 2,07$ мкг/л (таблиця 6.1).

Таким чином, у перші 24 години госпіталізації, рівень NSE у ЦСР не відрізнявся від показників групи порівняння лише у пацієнтів з ентеровірусним менінгітом ($p < 0,05$). У всіх інших групах рівень NSE був вищий за показники групи порівняння ($p < 0,05$). В усіх групах МЕ рівень NSE був достовірно вищим за показники М відповідної етіології ($p < 0,05$). Найвищі рівні NSE отримані у пацієнтів з герпесвірусними МЕ, особливо ВПГ 1,2, етіології. У групі хворих з летальним наслідком рівень NSE достовірно не відрізнявся від показників груп бактеріальних МЕ ($p < 0,05$) (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1

Рівень NSE у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	NSE, мкг/л		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	18,20 ± 1,97 ¹	25,57 ± 2,55 ¹	p = 0,0029
Пневмококова	20,28 ± 1,91 ¹	24,52 ± 3,11 ¹	p = 0,0411
Летальні випадки		28,31 ± 2,56 ¹	
ВПГ 1,2	21,83 ± 1,21 ¹	45,31 ± 2,88 ¹	p = 0,0014
ВЗВ	25,08 ± 1,26 ¹		
ЕБВ	25,24 ± 2,98 ¹	36,86 ± 4,58 ¹	p = 0,0328
ВГЛ-6	24,01 ± 1,23 ¹	30,78 ± 2,07 ¹	p = 0,0206
Ентеровірусна	16,32 ± 0,36		
Група порівняння	15,71 ± 0,47		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05);

Згідно з отриманими даними вміст NSE на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт дорівнював: при менінгококовому менінгіті – 17,15 ± 1,68 мкг/л, при пневмококовому М – 16,89 ± 1,34 мкг/л, при ВПГ 1,2 М – 18,27 ± 0,49 мкг/л, при ВЗВ М – 16,43 ± 2,11 мкг/л, при ЕБВ М – 17,64 ± 2,78 мкг/л, при ВГЛ-6 М – 19,71 ± 1,21 мкг/л, при ентеровірусному М – 13,97 ± 0,83 мкг/л (таблиця 6.2).

У хворих на МЕ вміст NSE у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – 18,38 ± 3,37 мкг/л, пневмококовій –

18,41 ± 3,12 мкг/л, при ВПГ 1,2 МЕ – 31,63 ± 1,48 мкг/л, ЕБВ МЕ – 29,41 ± 1,48 мкг/л, ВГЛ-6 МЕ – 27,10 ± 1,34 мкг/л (таблиця 6.2).

Таблиця 6.2

Рівень NSE у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	NSE, мкг/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	17,15 ± 1,68	18,38 ± 3,37 ²	р = 0,9123
Пневмококова	16,89 ± 1,34 ²	18,41 ± 3,12 ²	р = 0,7812
ВПГ 1,2	18,27 ± 0,49 ¹	31,63 ± 1,48 ^{1,2}	р = 0,0014
ВЗВ	16,43 ± 2,11 ²		
ЕБВ	17,64 ± 2,78 ²	29,41 ± 1,48 ^{1,2}	р = 0,0003
ВГЛ-6	19,71 ± 1,21 ^{1,2}	27,10 ± 1,34 ¹	р = 0,0009
Ентеровірусна	13,97 ± 0,83 ²		
Група порівняння	15,71 ± 0,47		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (р < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (р < 0,05).

Зміни вмісту NSE у ЦСР хворих у динаміці лікування представлено на рисунку 6.1. Рівень NSE на 10-12-ту добу лікування, на тлі поліпшення стану пацієнтів, достовірно знижувався порівняно з показниками, що отримані на першу добу госпіталізації у всіх групах хворих (р < 0,05). Незважаючи на значне зниження, рівень NSE у періоді ранньої реконвалесценції залишався вище за показники групи порівняння у всіх групах хворих на МЕ, і ВПГ 1,2 та ВГЛ-6

менінгіти ($p < 0,05$). Найвищий вміст NSE на 10-12-ту добу лікування визначено у хворих на герпесвірусні ME (рис.6.1).

Достовірно вищий рівень NSE у пацієнтів з ME відображає вираженість і тривалість ураження нейронів головного мозку у хворих на герпесвірусні М/МЕ.

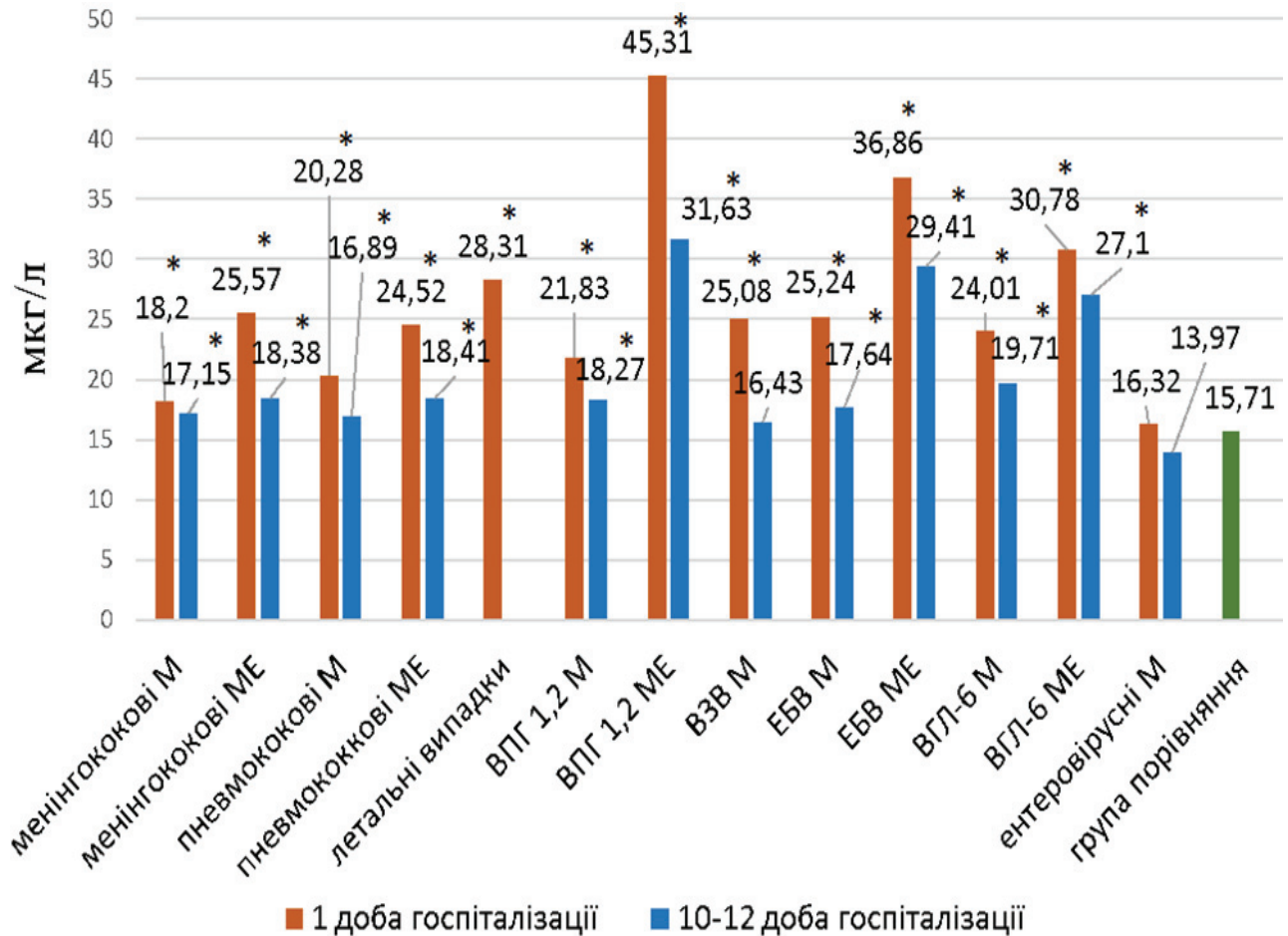


Рис. 6.1. Вміст NSE у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Згідно з отриманими даними вміст білка S-100 у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому М – $496,14 \pm 38,53$ нг/л, при пневмококовому М – $550,80 \pm 19,51$ нг/л, при ВПГ 1,2 М – $487,84 \pm 36,92$ нг/л, при ВЗВ М – $720,82 \pm 58,26$ нг/л, при ЕБВ М – $397,97 \pm 39,28$

нг/л, при ВГЛ– 6 М – $356,32 \pm 34,89$ нг/л, при ентеровірусному М – $343,23 \pm 15,22$ нг/л, у групі порівняння – $355,63 \pm 11,17$ нг/л (таблиця 6.3).

У хворих на МЕ вміст білка S-100 у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $1389,41 \pm 105,73$ нг/л, пневмококовій – $1431,53 \pm 112,56$ нг/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $1817 \pm 162,56$ нг/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $744,35 \pm 39,56$ нг/л, ЕБВ МЕ – $766,08 \pm 113,64$ нг/л, ВГЛ-6 МЕ – $876,12 \pm 98,74$ нг/л (таблиця 6.3).

Таблиця 6. 3

Рівень білка S-100 у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	S-100, нг/л		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$496,14 \pm 38,53$ ¹	$1389,41 \pm 105,73$ ¹	p = 0,0001
Пневмококова	$550,80 \pm 19,51$ ¹	$1431,53 \pm 112,56$ ¹	p = 0,0019
Летальні випадки		$1817,00 \pm 162,56$ ¹	
ВПГ 1,2	$487,84 \pm 36,92$ ¹	$744,35 \pm 39,56$ ¹	p = 0,0067
ВЗВ	$720,82 \pm 58,26$ ¹		
ЕБВ	$397,97 \pm 39,28$	$766,08 \pm 113,64$ ¹	p = 0,0006
ВГЛ-6	$356,32 \pm 34,89$	$876,12 \pm 98,74$ ¹	p = 0,0034
Ентеровірусна	$343,23 \pm 15,22$		
Група порівняння	$355,63 \pm 11,17$		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05).

Достовірної різниці рівнів білка S-100 у ЦСР хворих залежно від етіології бактеріального менінгіту не виявлено ($p > 0,05$). У групі порівняння рівень S-100 становив $355,63 \pm 11,17$, та був достовірно нижчим, ніж у всіх хворих на бактеріальний менінгіт ($p < 0,05$).

У хворих з ентеровірусним, ВГЛ-6 та ЕБВ менінгітом рівень білка S-100 достовірно не відрізнявся від показників групи порівняння ($p > 0,05$). Однак при бактеріальних та ВПГ 1,2, ВЗВ менінгітах рівень білка S - 100 був вищим за показники групи порівняння ($p < 0,05$). Рівні білка S-100, що визначено у хворих на МЕ були достовірно вищими за показники хворих на менінгіт, особливо у хворих на бактеріальні М/МЕ. Найвищі рівні білка S-100 визначено у хворих з летальним наслідком М/МЕ ($p < 0,05$) (таблиця 6.3).

При визначенні корелятивних зав'язків між клінічними симптомами хвороби та рівнем білка S-100 у ЦСР хворих у першу добу госпіталізації ми виявили зворотний сильний корелятивний зв'язок зі ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО – $r = - 0,689$.

Рівень білка S-100 у ЦСР хворих на М/МЕ на 10-12 добу лікування представлено у таблиці 6.4.

Згідно з отриманими даними вміст білка S-100 на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $431,35 \pm 54,21$ нг/л, при пневмококовому М – $480,21 \pm 61,73$ нг/л, при ВПГ 1,2 М – $596,32 \pm 34,18$ нг/л, при ВЗВ М – $734,11 \pm 41,05$ нг/л, при ЕБВ М – $546,81 \pm 32,09$ нг/л, при ВГЛ-6 М – $653,29 \pm 34,15$ нг/л, при ентеровірусному М – $205,21 \pm 15,09$ нг/л.

У хворих на МЕ вміст білка S-100 у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $1094,65 \pm 95,21$ нг/л, пневмококовій – $922,31 \pm 197,82$ нг/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $1012,09 \pm 49,85$ нг/л, ЕБВ МЕ – $1011,47 \pm 175,53$ нг/л, ВГЛ-6 МЕ – $1209,74 \pm 153,27$ нг/л (таблиця 6.4).

Таблиця 6.4

Рівень білка S-100 у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12 добу госпіталізації

Етіологія захворювання	S-100, нг/л		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	431,35 ±54,21	1094,65 ±95,21 ^{1,2}	p = 0,0073
Пневмококова	480,21 ±61,73 ^{1,2}	922,31 ±197,82 ^{1,2}	p = 0,0029
ВПГ 1,2	596,32 ±34,18 ^{1,2}	1012,09 ±49,85 ^{1,2}	p = 0,0230
ВЗВ	734,11 ±41,05 ¹		
ЕБВ	546,81 ±32,09 ¹	1011,47 ±175,53 ¹	p = 0,0022
ВГЛ-6	653,29 ±34,15 ^{1,2}	1209,74 ±153,27 ^{1,2}	p = 0,0031
Ентеровірусна	205,21 ±15,09 ^{1,2}		
Група порівняння	355,63 ±11,17		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (p < 0,05).

Зміни вмісту білка S-100 у ЦСР хворих у динаміці лікування представлено на рисунку 6.2.

Рівень S-100 на 10-12-ту добу лікування, на тлі поліпшення стану пацієнтів, достовірно знижувався порівняно з показниками, отриманими на першу добу госпіталізації у всіх групах хворих на бактеріальні М/МЕ (p < 0,05). Однак, вміст S-100 у хворих на бактеріальні М/МЕ все одно залишався достеменно вищим, ніж у групі порівняння (p < 0,05).

У хворих на герпесвірусні М/МЕ рівень білка S-100 у періоді ранньої реконвалесценції підвищувався порівняно з показниками, що було отримано у

ЦСР на першу добу госпіталізації ($p < 0,05$), найвищі рівні S-100 визначено у хворих на МЕ (рис. 6.2). Такі зміни підтверджують наявність уражень клітин астроглії у патогенезі гострих М/МЕ, що більш виражені у хворих на МЕ. До того ж ураження астроглії триває довше, ніж клінічні симптоми хвороби.

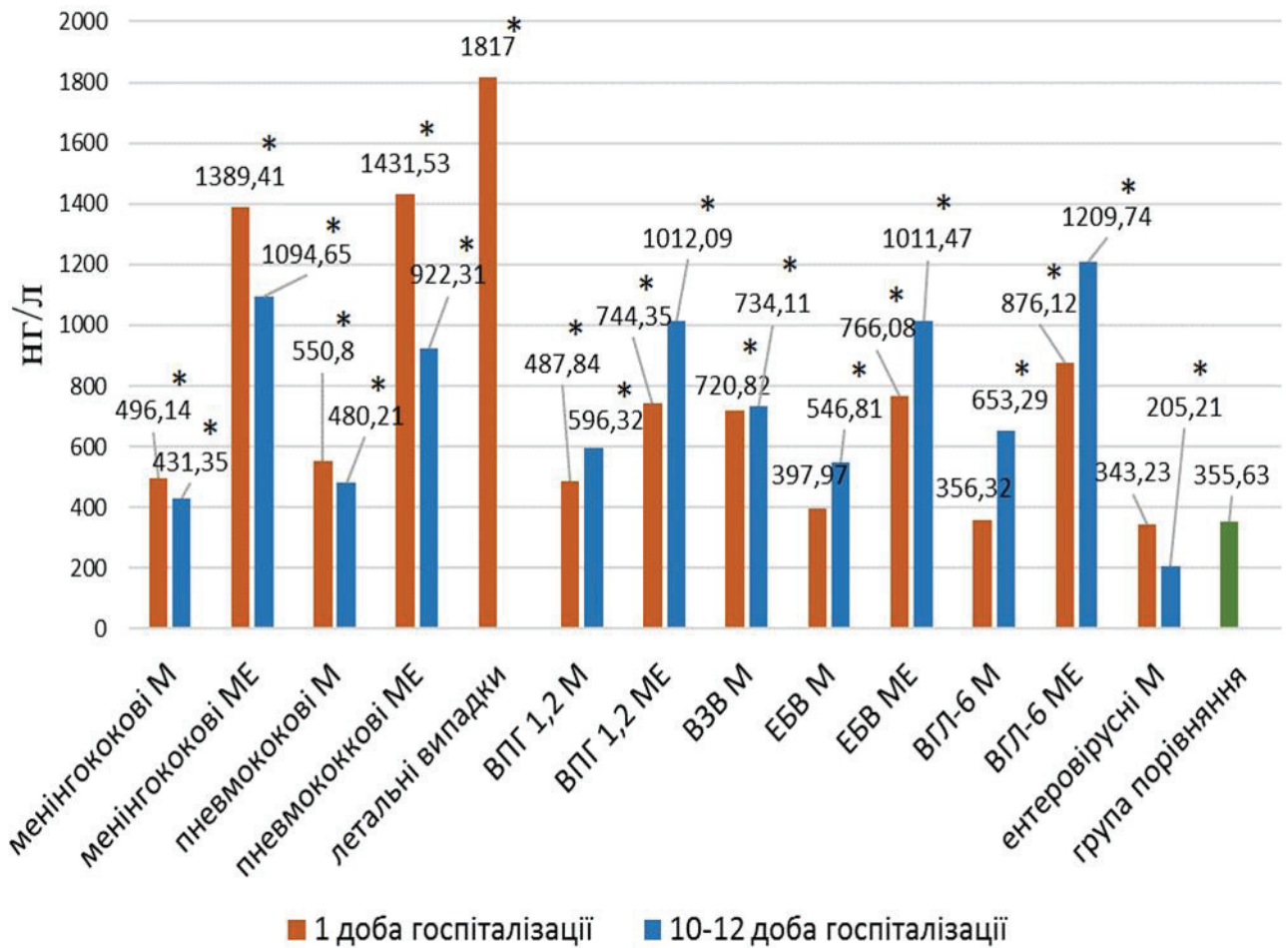


Рис. 6.2. Вміст білка S-100 у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці лікування

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Згідно з отриманими даними вміст BDNF у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $91,12 \pm 3,85$ пг/мл, при пневмококовому М – $83,46 \pm 3,83$ пг/мл, при ВПГ 1,2 М – $72,98 \pm 2,03$ пг/мл, при ВЗВ М – $70,12 \pm 3,23$ пг/мл, при ЕБВ М – $71,57 \pm 2,65$ пг/мл, при

ВГЛ- 6 М – $73,21 \pm 2,87$ пг/мл, при ентеровірусному М – $70,53 \pm 2,96$ пг/мл, у групі порівняння – $75,43 \pm 1,32$ пг/мл (таблиця 6.5).

У хворих на МЕ вміст BDNF у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $71,62 \pm 1,12$ пг/мл, пневмококовій – $72,21 \pm 1,01$ пг/мл, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $70,30 \pm 4,85$ пг/мл, при ВПГ 1,2 МЕ – $66,88 \pm 2,77$ пг/мл, ЕБВ МЕ – $66,41 \pm 2,16$ пг/мл, ВГЛ-6 МЕ – $65,11 \pm 2,83$ пг/мл.

Таблиця 6.5

Рівень BDNF у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	BDNF, пг/мл		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$91,12 \pm 3,85$ ¹	$71,62 \pm 1,12$ ¹	p = 0,0013
Пневмококова	$83,46 \pm 3,83$ ¹	$72,21 \pm 1,01$ ¹	p = 0,0005
Летальні випадки		$70,30 \pm 4,85$ ¹	
ВПГ 1,2	$72,98 \pm 2,03$	$66,88 \pm 2,77$ ¹	p = 0,0337
ВЗВ	$70,12 \pm 3,23$ ¹		
ЕБВ	$71,57 \pm 2,65$	$66,41 \pm 2,16$ ¹	p = 0,0228
ВГЛ-6	$73,21 \pm 2,87$	$65,11 \pm 2,83$ ¹	p = 0,0154
Ентеровірусна	$70,53 \pm 2,96$ ¹		
Група порівняння	$75,43 \pm 1,32$		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05).

Таким чином, рівень BDNF у ЦСР хворих з менінгітом був достовірно вищим за показники групи порівняння лише у хворих на менінгококові та пневмококові менінгіти (p < 0,05). У хворих на ентеровірусний та ВЗВ менінгіти,

та у всіх групах МЕ, рівень BDNF був достовірно нижчим за показники групи порівняння ($p < 0,05$).

У всіх групах хворих з МЕ рівень BDNF був достовірно нижчим за показники пацієнтів з М відповідної етіології ($p < 0,05$). У пацієнтів з летальним наслідком рівень BDNF не відрізнявся від показників бактеріальних МЕ ($p > 0,05$) (таблиця 6.5).

Проведення кореляційного аналізу між показниками BDNF та іншими нейроспецифічними маркерами виявили наявність зворотного корелятивного зв'язку. Найсильніший корелятивний зв'язок виявлений між рівнем BDNF та NSE $r = - 0,803$, та між BDNF та GFAP $r = - 0,781$. Ми також виявили корелятивний зв'язок між рівнем BDNF у ЦСР хворих на першу добу госпіталізації та тривалістю неврологічних симптомів $r = - 0,727$.

Вміст нейроспецифічного маркера BDNF у ЦСР хворих у періоді ранньої реконвалесценції представлено у таблиці 6.6.

Згідно з отриманими даними вміст BDNF на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $77,93 \pm 1,25$ пг/мл, при пневмококовому М – $77,08 \pm 1,74$ пг/мл, при ВПГ 1,2 М – $74,05 \pm 2,56$ пг/мл, при ВЗВ М – $71,89 \pm 3,09$ пг/мл, при ЕБВ М – $72,29 \pm 2,23$ пг/мл, при ВГЛ- 6 М – $78,21 \pm 2,34$ пг/мл, при ентеровірусному М – $74,24 \pm 2,67$ пг/мл (таблиця 6.6).

У хворих на МЕ вміст BDNF у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $76,57 \pm 2,68$ пг/мл, пневмококовій – $75,69 \pm 1,92$ пг/мл, при ВПГ 1,2 МЕ – $65,99 \pm 2,62$ пг/мл, ЕБВ МЕ – $64,91 \pm 3,07$ пг/мл, ВГЛ-6 МЕ – $66,09 \pm 3,45$ пг/мл (таблиця 6.6).

Рівень BDNF на 10-12-ту добу лікування достовірно знижувався порівняно з показниками, отриманими на першу добу госпіталізації у хворих на бактеріальні менінгіти ($p < 0,05$), однак в інших групах хворих його вміст у періоді ранньої реконвалесценції достовірно не змінювався ($p > 0,05$) (таблиця 6.5, 6.6 та рис. 6.3).

Таблиця 6.6

Рівень BDNF у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	BDNF, пг/мл		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	77,93 ± 1,25 ²	76,57 ± 2,68	р = 0,1984
Пневмококова	77,08 ± 1,74 ²	75,69 ± 1,92	р = 0,4839
ВПГ 1,2	74,05 ± 2,56	65,99 ± 2,62 ¹	р = 0,0014
ВЗВ	71,89 ± 3,09		
ЕБВ	72,29 ± 2,23	64,91 ± 3,07 ¹	р = 0,0051
ВГЛ-6	78,21 ± 2,34	66,09 ± 3,45 ¹	р = 0,0098
Ентеровірусна	74,24 ± 2,67		
Група порівняння	75,43 ± 1,32		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (р < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (р < 0,05).

Зміни вмісту BDNF у ЦСР хворих у динаміці лікування представлено у рисунку 6.3.

Рівень BDNF у ЦСР усіх груп хворих на менінгіт на 10-12-ту добу госпіталізації відповідав показникам групи порівняння. У пацієнтів з бактеріальними МЕ BDNF також підвищувався до рівня групи порівняння. Лише у хворих на герпесвірусні МЕ цей показник залишався достовірно нижчим порівняно з групою порівняння та не відрізнявся від показників, що були отримані на першу добу госпіталізації (таблиця 6.6 та рис. 6.3).

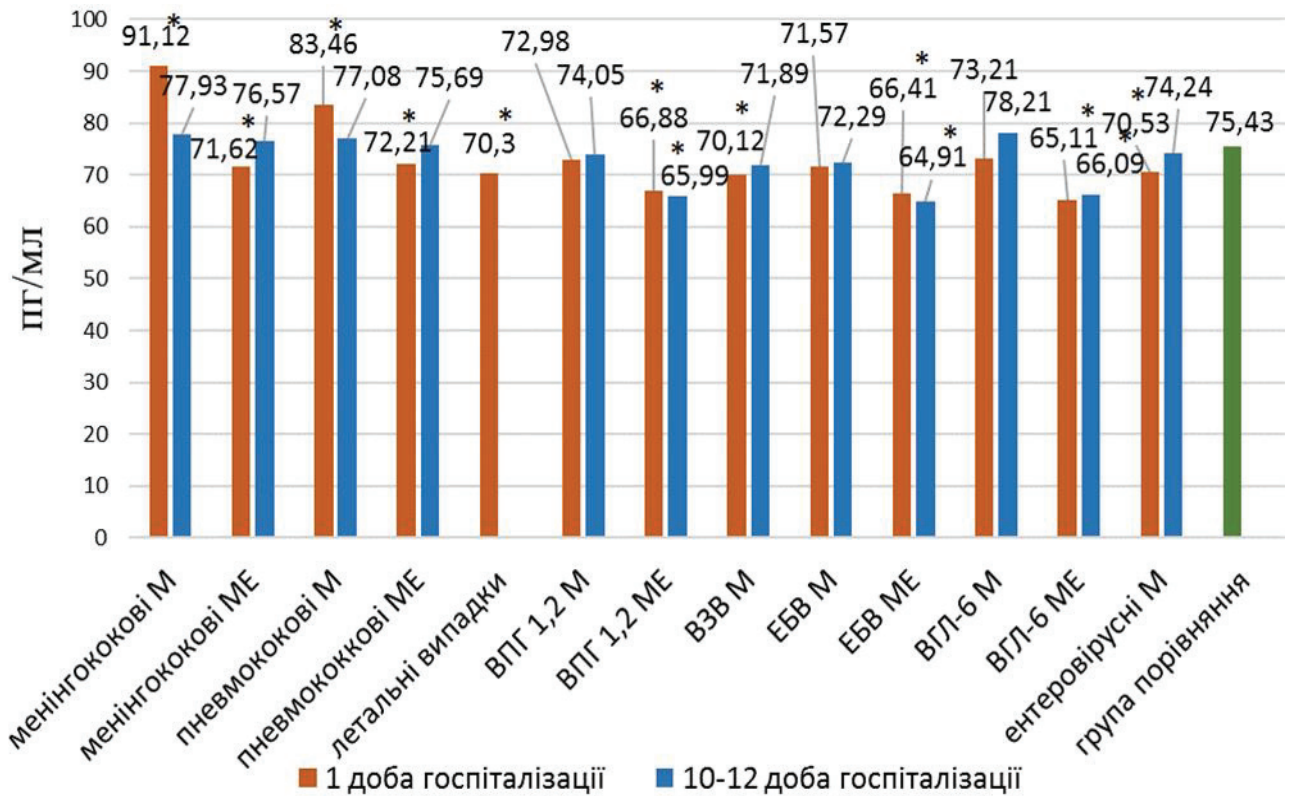


Рис. 6.3. Вміст BDNF у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Згідно з отриманими даними вміст GFAP у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $4,02 \pm 0,28$ нг/мл, при пневмококовому М – $3,51 \pm 0,33$ нг/мл, при ВПГ 1,2 М – $3,47 \pm 0,41$ нг/мл, при ВЗВ М – $4,11 \pm 0,36$ нг/мл, при ЕБВ М – $3,31 \pm 0,14$ нг/мл, при ВГЛ-6 М – $4,23 \pm 0,34$ нг/мл, при ентеровірусному М – $2,15 \pm 0,20$ нг/мл, у групі порівняння – $2,27 \pm 0,12$ нг/мл.

У хворих на МЕ вміст GFAP у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – $8,21 \pm 1,12$ нг/мл, пневмококовій – $8,94 \pm 1,35$ нг/мл, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $14,88 \pm 1,29$ нг/мл, при

ВПГ 1,2 МЕ – $13,47 \pm 0,45$ нг/мл, ЕБВ МЕ – $9,33 \pm 0,36$ нг/мл, ВГЛ- 6 МЕ – $9,15 \pm 0,31$ нг/мл.

Таблиця 6.7

Рівень GFAP у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	GFAP, нг/мл		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$4,02 \pm 0,28$ ¹	$8,21 \pm 1,12$ ¹	p = 0,0009
Пневмококова	$3,51 \pm 0,33$ ¹	$8,94 \pm 1,35$ ¹	p = 0,0001
Летальні випадки		$14,88 \pm 1,29$ ¹	
ВПГ 1,2	$3,47 \pm 0,41$ ¹	$13,47 \pm 0,45$ ¹	p = 0,0014
ВЗВ	$4,11 \pm 0,36$ ¹		
ЕБВ	$3,31 \pm 0,14$ ¹	$9,33 \pm 0,36$ ¹	p = 0,0001
ВГЛ-6	$4,23 \pm 0,34$ ¹	$9,15 \pm 0,31$ ¹	p = 0,0001
Ентеровірусна	$2,15 \pm 0,20$		
Група порівняння	$2,27 \pm 0,12$		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05).

Статистичний аналіз отриманих показників свідчить, що рівень GFAP у ЦСР хворих на першу добу госпіталізації був достовірно вищим за показники групи порівняння у всіх пацієнтів з М/МЕ (p < 0,05). У всіх групах МЕ рівень GFAP у ЦСР був достовірно вищим за показники групи порівняння та менінгітів відповідної етіології (p < 0,05). Найвищі рівні GFAP отримано у хворих з летальним наслідком МЕ (p < 0,05) (таблиця 6.7).

Проведення кореляційного аналізу зв'язків рівня GFAP у ЦСР та клінічних симптомів хвороби виявило прямий сильний зв'язок з вираженістю неврологічних симптомів хворих $r = 0,712$.

Згідно з отриманими даними вміст GFAP на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $2,58 \pm 0,32$ нг/мл, при пневмококовому М – $2,81 \pm 0,23$ нг/мл, при ВПГ 1,2 М – $2,91 \pm 0,25$ нг/мл, при ВЗВ М – $2,54 \pm 0,12$ нг/мл, при ЕБВ М – $2,97 \pm 0,26$ нг/мл, при ВГЛ-6 М – $2,88 \pm 0,31$ нг/мл, при ентеровірусному М – $1,87 \pm 0,13$ нг/мл (таблиця 6.8).

Таблиця 6.8

Рівень GFAP у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	GFAP, нг/мл		p
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	$2,58 \pm 0,32$ ²	$4,89 \pm 0,65$ ^{1,2}	p = 0,0003
Пневмококова	$2,81 \pm 0,23$ ²	$4,60 \pm 0,78$ ^{1,2}	p = 0,0009
ВПГ 1,2	$2,91 \pm 0,25$ ²	$8,26 \pm 0,60$ ^{1,2}	p = 0,0032
ВЗВ	$2,54 \pm 0,12$ ²		
ЕБВ	$2,97 \pm 0,26$	$7,14 \pm 0,42$ ^{1,2}	p = 0,00002
ВГЛ-6	$2,88 \pm 0,31$ ²	$6,34 \pm 0,38$ ^{1,2}	P = 0,0002
Ентеровірусна	$1,87 \pm 0,13$		
Група порівняння	$2,27 \pm 0,12$		

Примітки:

1. p – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння ($p < 0,05$);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації ($p < 0,05$).

Зміни вмісту GFAP у ЦСР хворих у динаміці лікування представлено у рисунку 6.4.

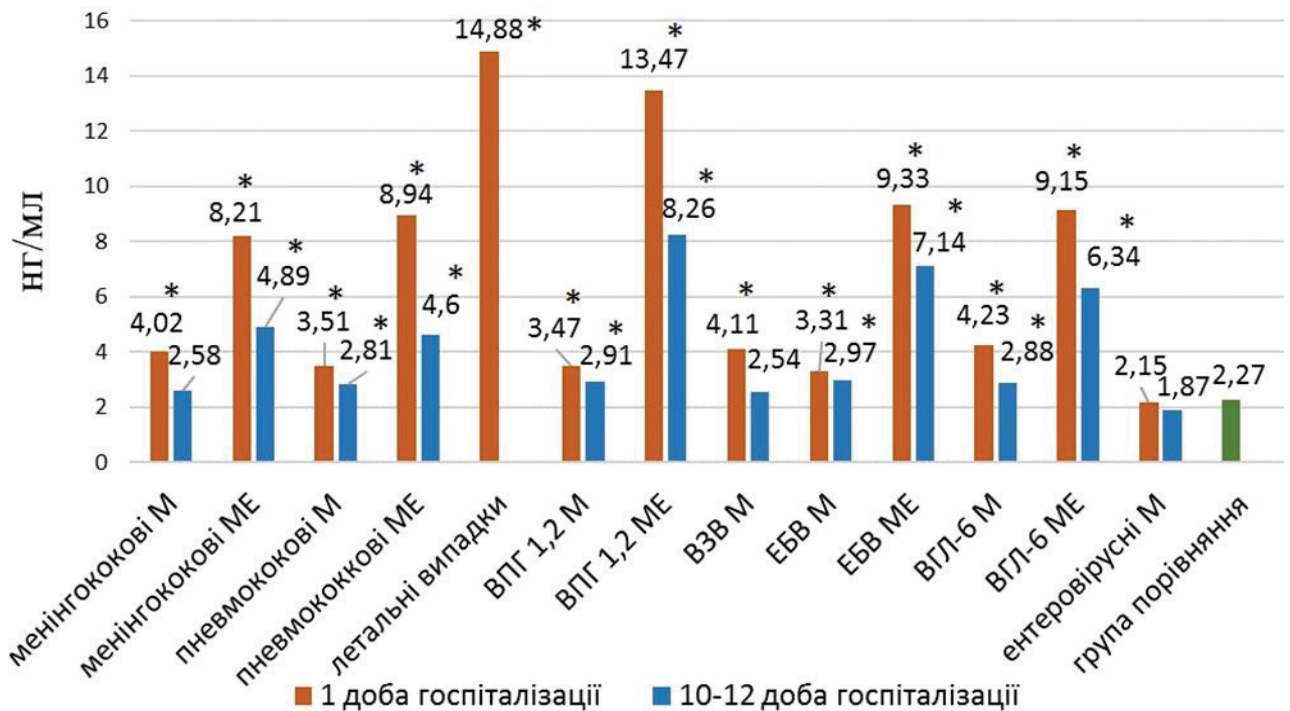


Рис. 6.4. Вміст GFAP у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Згідно з отриманими даними, рівень GFAP у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації у всіх групах хворих був достовірно нижчим за показники, що були отримані на першу добу госпіталізації ($p < 0,05$). Однак у всіх групах хворих з МЕ він все ще був достовірно вищим за показники групи порівняння ($p < 0,05$), тимчасом як у хворих на менінгіт він знижувався до рівнів групи порівняння (таблиця 6.8 та рис. 6.4).

Рівень МВР у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ на першу добу госпіталізації представлено в таблиці 6.9.

Таблиця 6.9

Рівень МВР у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на першу добу госпіталізації

Етіологія захворювання	МВР, нг/мл		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	6,12 ± 0,31	11,56 ± 0,64 ¹	р = 0,0173
Пневмококова	6,70 ± 0,41	12,32 ± 0,57 ¹	р = 0,0089
Летальні випадки		13,89 ± 1,02 ¹	
ВПГ 1,2	4,41 ± 0,51	9,40 ± 0,53 ¹	р = 0,0019
ВЗВ	4,35 ± 0,71		
ЕБВ	4,11 ± 0,34	11,05 ± 1,32 ¹	р = 0,0001
ВГЛ-6	4,57 ± 0,28	13,30 ± 0,99 ¹	р = 0,0001
Ентеровірусна	1,99 ± 0,21		
Група порівняння	2,13 ± 0,15		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (р < 0,05).

Згідно з отриманими даними вміст МВР у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт дорівнював: при менінгококовому менінгіті – 6,12 ± 0,31 нг/мл, при пневмококовому М – 6,70 ± 0,41 нг/мл, при ВПГ 1,2 М – 4,41 ± 0,51 нг/мл, при ВЗВ М – 4,35 ± 0,71 нг/мл, при ЕБВ М – 4,11 ± 0,34 нг/мл, при ВГЛ-6 М – 4,57 ± 0,28 нг/мл, при ентеровірусному М – 1,99 ± 0,21 нг/мл, у групі порівняння – 2,13 ± 0,15 нг/мл (таблиця 6.9).

У хворих на МЕ вміст МВР у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовій інфекції – 11,56 ± 0,64 нг/мл, пневмококовій – 12,32 ± 0,57 нг/мл, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – 13,89±1,02 нг/мл, при

ВПГ 1,2 МЕ – $9,40 \pm 0,53$ нг/мл, ЕБВ МЕ – $11,05 \pm 1,32$ нг/мл, ВГЛ-6 МЕ – $13,30 \pm 0,99$ нг/мл (таблиця 6.9).

Таким чином, рівень МВР у ЦСР усіх груп хворих на бактеріальні та герпесвірусні був достовірно вищим за показники групи порівняння ($p < 0,01$). У всіх групах хворих на МЕ рівень МВР у ЦСР був вищим за показники і групи порівняння, і груп менінгіту відповідної етіології ($p < 0,01$). У хворих з летальним наслідком МЕ рівень МВР був достовірно вищим ($p < 0,01$) за показники всіх груп хворих на менінгіт, однак достовірної різниці з показниками хворих на МЕ нами виявлено не було ($p > 0,05$) (таблиця 6.9).

Згідно з отриманими даними вміст МВР на 10-12-ту добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $6,95 \pm 0,54$ нг/мл, при пневмококовому М – $5,33 \pm 0,61$ нг/мл, при ВПГ 1,2 М – $6,37 \pm 0,34$ нг/мл, при ВЗВ М – $4,52 \pm 0,21$ нг/мл, при ЕБВ М – $4,95 \pm 0,35$ нг/мл, при ВГЛ-6 М – $5,22 \pm 0,38$ нг/мл, при ентеровірусному М – $1,72 \pm 0,11$ нг/мл (таблиця 6.10).

У хворих на МЕ вміст МВР у ЦСР на 10-12-ту добу госпіталізації склав: при менінгококовій інфекції – $10,48 \pm 0,92$ нг/мл, пневмококовій – $11,63 \pm 0,74$ нг/мл, ВПГ 1,2 МЕ – $8,29 \pm 0,27$ нг/мл, ЕБВ МЕ – $8,56 \pm 1,40$ нг/мл, ВГЛ- 6 МЕ – $9,11 \pm 0,77$ нг/мл.

Таким чином, на 10-12-ту добу госпіталізації зберігалася пряма залежність рівня МВР від тяжкості ураження ЦНС. Найвищі рівні МВР визначено у хворих на МЕ, однак і у всіх групах хворих на менінгіт рівень МВР залишався достовірно вищим за показники групи порівняння (таблиця 6.10).

При порівнянні з показниками, що були отримані на першу добу госпіталізації, рівень МВР, у періоді ранньої реконвалесценції, достовірно знижувався лише у хворих на пневмококовий та ВПГ 1,2 менінгіти та ЕБВ і ВГЛ- 6 МЕ (рис. 6. 5).

Таблиця 6.10

Рівень МВР у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ
на 10-12-ту добу госпіталізації

Етіологія захворювання	МВР, нг/мл		р
	Менінгіт	Менінгоенцефаліт	
Менінгококова	6,95 ± 0,54 ¹	10,48 ± 0,92 ¹	p = 0,0004
Пневмококова	5,33 ± 0,61 ^{1,2}	11,63 ± 0,74 ¹	p = 0,0001
ВПГ 1,2	6,37 ± 0,34 ^{1,2}	8,29 ± 0,27 ¹	p = 0,0023
ВЗВ	4,52 ± 0,21 ¹		
ЕБВ	4,95 ± 0,35 ¹	8,56 ± 0,70 ^{1,2}	p = 0,0067
ВГЛ-6	5,22 ± 0,38 ¹	9,11 ± 0,77 ^{1,2}	p = 0,0036
Ентеровірусна	1,72 ± 0,11		
Група порівняння	2,13 ± 0,15		

Примітки:

1. р – рівень значущості різниці показників хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт відповідної етіології, отриманий із використанням критерію Манна - Уїтні;
2. ¹ – достовірна різниця з показниками групи порівняння (p < 0,05);
3. ² – достовірна різниця з показниками першої доби госпіталізації (p < 0,05).

В інших групах хворих рівень МВР у періоді ранньої реконвалесценції не мав достовірних змін порівняно з показниками, отриманими на першу добу госпіталізації (p > 0,05) (таблиця 6.10 та рис. 6.5).

Отримані дані свідчать, що вміст МВР у ЦСР хворих на М/МЕ у періоді ранньої реконвалесценції вищий за показники групи порівняння у всіх групах хворих, за винятком хворих на ентеровірусні менінгіти (рис. 6.5). Така динаміка рівня МВР свідчить за наявність тривалих порушень мієлінових клітин у патогенезі як бактеріальних, так і вірусних М/МЕ, що визначаються довше за клінічні прояви хвороби.

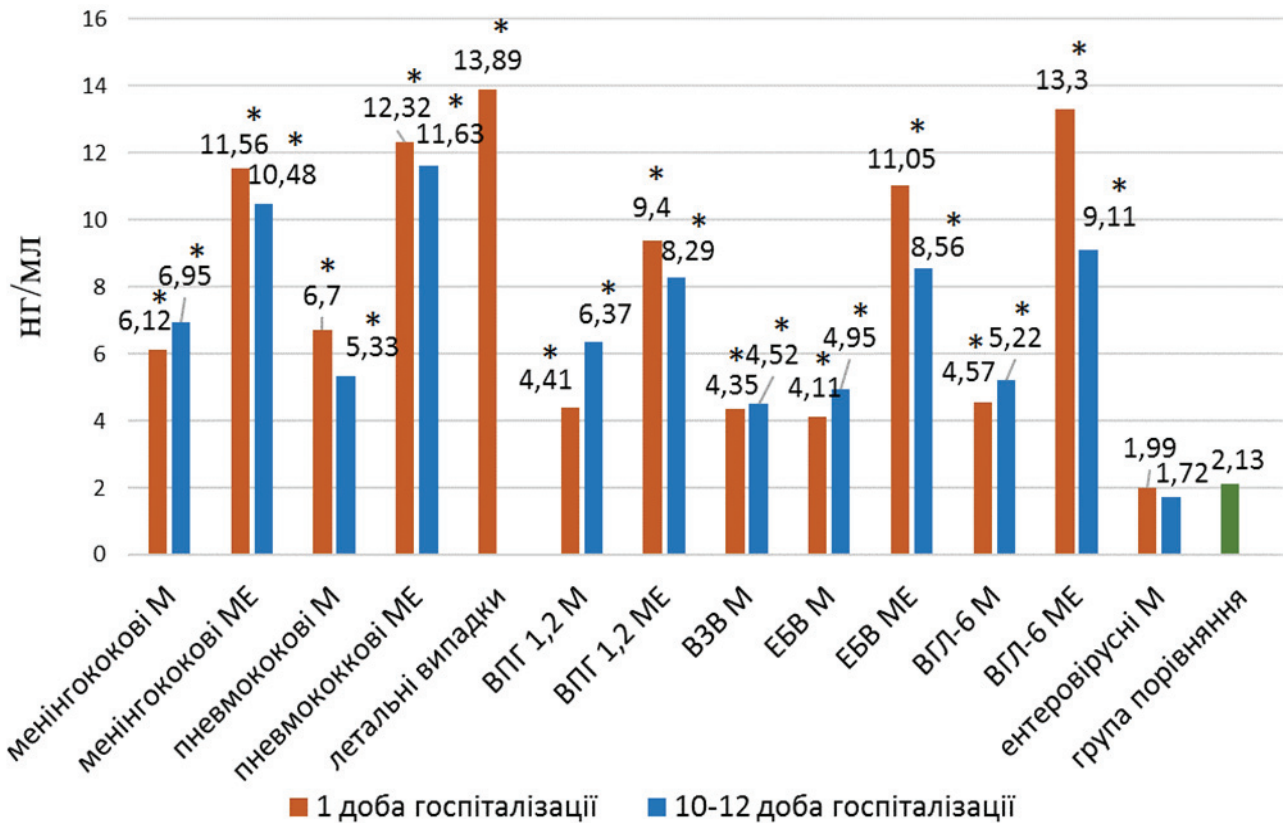


Рис. 6.5. Вміст МВР у ЦСР хворих на М/МЕ у динаміці захворювання

Примітка. * – $p < 0,05$ (рівень значимості відмінності від показників групи порівняння отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Виявлені зміни рівнів нейроспецифічних маркерів свідчать про наявність пошкоджень нейронів, гліальних клітин, мієлінових клітин у всіх пацієнтів з гострими бактеріальними та вірусними М/МЕ. Такі ураження найбільш виражені у хворих на МЕ, однак вони виникають навіть у пацієнтів, у яких немає клінічних симптомів ураження головного мозку.

На 10-12 -й день лікування рівень NSE, GFAP та МВР знижувався, однак у пацієнтів з МЕ вони залишалися вищими порівняно з хворими на менінгіт ($p < 0,01$) (таблиці 6.1 – 6.10). Проте рівень S-100, навпаки, суттєво збільшився в динаміці М/МЕ, особливо у хворих на герпесвірусні інфекції ($p < 0,01$) (табл. 6.4, рис. 6.2). Такі зміни свідчать про збереження патологічного процесу після зникнення основних клінічних симптомів М/МЕ, особливо у випадках МЕ.

Очевидно, використання цих нейроспецифічних маркерів дозволить лікарю-практику розширити діагностичні можливості при роботі з хворими на гострі М/МЕ та індивідуалізувати лікування. Тим часом порівняння рівнів нейроспецифічних маркерів в динаміці лікування може бути об'єктивним критерієм для оцінки ефективності лікування.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях автора [299-313].

РОЗДІЛ 7

СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ МАРКЕРІВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, ЕНДОКРИННИХ РОЗЛАДІВ, ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ ТА УРАЖЕННЯ КЛІТИН ЦНС У ХВОРИХ НА МЕНІНГІТИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ

7.1. Системний аналіз показників функції гематоенцефалічного бар'єру, метаболічних, ендокринних та нейроспецифічних маркерів у цереброспінальній рідині пацієнтів з бактеріальними менінгітами та менінгоенцефалітами

Для аналізу взаємозв'язків гіпоксично-ішемічних та метаболічних порушень, розладів функції ГЕБ та ураження клітин ЦНС нами були використані методи статистичного аналізу, а саме методи кореляційних матриць та кореляційних плеяд [266 - 268]. В таблицях 7.1 – 7.8 представлені кореляційні матриці досліджуваних показників у хворих на бактеріальні М/МЕ.

У хворих на бактеріальні менінгіти, згідно з даними таблиці 7.1 та рисунку 7.1, визначено множинні кореляційні зв'язки між визначеними показниками. Системоутворюючими ознаками кореляційної матриці, тобто ознаками, які утворюють найбільшу кількість кореляцій, став вміст альбуміну, лактату, вТЗ та кортизолу. Найбільший вплив на рівень альбуміну має концентрація лактату ($r = -0,61$), КФ ($r = 0,72$), вТЗ ($r = 0,69$), АД ($r = 0,55$) та кортизолу ($r = 0,54$). Рівень лактату мав кореляційні зв'язки з ЛДГ ($r = 0,52$), КФ ($r = -0,52$), ХЕ ($r = 0,62$), ХЕ ($r = 0,62$), альбуміном ($r = -0,61$), ТЗ ($r = 0,73$), вТЗ ($r = 0,76$), Т4 ($r = 0,68$) та кортизолом ($r = 0,65$). Окрім зв'язку з лактатом та альбуміном, вміст вТЗ мав зв'язки з КФ ($r = -0,63$) та ТЗ ($r = 0,67$). Концентрація кортизолу мала корелятивні зв'язки з лактатом ($r = 0,65$), ЛДГ ($r = -0,65$), КФ ($r = 0,66$), альбуміном ($r = 0,54$) та АД ($r = 0,67$) (таблиця 7. 1).

Таким чином, під час бактеріального менінгіту, патологічні розлади у тканинах ЦНС розвиваються за рахунок мультифакторного впливу – за рахунок

безпосередньої цитопатичної дії мікроорганізму, порушень функції ГЕБ, що сприяє метаболічним порушенням.

Таблиця 7.1

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з бактеріальними менінгітами на першу добу госпіталізації

Показники	Лактаг	ЛДГ	КК	КФ	ХЕ	Альбумін	ТТГ	ТЗ	вТЗ	Т4	вТ4	АКТГ	АЛД
ЛДГ	0,52	х											
КК	0,34	-0,34	х										
КФ	-0,59	0,58	-0,13	х									
ХЕ	0,62	-0,69	0,07	0,55	х								
Альбумін	-0,61	-0,43	0,18	0,72	0,55	х							
ТТГ	-0,19	0,05	0,33	0,26	-0,08	0,33	х						
ТЗ	0,73	-0,78	0,64	0,14	0,61	0,41	-0,10	х					
вТЗ	0,76	-0,35	0,22	-0,63	0,40	0,69	0,04	0,67	х				
Т4	0,68	-0,48	0,19	0,36	0,52	0,38	0,04	0,61	0,65	х			
вТ4	0,26	-0,09	0,27	-0,64	0,05	-0,47	-0,17	0,04	0,51	0,42	х		
АКТГ	0,50	-0,34	0,37	-0,48	0,62	0,31	-0,04	0,52	0,61	0,51	0,18	х	
АЛД	0,46	0,01	0,46	0,37	0,52	0,55	-0,49	0,60	0,24	-0,37	0,21	-0,20	х
Кортизол	0,65	-0,73	0,31	-0,66	0,49	0,54	0,11	0,56	0,18	0,23	0,25	0,34	0,67

Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з бактеріальними менінгітами на першу добу госпіталізації представлена у рисунку 7.1.

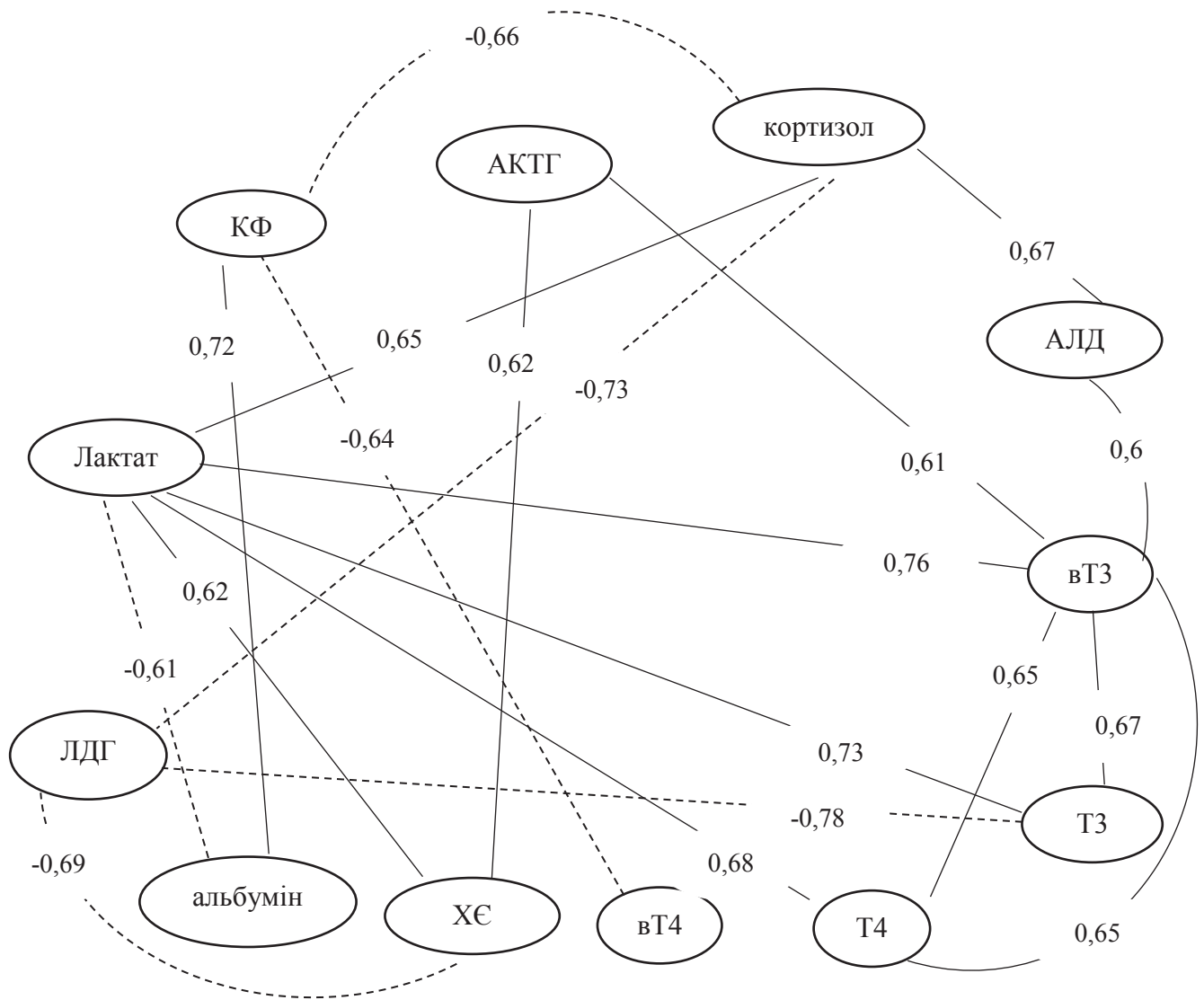


Рис. 7.1 Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з бактеріальними менінгітами на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,6$.

Статистичний аналіз показників хворих на бактеріальні менінгіти визначив множинні кореляційні зв'язки між рівнями нейроспецифічних маркерів та показниками функції ГЕБ, метаболічними та ендокринними показниками (таблиця 7.2 та рис. 7.2). Серед нейроспецифічних маркерів системоутворюючими ознаками кореляційної матриці, став вміст NSE, MBP, GFAP та BDNF.

Отже, у хворих на бактеріальні менінгіти ураження різних клітин мозку виникає у наслідок мультифакторного впливу. Найбільший вплив на підвищення рівню NSE (маркер ураження зрілих нейронів) має підвищення рівню GFAP (маркер ураження гліальних клітин), лактату та вТЗ. Рівень GFAP мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями КК ($r = 0,84$), альдостерону ($r = 0,46$) та кортизолу ($r = 0,52$) (таблиця 7.2).

Таблиця 7.2

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з показниками нейроспецифічних маркерів у ЦСР пацієнтів з бактеріальними менінгітами на першу добу госпіталізації

Показники	NSE	GFAP	S-100	MBP	BDNF
Лактат	0,78	-0,21	0,34	0,41	-0,71
ЛДГ	-0,54	-0,48	0,44	-0,38	0,76
КК	0,47	0,84	0,34	0,60	0,38
КФ	0,34	-0,57	0,59	0,73	-0,43
ХЭ	0,39	0,51	-0,73	-0,36	-0,54
Альбумін	-0,21	0,58	0,66	-0,42	-0,55
ТТГ	0,08	0,43	0,48	0,36	0,41
ТЗ	0,53	0,41	0,14	-0,32	0,23
вТЗ	0,72	0,49	0,63	-0,31	-0,24
Т4	0,68	0,45	-0,23	-0,21	-0,45
вТ4	0,16	0,61	0,65	0,56	-0,41
АКТГ	0,55	0,46	-0,55	0,64	-0,35
АЛД	0,71	0,46	0,21	0,67	-0,36
Кортизол	0,52	0,52	0,70	0,77	-0,63
NSE	x	0,73	0,13	0,73	-0,61
GFAP		X	-0,25	0,78	-0,39
S-100			x	0,56	-0,45
MBP				X	-0,40

Рівень білку S-100 (маркер ураження астроцитів та гліальних клітин) має прямі корелятивні зв'язки з рівнем КФ ($r = 0,59$), альбуміну ($r = 0,66$), вТ4 ($r = 0,65$) і кортизолу ($r = 0,70$) та зворотній зв'язок з активністю ХЄ ($r = -0,73$). Рівень MBP (маркер ураження мієлінових нервів) має прямий кореляційний зв'язок з рівнями КК ($r = 0,60$), КФ ($r = 0,73$), вТ4 ($r = 0,56$), альдостерону ($r = 0,67$) та кортизолу ($r = 0,77$). Рівень BDNF має зворотні кореляційні зв'язки з рівнем лактату ($r = -0,71$), кортизолу ($r = -0,63$) альбуміну ($r = -0,55$) та NSE ($r = -0,61$) (таблиця 7.2 та рисунок 7.2).

У рисунку 7.2 представлено кореляційну плеяду показників нейроспецифічних маркерів, функції ГЕБ, метаболічних та ендокринних порушень у хворих на бактеріальні менінгіти.

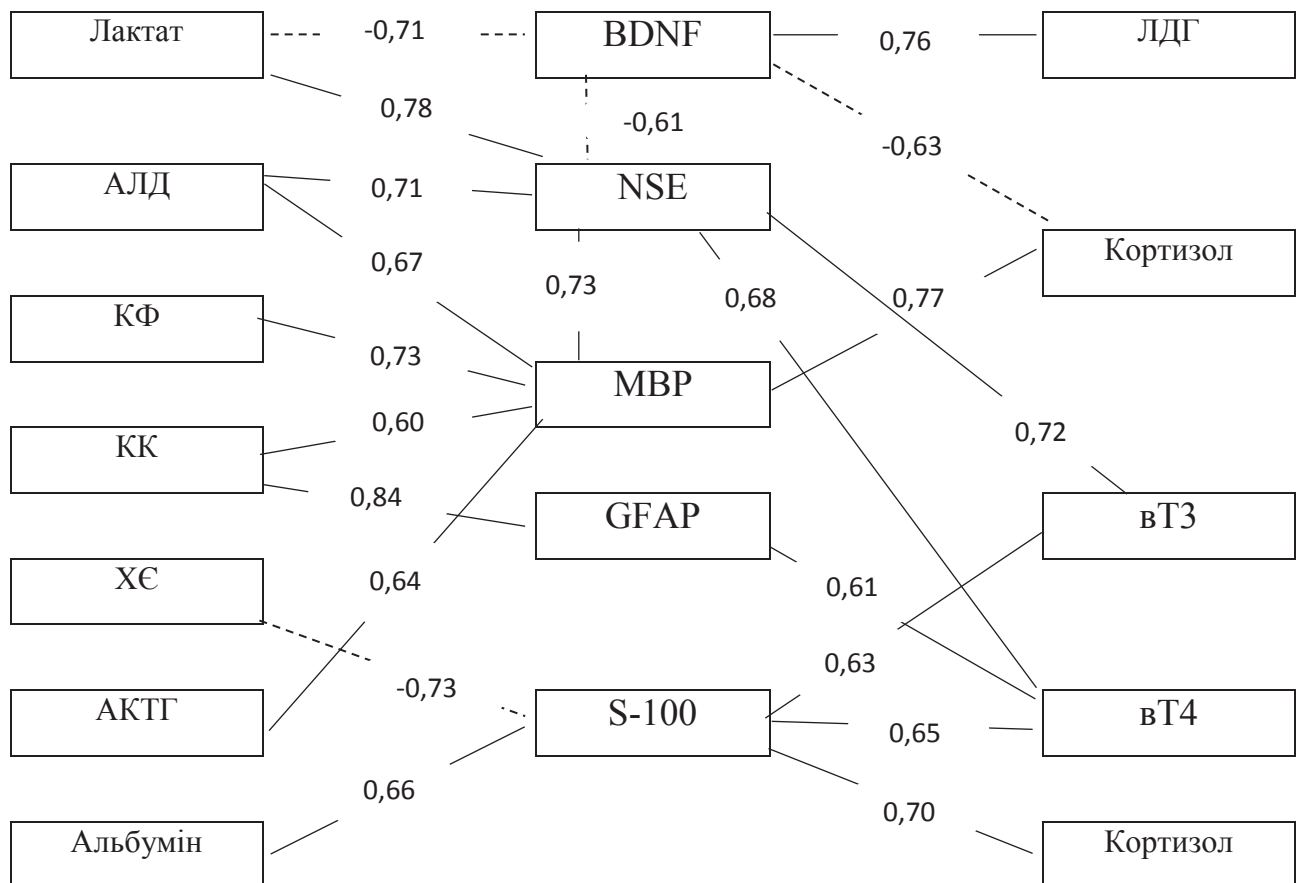


Рис. 7.2 Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з нейроспецифічними маркерами у ЦСР пацієнтів з бактеріальними менінгітами на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,6$.

Згідно з даними таблиці 7.3 та рисунку 7.3, у хворих на бактеріальні МЕ також визначено множинні кореляційні зв'язки між визначеними показниками. Найбільшу кількість кореляційних зав'язків як і у групі хворих на менінгіт визначається у альбуміну, лактату, вТЗ та кортизолу.

Таблиця 7.3

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з бактеріальними менінгоенцефалітами на першу добу госпіталізації

Показник	Лактат	ЛДГ	КК	КФ	ХЭ	Альбумін	ТТГ	ТЗ	вТЗ	Т4	вТ4	АКТГ	АЛД
ЛДГ	-0,51	X											
КК	0,39	0,24	X										
КФ	0,54	-0,49	-0,31	X									
ХЭ	0,29	-0,20	0,25	0,53	X								
Альбумін	-0,26	0,03	-0,30	0,20	0,29	X							
ТТГ	0,46	-0,28	0,26	0,04	0,12	0,58	X						
ТЗ	0,43	-0,18	-0,22	-0,32	0,60	0,16	0,46	X					
вТЗ	0,39	0,03	0,23	-0,42	0,38	0,50	0,19	0,52	X				
Т4	0,46	-0,44	-0,33	0,21	0,25	0,39	0,20	0,51	0,46	X			
вТ4	0,49	0,19	0,05	-0,48	0,01	-0,08	-0,16	0,31	0,54	-0,30	X		
АКТГ	0,40	-0,35	0,47	-0,12	0,12	0,51	0,39	0,38	0,26	-0,03	-0,04	X	
АЛД	0,46	0,35	0,51	-0,35	0,24	0,63	-0,53	0,48	0,63	-0,39	0,45	-0,03	X
Кортизол	0,53	-0,35	-0,03	-0,04	0,48	0,69	0,12	0,42	0,18	0,51	0,28	-0,12	0,87

Аналіз отриманих даних визначив відмінності кореляційних зв'язків у групі хворих на бактеріальні МЕ у порівнянні з групою бактеріального менінгіту. Між рівнем показників лактат-ЛДГ та КФ-ЛДГ виявлений зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,51$ та $r = -0,49$ відповідно), на відміну від прямого зв'язку у хворих на менінгіт ($r = 0,52$ та $r = 0,58$ відповідно) (рис. 7.3).

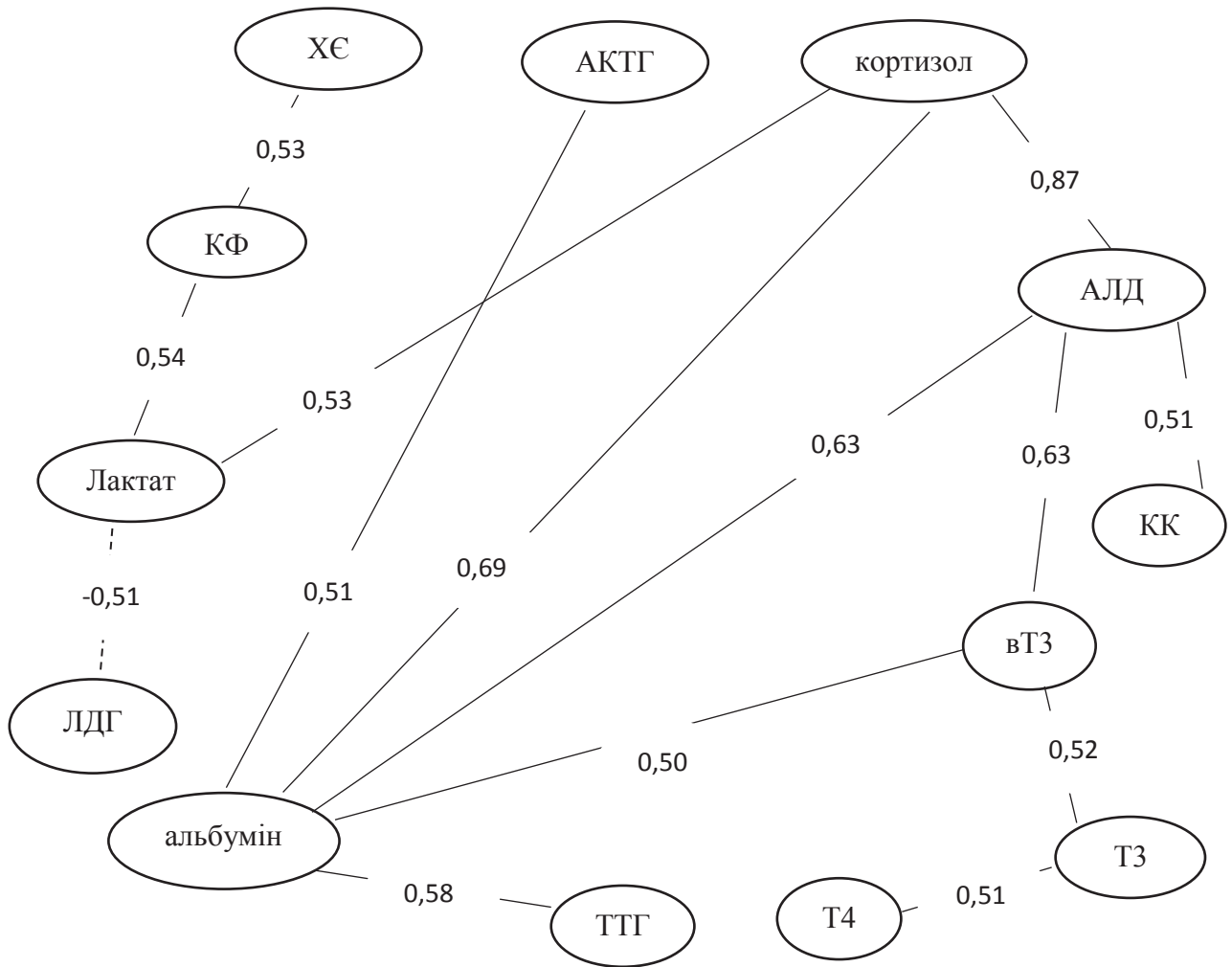


Рис. 7.3. Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з бактеріальними менінгоенцефалітами на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,5$.

У хворих на МЕ кореляційний зв'язок між лактатом та КФ є прямим ($r = 0,54$), на відміну від зворотнього зв'язку у хворих на менінгіт ($r = -0,54$) (таблиці 7.2 та 7.3). У хворих з МЕ зростає сила кореляційних зв'язків у парах ХЕ-лактат, ХЕ-ЛДГ, альбумін-лактат, альбумін-КФ, ТЗ-ЛДГ, ТЗ-КК, вТЗ-лактат,

вільний Т3-КФ, АКТГ-ХЕ, альдостерон-ХЕ (таблиця 7.3 та рисунок 7.3). Динаміка змін корелятивних зав'язків відображає поглиблення патологічних змін та зрив адаптаційних механізмів в процесі важкого інфекційного ураження тканин ЦНС.

У таблиці 7.4 представлено кореляційну матрицю показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з показниками нейроспецифічних маркерів у ЦСР пацієнтів з бактеріальними МЕ на першу добу госпіталізації.

Таблиця 7.4

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з показниками нейроспецифічних маркерів у ЦСР пацієнтів з бактеріальними МЕ на першу добу госпіталізації

Показник	NSE	GFAP	S-100	MBP	BDNF
Лактат	0,71	0,52	0,45	0,55	-0,51
ЛДГ	-0,45	-0,68	-0,39	-0,53	0,41
КК	0,21	0,57	0,40	-0,71	0,11
КФ	0,19	0,53	-0,43	0,22	0,37
ХЭ	-0,47	-0,44	-0,53	-0,50	-0,04
Альбумін	0,75	0,47	-0,36	0,11	-0,70
ТТГ	-0,07	0,26	-0,37	0,53	0,40
Т3	-0,08	0,36	0,21	-0,35	0,18
вТ3	0,56	-0,31	0,71	0,27	-0,59
Т4	0,06	0,27	0,32	0,16	-0,43
вТ4	0,32	0,55	0,67	0,51	-0,41
АКТГ	-0,36	-0,38	0,20	0,44	0,66
АЛД	0,60	0,58	0,78	0,69	-0,17
Кортизол	0,47	-0,38	0,71	0,57	-0,46
NSE	X	0,74	0,16	0,53	-0,73
GFAP		X	0,40	0,79	-0,22
S-100			X	0,42	-0,43
MBP				X	-0,11

Згідно з отриманими даними, визначено множинні кореляційні зв'язки між рівнями нейроспецифічних маркерів та показниками функції ГЕБ, метаболічними та ендокринними показниками. У хворих з МЕ визначено зростання сили корелятивних зав'язків між рівнем лактату та NSE ($r = 0,71$) і S-100 ($r = 0,45$); між рівнем альбуміну та BDNF ($r = -0,70$); та між рівнем альдостерону та S-100 ($r = 0,78$). У хворих з МЕ спостерігається зворотній корелятивний зв'язок між рівнем S-100 та ЛДГ ($r = -0,39$) та S-100 та КФ ($r = -0,43$), що у хворих на менінгіт є прямим ($r = 0,44$ та $r = 0,59$ відповідно).

Кореляційну плеяду показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін нейроспецифічними маркерами у ЦСР пацієнтів з бактеріальними менінгоенцефалітами на першу добу госпіталізації представлено на рисунку 7.4.

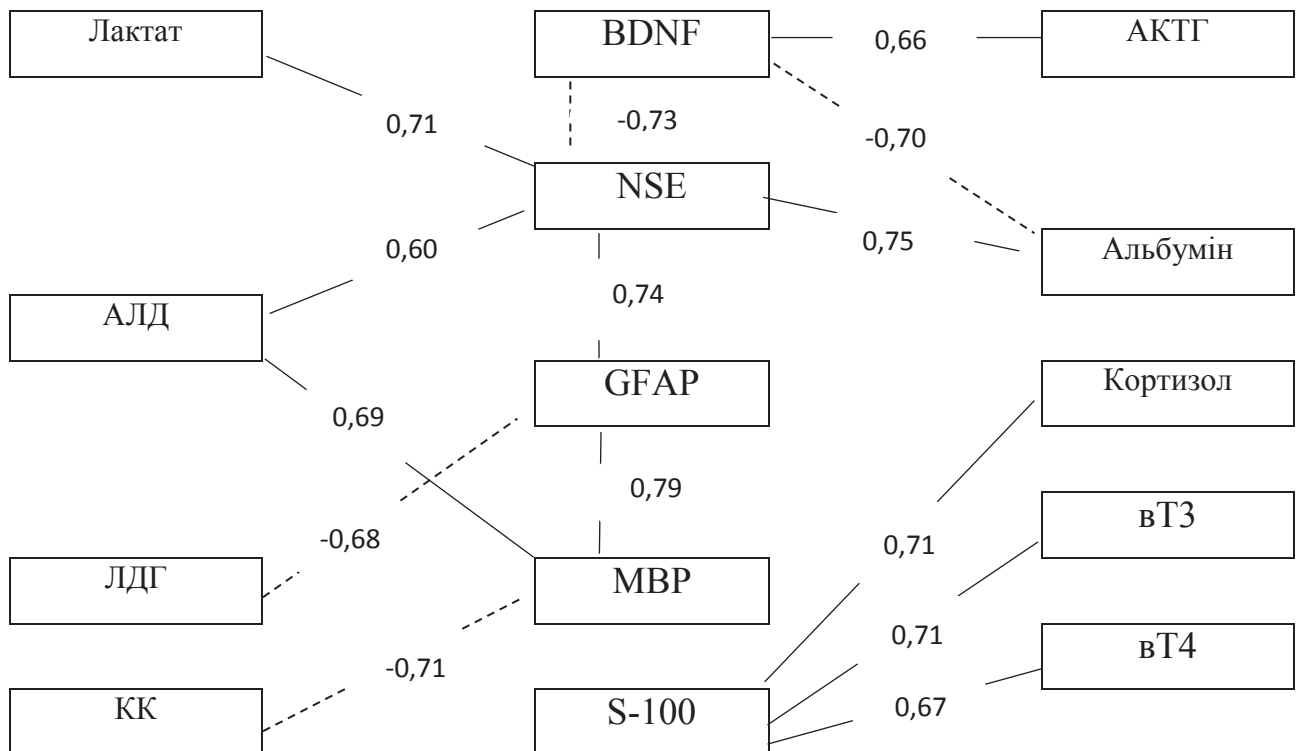


Рис. 7.4 Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з нейроспецифічними маркерами у ЦСР хворих на бактеріальні менінгоенцефаліти на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,6$.

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок, що ураження клітин мозку відбуваються за рахунок мультифакторного впливу. Порушення функції ГЕБ призводить до підвищення рівню тиреоїдних та надниркових гормонів у тканинах ЦНС що викликає низку метаболічних порушень. Ураження гліальних клітин сприяє подальшому порушенню функції ГЕБ та ураженню нейронів, що у свою чергу знижує експресію BDNF який має нейропротекторну функцію. Провідними патогенетичними ланками ураження клітин мозку у хворих на бактеріальні МЕ є порушення функції ГЕБ та метаболічні зміни, що призводять до гіпоксично-ішемічних порушень, метаболічних порушень та зниження нейропротекції.

7.2. Системний аналіз показників функції гематоенцефалічного бар'єру, метаболічних, ендокринних та нейроспецифічних маркерів у цереброспінальній рідині пацієнтів з вірусними менінгітами та менінгоенцефалітами

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгітами на першу добу госпіталізації представлена у таблиці 7.5. Згідно з даними таблиці 7.5, у хворих на герпесвірусні менінгіти визначено множинні кореляційні зв'язки між рівнями показників функції ГЕБ, метаболічними та ендокринними показниками.

В цілому, кореляційні зв'язки визначених показників у хворих на герпесвірусні менінгіти відповідали зв'язкам, що визначені у хворих на бактеріальні менінгіти (таблиці 7.1 та 7.5). Найбільшу кількість кореляційних зв'язків визначається у альбуміну, лактату, Т3, вТ3, альдостерону та кортизолу. Таким чином, можна зробити висновок, що під час як бактеріального так і герпесвірусного менінгіту розвиваються схожі патогенетичні зміни.

Отже, у хворих на герпесвірусні менінгіти як і при бактеріальних М/МЕ провідним патогенетичним процесом є підвищення проникності ГЕБ у напрямку з крові до ЦСР, та метаболічні зміни у тканинах ЦНС.

Таблиця 7.5

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгітами на першу добу госпіталізації

Показник	Лактат	ЛДГ	КК	КФ	ХЭ	Альбумін	ТТГ	Т3	вТ3	Т4	вТ4	АКТГ	АЛД
ЛДГ	0,54	X											
КК	-0,13	-0,36	X										
КФ	-0,53	0,41	-0,03	X									
ХЭ	0,44	-0,47	-0,23	-0,22	X								
Альбумін	0,29	0,08	-0,35	0,52	0,11	X							
ТТГ	-0,01	0,15	-0,23	-0,11	-0,17	0,07	X						
Т3	0,65	-0,68	0,31	0,54	-0,61	0,65	0,33	X					
вТ3	0,25	-0,14	0,46	-0,11	-0,31	0,12	0,29	0,45	X				
Т4	0,57	-0,49	0,17	0,28	-0,46	0,42	-0,38	0,65	0,48	X			
вТ4	-0,20	-0,29	-0,19	-0,22	-0,39	-0,28	0,42	0,21	0,47	0,38	X		
АКТГ	0,21	-0,53	0,22	-0,47	-0,08	0,11	0,04	0,46	0,39	0,33	-0,17	X	
АЛД	0,38	-0,03	0,19	-0,48	-0,24	0,66	-0,52	0,45	0,30	-0,33	0,20	-0,13	X
Кортизол	0,23	-0,02	-0,16	0,06	0,52	0,47	-0,22	0,43	-0,31	-0,21	0,40	-0,08	0,58

Згідно отриманим даним найсильніші корелятивні звязки визначено між лактатом та гормонами Т3 ($r = 0,65$) і Т4 ($r = 0,57$), ЛДГ та Т3 ($r = -0,68$), альбуміном та Т3 ($r = 0,65$) і АЛД ($r = 0,66$), Т3 та Т4 ($r = 0,65$), кортизолом та АЛД ($r = 0,58$).

У рисунку 7.5 представлено кореляційну плеяду показників нейроспецифічних маркерів, функції ГЕБ, метаболічних та ендокринних порушень у хворих на бактеріальні менінгіти функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгітами на першу добу госпіталізації.

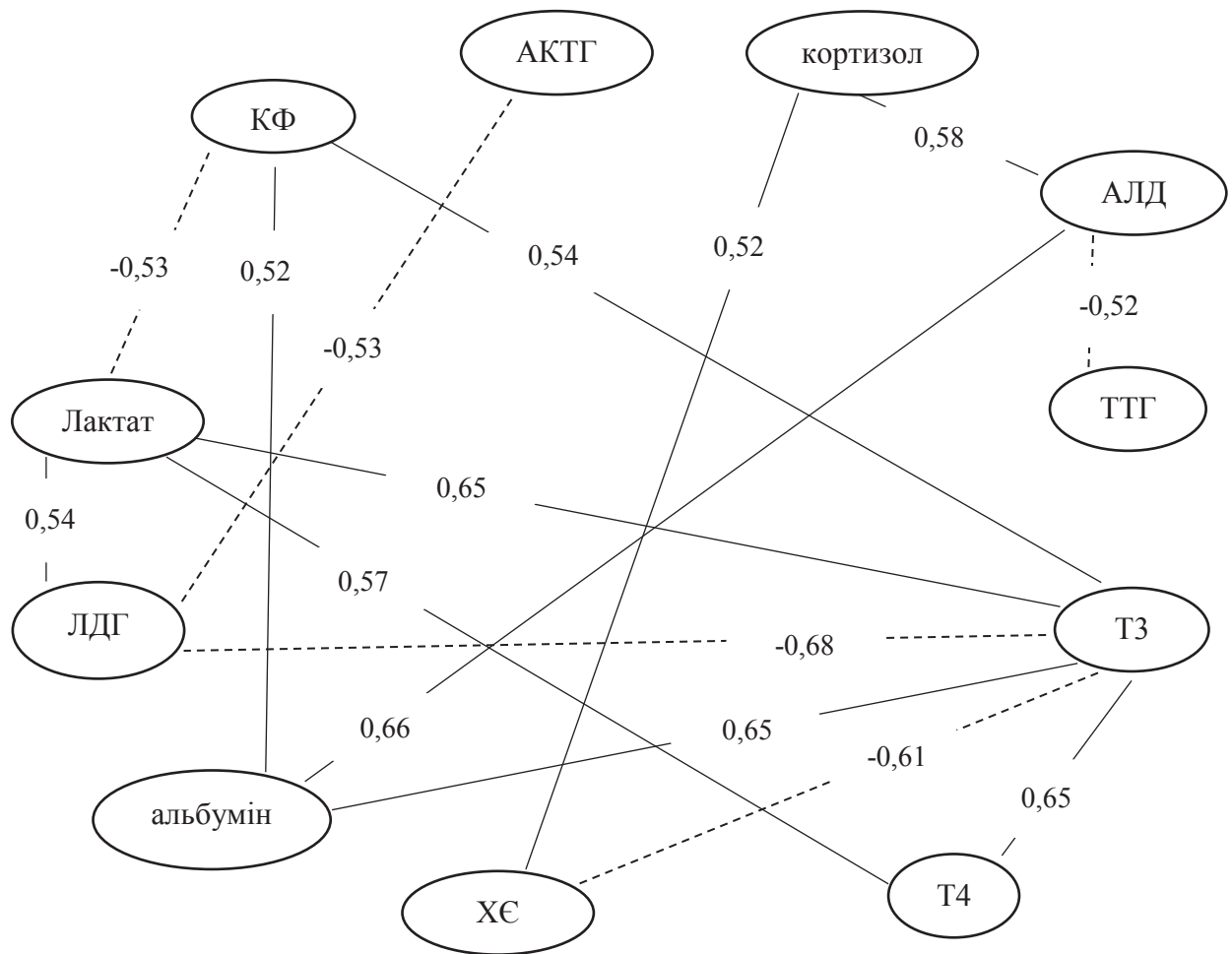


Рис. 7. 5 Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгітами на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,5$

У таблиці 7.6 представлена матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з показниками нейроспецифічних маркерів у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгітами на першу добу госпіталізації.

Згідно з даними таблиці 7.6, у хворих на герпесвірусні менінгіти визначено множинні кореляційні зв'язки між рівнями нейроспецифічних маркерів та показниками функції ГЕБ, метаболічними та ендокринними показниками.

Отже, у хворих на герпесвірусні менінгіти, як і при бактеріальних менінгітах, ураження різних клітин мозку виникає у наслідок мультифакторного впливу.

Таблиця 7.6

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з показниками нейроспецифічних маркерів у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгітами на першу добу госпіталізації

Показники	NSE	GFAP	S-100	MBP	BDNF
Лактат	0,32	0,20	-0,07	-0,15	-0,60
ЛДГ	0,15	-0,59	-0,02	0,40	0,42
КК	0,61	0,03	-0,17	-0,14	-0,19
КФ	0,53	-0,42	0,65	0,66	-0,40
ХЭ	-0,23	-0,13	-0,05	-0,07	-0,57
Альбумін	0,31	0,25	0,54	-0,37	-0,03
ТТГ	0,27	0,17	0,61	-0,17	0,06
Т3	0,51	0,33	0,34	0,26	-0,18
вТ3	0,50	0,51	0,66	-0,37	0,19
Т4	0,57	0,40	0,31	0,09	-0,50
вТ4	0,39	0,53	-0,35	0,60	-0,49
АКТГ	0,40	0,78	-0,04	0,22	-0,17
АЛД	0,54	0,22	0,65	0,63	0,38
Кортизол	0,47	0,43	0,62	0,09	-0,80
NSE	X	0,47	-0,23	-0,14	0,35
GFAP		X	-0,07	0,20	-0,19
S-100			X	0,72	-0,32
MBP				X	0,11

Найбільший вплив на підвищення рівню NSE (маркер ураження зрілих нейронів) має підвищення рівню КК ($r = 0,61$), КФ ($r = 0,53$), Т4 ($r = 0,57$) та кортизолу ($r = 0,47$). Рівень GFAP мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями вТ3 ($r = 0,51$), вТ4 ($r = 0,53$), АКТГ ($r = 0,78$), кортизолу ($r = 0,43$) та NSE ($r = 0,47$) та зворотній корелятивний зв'язок з рівнем ЛДГ ($r = -0,59$). Рівень білку S-100

(маркер ураження астроцитів та гліальних клітин) має прямі корелятивні зв'язки з рівнем КФ ($r = 0,65$), альбуміну ($r = 0,54$), ТТГ ($r = 0,61$), вТЗ ($r = 0,66$), альдостерону ($r = 0,65$) і кортизолу ($r = 0,62$). Рівень МВР (маркер ураження мієлінових нервів) має прямий кореляційний зв'язок з рівнями КФ ($r = 0,66$), вТ4 ($r = 0,60$), альдостерону ($r = 0,63$) та S-100 ($r = 0,75$). Рівень BDNF (нейротрофічний фактор мозку) має зворотні кореляційні зв'язки з рівнем лактату ($r = -0,60$), з рівнем ХС ($r = -0,57$), з рівнем Т4 ($r = -0,50$), вТ4 ($r = -0,49$), рівнем кортизолу ($r = -0,80$) та прямий корелятивний зв'язок з рівнем ЛДГ ($r = 0,42$).

Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін нейроспецифічними маркерами у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгітами представлена у рисунку 7.6.

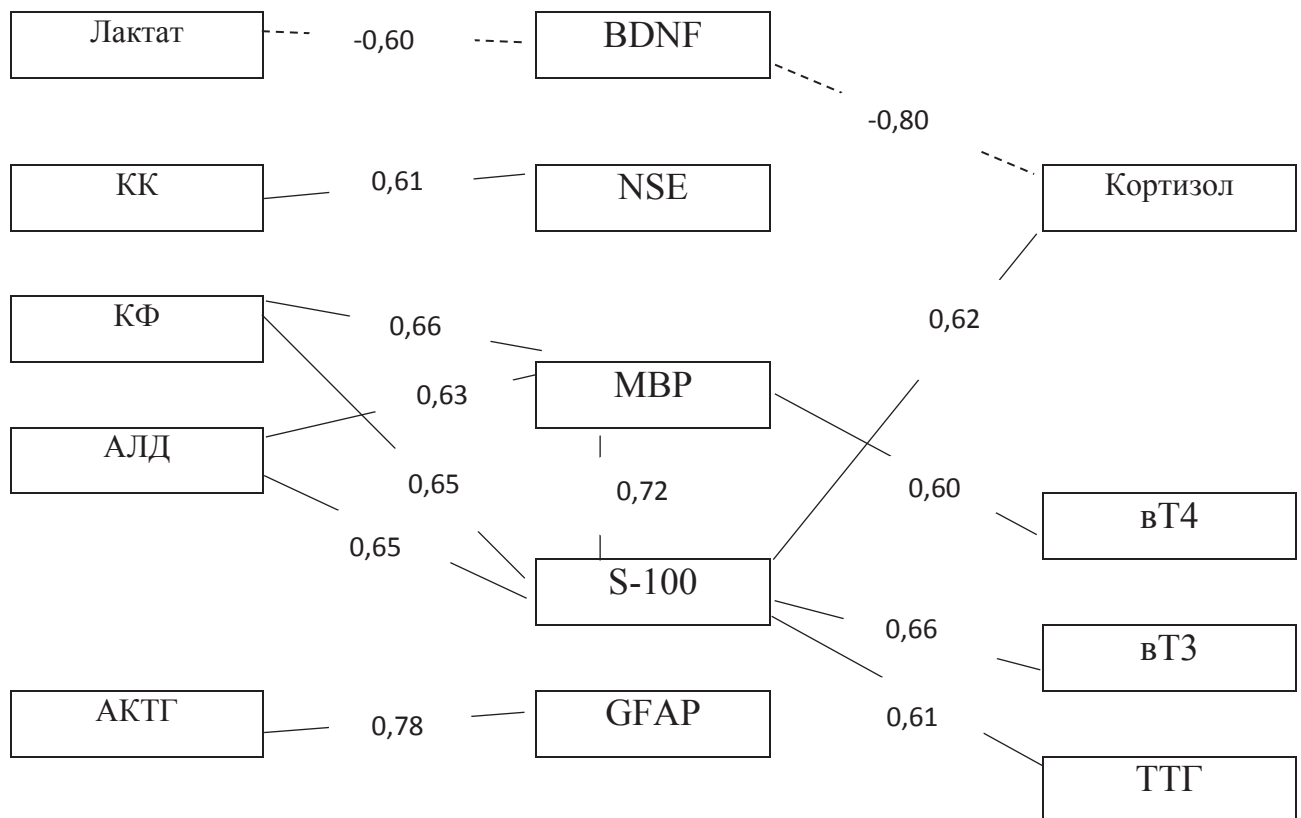


Рис. 7.6. Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з нейроспецифічними маркерами у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгітами на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,6$

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгоенцефалітами представлена у таблиці 7.7. Найбільшу кількість кореляційних зв'язків визначається у лактату, ТЗ, вТЗ, альбуміну, альдостерону та кортизолу (таблиця 7.7). Найсильніші прямі корелятивні зв'язки з лактатом має КФ ($r = 0,67$), альбумін ($r = 0,60$), вТ4 ($r = 0,57$) та альдостерон ($r = 0,52$).

Таблиця 7.7

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгоенцефалітами на першу добу госпіталізації

показники	Лактат	ЛДГ	КК	КФ	ХЭ	Альбумін	ТТГ	ТЗ	вТЗ	Т4	вТ4	АКТГ	АЛД
ЛДГ	0,28	X											
КК	0,11	-0,54	X										
КФ	0,67	-0,42	0,39	X									
ХЭ	-0,04	0,31	-0,42	-0,43	X								
Альбумін	0,60	-0,06	-0,37	-0,56	0,12	X							
ТТГ	-0,11	0,35	-0,61	-0,46	-0,05	0,56	X						
ТЗ	0,40	-0,21	0,18	0,42	0,71	0,32	-0,48	X					
вТЗ	0,49	-0,24	0,51	-0,39	-0,38	0,44	0,35	0,45	X				
Т4	0,40	-0,51	0,36	0,72	-0,15	0,53	-0,25	0,64	0,52	X			
вТ4	0,57	-0,41	0,30	-0,44	-0,65	0,18	-0,36	0,11	0,45	0,20	X		
АКТГ	0,35	-0,16	0,32	-0,19	-0,10	0,24	0,59	0,22	-0,04	0,28	0,09	X	
АЛД	0,52	0,41	0,56	-0,18	0,67	0,53	-0,42	0,40	0,35	-0,21	0,66	0,09	X
Кортизол	0,27	-0,37	0,26	0,69	-0,08	0,59	-0,68	0,62	-0,57	0,63	0,41	-0,10	-0,14

Альбумін має прямі корелятивні зв'язки з лактатом ($r = 0,60$), ТТГ ($r = 0,56$), Т4 ($r = 0,53$) і АЛД ($r = 0,53$) та зворотній зв'язок з КФ ($r = -0,56$). Вміст

Т3 має прямі корелятивні зв'язки з Т4 ($r = 0,64$), кортизолом ($r = 0,62$) і ХЄ ($r = 0,71$). Рівень Т4 має прямі корелятивні зв'язки з кортизолом ($r = 0,63$), КФ ($r = 0,72$), альбуміном ($r = 0,53$) і вТ3 ($r = 0,52$) та зворотній корелятивний зв'язок з ЛДГ ($r = -0,51$) (таблиця 7.7).

Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними меніоенцефалітами на першу добу госпіталізації представлена у рисунку 7.7.

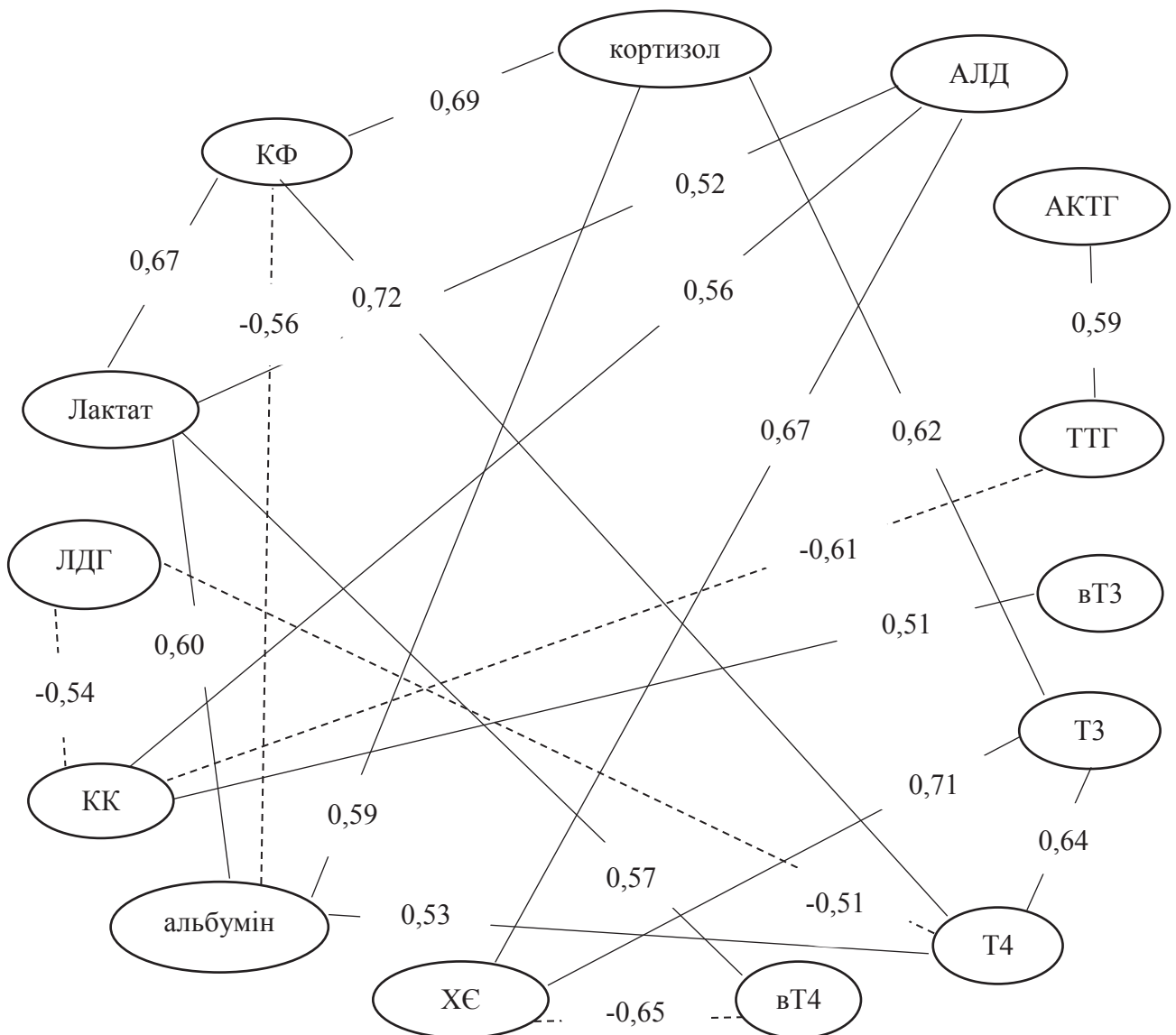


Рис. 7.7. Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними меніоенцефалітами на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,5$

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з показниками нейроспецифічних маркерів у ЦСР пацієнтів з герпесвірусними менінгоенцефалітами представлена у таблиці 7.8.

Таблиця 7.8

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з показниками нейроспецифічних маркерів у ЦСР хворих на герпесвірусні менінгоенцефаліти на першу добу госпіталізації

Показники	NSE	GFAP	S-100	MBP	BDNF
Лактат	-0,23	0,18	0,68	-0,58	-0,79
ЛДГ	-0,17	-0,29	0,22	-0,49	-0,31
КК	-0,60	-0,49	-0,21	0,36	0,15
КФ	-0,37	-0,27	0,52	0,62	0,67
ХЭ	-0,44	-0,38	0,26	-0,37	-0,21
Альбумін	0,29	0,54	-0,51	0,34	-0,62
ТТГ	0,57	0,50	-0,42	-0,32	-0,68
Т3	0,20	0,11	-0,08	0,21	0,21
вТ3	0,44	-0,33	0,58	-0,03	-0,47
Т4	-0,19	0,36	0,40	0,05	0,19
вТ4	-0,52	-0,59	0,45	0,32	0,21
АКТГ	0,59	0,44	-0,16	0,47	0,16
АЛД	0,58	0,54	0,53	-0,04	0,06
Кортизол	0,68	-0,34	0,83	0,61	0,68
NSE	X	0,91	-0,31	-0,16	-0,51
GFAP		X	-0,02	0,02	-0,10
S-100			X	0,53	0,32
MBP				X	-0,15

Згідно з отриманими даними, у хворих на герпесвірусні менінгоенцефаліти визначено кореляційні зв'язки між рівнями нейроспецифічних маркерів та показниками функції ГЕБ, метаболічними та ендокринними показниками. Найсильніші прямі корелятивні зв'язки з маркером NSE має GFAP ($r = 0,91$), кортизол ($r = 0,68$), АКТГ ($r = 0,59$) та альдостерон ($r = 0,58$). Рівень GFAP мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями альбуміну ($r = 0,54$), АД ($r = 0,54$), ТТГ ($r = 0,50$), та зворотні зв'язки з вТ4 ($r = -0,59$) та КК ($r = -0,49$). Рівень білку S-100 має прямі корелятивні зв'язки з рівнем кортизолу ($0,83$), лактату ($0,68$), вТ3 ($r = 0,58$), вТ4 ($0,45$), АД ($0,53$), та зворотні зв'язки з альбуміном ($r = -0,51$) та ТТГ ($-0,42$). Рівень MBP (маркер ураження мієлінових нервів) має прямий кореляційний зв'язок з рівнями КФ ($r = 0,62$), кортизолу ($r = 0,61$) та S-100 ($r = 0,53$) та зворотній корелятивний зв'язок з рівнем лактату ($r = -0,58$), ЛДГ ($r = -0,49$) (рисунок 7.8).

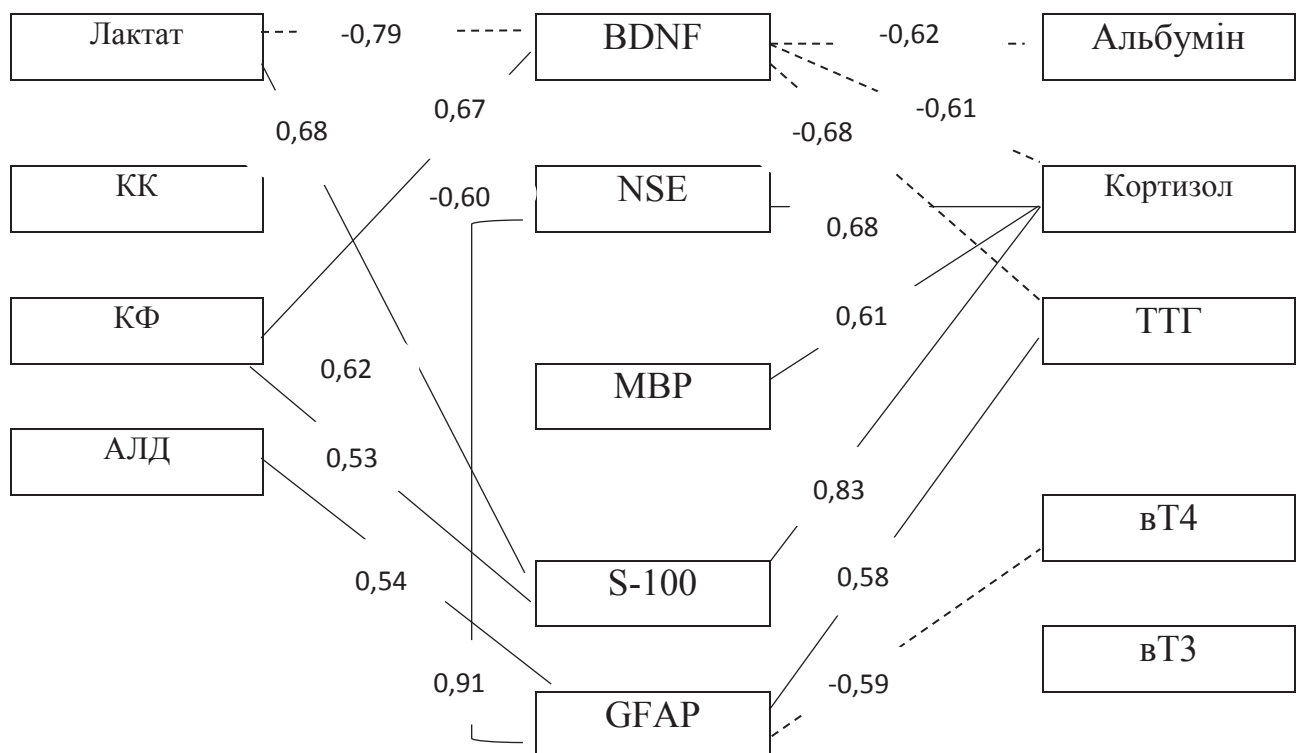


Рис. 7.8. Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з нейроспецифічними маркерами у ЦСР хворих на герпесвірусні менінгоенцефаліти на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,6$

Рівень BDNF має зворотні кореляційні зв'язки з рівнем лактату ($r = -0,79$), з рівнем альбуміну ($r = -0,62$), ТТГ ($-0,68$), NSE ($= -0,51$) та прямий корелятивний зв'язок з рівнем КФ ($r = 0,67$), та кортизолом ($r = 0,68$) (таблиця 7.8 та рисунок 7.8).

Отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що ураження клітин мозку під час герпесвірусних М/МЕ відбуваються за рахунок мультифакторного впливу порушень функції ГЕБ, метаболічних та гіпоксичних змін зомеостазу мозку. Ці механізми принципово не відрізняються від процесів, що визначені у хворих на бактеріальні менінгіти (таблиці 7.1 - 7.6).

Порушення функції ГЕБ призводить до підвищення рівню тиреоїдних та надниркових гормонів у тканинах ЦНС що викликає низку метаболічних порушень, в тому числі накопичення лактату та розвиток метаболічного ацидозу. Ураження гліальних клітин сприяє подальшому порушенню функції ГЕБ та ураженню нейронів, що у свою чергу знижує експресію BDNF який має нейропротекторну функцію.

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з ентеровірусними менінгітами на першу добу госпіталізації представлена у таблиці 7.9.

Згідно з отриманими даними, у хворих на ентеровірусні менінгіти визначено множинні кореляційні зв'язки між визначеними показниками порушення функції ГЕБ, ендокринними та метаболічними маркерами. Найбільшу кількість кореляційних зав'язків визначається у лактату, ЛДГ, вТЗ та кортизолу (таблиця 7.9).

Лише у хворих на ентеровірусні менінгіти нами не було виявлено численних кореляційних зав'язків між альбуміном та іншими метаболічними та ендокринними показниками. В той же час у хворих на ентеровірусні менінгіти нами не було виявлено достовірних змін рівню альбуміну та тиреоїдних і надниркових гормонів у ЦСР у порівнянні з групою порівняння. Це є показником відсутності суттєвих порушень проникності ГЕБ у напрямку з крові до ЦСР у порівнянні з хворими на бактеріальними та герпесвірусними М/МЕ, що є однією

з причин доброякісного перебігу ентеровірусних менінгітів у дорослих. Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР хворих на ентеровірусні менінгітами представлена у рисунку 7.9.

Таблиця 7.9

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з ентеровірусними менінгітами на першу добу госпіталізації

Показники	Лактат	ЛДГ	КК	КФ	ХЕ	Альбумін	ТТГ	ТЗ	вТЗ	Т4	вТ4	АКТГ	АЛД
Лактат	X												
ЛДГ	0,54	X											
КК	-0,51	-0,14	X										
КФ	-0,16	-0,11	-0,11	X									
ХЕ	0,55	0,63	-0,15	-0,02	X								
Альбумін	-0,51	-0,29	0,18	-0,11	-0,32	X							
ТТГ	-0,09	0,21	0,14	-0,38	-0,07	0,18	X						
ТЗ	-0,46	-0,55	0,37	-0,30	-0,49	0,24	-0,22	X					
вТЗ	-0,29	-0,24	0,04	-0,05	-0,19	0,07	-0,40	0,13	X				
Т4	-0,06	-0,10	-0,73	0,26	-0,35	0,32	0,09	-0,23	0,09	X			
вТ4	0,25	0,02	0,34	0,41	0,47	-0,61	0,07	0,39	-0,24	-0,55	X		
АКТГ	0,20	0,56	0,00	0,30	0,36	0,06	0,34	-0,40	-0,56	-0,02	0,21	X	
АЛД	0,30	0,21	-0,52	0,15	0,23	-0,19	-0,32	-0,15	0,07	0,58	-0,42	-0,48	X
Кортизол	0,76	-0,69	-0,40	-0,15	0,70	-0,46	0,03	-0,50	-0,20	-0,10	0,04	0,43	0,46

Згідно рисунку 7.9 системоутворюючими ознакою кореляційної плеяди у хворих на ентеровірусні менінгіти є лактат, ЛДГ, ХЕ та кортизол. Отримані нами дані щодо кореляційних зв'язків показників функції ГЕБ, метаболічних та

ендокринних порушень у хворих на ентеровірусні менінгіти відповідають даним, що було отримано у групах хворих на бактеріальні та герпесвірусні М/МЕ.

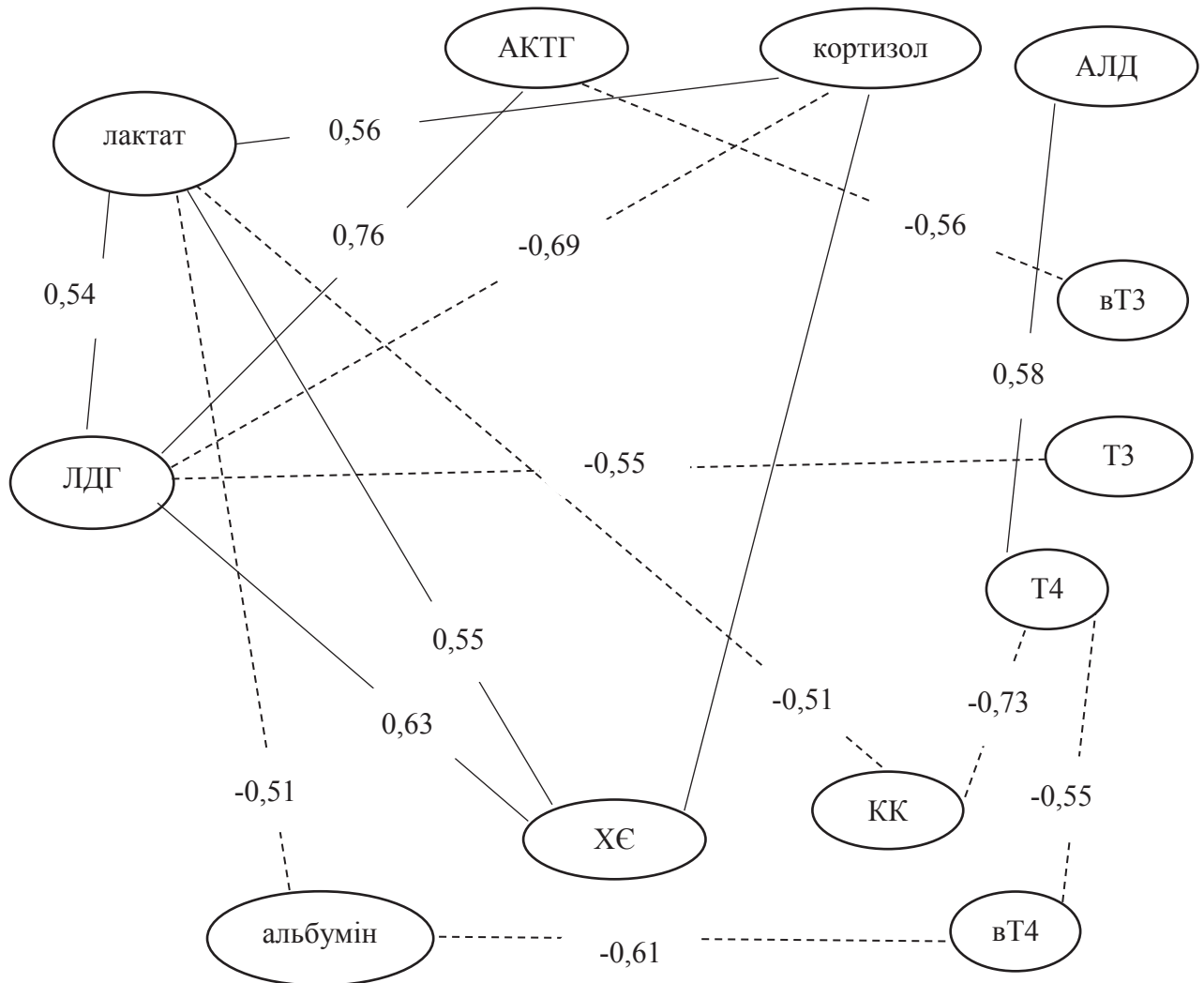


Рис. 7. 9. Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін у ЦСР пацієнтів з ентеровірусними менінгітами на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,5$

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з показниками нейроспецифічних маркерів у ЦСР пацієнтів з ентеровірусними менінгітами представлено у таблиці 7.10. Згідно з даними таблиці 7.10 у хворих на ентеровірусні менінгіти визначено численні кореляційні зв'язки між рівнями нейроспецифічних маркерів та показниками функції ГЕБ, метаболічними та ендокринними показниками. Найбільший вплив на

підвищення рівню NSE (маркер ураження зрілих нейронів) має підвищення рівню АКТГ ($r = 0,56$) та альдостерону ($r = 0,48$). Рівень GFAP мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями лактату ($r = 0,52$), альбуміну ($r = 0,41$), NSE ($r = 0,69$) та АКТГ ($r = 0,68$). Рівень білку S-100 (маркер ураження астроцитів та гліальних клітин) має прямі корелятивні зв'язки з рівнем Т4 ($r = 0,48$), та NSE ($r = 0,58$) (таблиця 7.10).

Таблиця 7.10

Матриця кореляцій показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін з показниками нейроспецифічних маркерів у ЦСР пацієнтів з ентеровірусними менінгітами на першу добу госпіталізації

Показники	NSE	GFAP	S-100	MBP	BDNF
Лактат	0,13	0,52	-0,07	0,36	0,07
ЛДГ	-0,02	0,37	0,08	-0,38	0,03
КК	0,21	-0,04	-0,03	-0,12	0,36
КФ	0,16	0,34	0,08	0,34	-0,32
ХЭ	0,09	0,41	-0,22	-0,46	0,10
Альбумін	0,06	0,41	0,38	0,50	0,09
ТТГ	-0,35	-0,17	0,19	-0,36	-0,46
Т3	0,06	-0,22	-0,09	0,03	0,53
вТ3	-0,01	-0,19	-0,04	-0,07	0,31
Т4	-0,18	-0,08	0,48	-0,38	-0,42
вТ4	0,21	0,30	-0,14	0,21	-0,16
АКТГ	0,56	0,68	-0,40	0,65	0,41
АЛД	0,48	0,37	0,47	0,61	0,52
Кортизол	-0,11	0,34	-0,16	0,57	-0,40
NSE	X	0,69	0,58	0,64	0,26
GFAP		X	0,53	0,60	0,59
S-100			X	0,48	-0,19
MBP				X	-0,29

Найбільший вплив на підвищення рівню NSE (маркер ураження зрілих нейронів) має підвищення рівню АКТГ ($r = 0,56$) та альдостерону ($r = 0,48$). Рівень GFAP мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями лактату ($r = 0,52$), альбуміну ($r = 0,41$), NSE ($r = 0,69$) та АКТГ ($r = 0,68$). Рівень білку S-100 (маркер ураження астроцитів та гліальних клітин) має прямі корелятивні зв'язки з рівнем Т4 ($r = 0,48$), та NSE ($r = 0,58$) (таблиця 7.10).

Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін нейроспецифічними маркерами у ЦСР пацієнтів з ентеровірусними менінгітами на першу добу госпіталізації представлена у рис. 7.10.

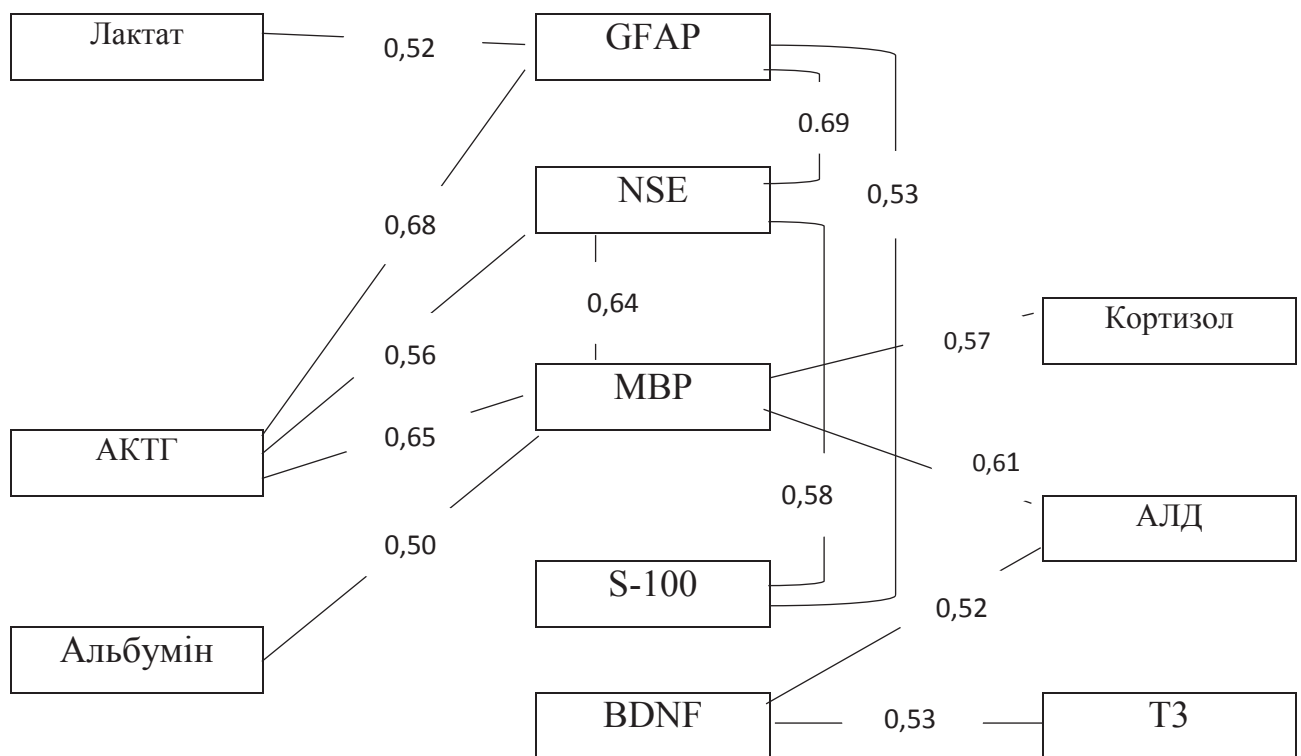


Рис. 7. 10. Кореляційна плеяда показників функції ГЕБ, метаболічних, та ендокринних змін нейроспецифічними маркерами у ЦСР пацієнтів з ентеровірусними менінгітами на першу добу госпіталізації з порогом $r = 0,5$

Рівень MBP (маркер ураження мієлінових нервів) має прямий кореляційний зв'язок з рівнями АКТГ ($r = 0,65$), кортизолу ($r = 0,57$), альдостерону ($r = 0,61$), GFAP ($r = 0,60$), NSE ($r = 0,64$) та S-100 ($r = 0,48$) та

зворотній корелятивний зв'язок з рівнем ХЕ ($r = -0,46$). Рівень BDNF має зворотні кореляційні зв'язки з рівнем ТТГ ($r = -0,46$), з рівнем Т4 ($r = -0,42$), кортизолом ($r = -0,40$) та прямий корелятивний зв'язок з рівнем Т3 ($r = 0,53$), альдостерону ($r = 0,52$), та GFAP ($r = 0,59$) (таблиця 7.10).

Отже, у хворих як на бактеріальні так і на вірусні М/МЕ розвиток ураження клітин нервової системи внаслідок порушень функції ГЕБ, ендокринних та метаболічних порушень характеризуються схожими взаємозв'язками. Це дає можливість використовувати універсальні маркери для ранньої оцінки тяжкості уражень клітин мозку як у хворого з підтвердженою етіологією, так і на етапі відсутності лабораторного підтвердження етіології М/МЕ.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях автора [312, 313].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інфекції ЦНС являють собою унікальну проблему для лікарів завдяки швидкому прогресу хвороби, часто тяжким перебігом, високим відсотком летальності та ускладнень, які вони викликають, а також притаманних їм труднощам, пов'язаним з їх діагностикою та лікуванням. Ці інфекції в основному пов'язані з менінгітом, енцефалітом та абсцесами головного мозку і, як правило, викликають більше захворюваності та смертності в середньому, ніж інфекції, пов'язані з іншими системами органів [1].

Порівняно з іншими інфекційними захворюваннями, гострий менінгіт та енцефаліт зустрічається зрідка – у середньому 4 – 30 випадків / 100 000 населення і 3 – 7 випадків / 100 000 населення відповідно в розвинених країнах та Європі щороку, але смертність та економічні збитки є суттєвими [23, 24, 31]. Наприклад, у США щорічно реєструється більше 20 000 випадків енцефаліту в дорослих, на лікування яких витрачається близько 2 млрд. доларів [48].

На даний час у розвинених країнах та Європі найчастіше гострі М/МЕ в імунокомпетентних дорослих спричиняються вірусами – ентеровірусами, герпесвірусами, арбовірусами, що викликають 70-90 % усіх випадків інфекційних уражень ЦНС [50-52].

У Європейських країнах серед чинників гострих бактеріальних М/МЕ у дорослих найчастіше зустрічається *Str. Pneumoniae* – 53 % випадків та *N. meningitidis* – 27 %, *H. influenzae* – 3 % та *Listeria monocytogenes* – 4 % випадків [53, 54]. Незважаючи на відносну рідкісність бактеріальних М/МЕ вони мають найтяжчий перебіг з летальністю до 50 % та розвитком тривалих резидуальних явищ у 39-70 % хворих [54, 55].

Клінічна картина гострих М/МЕ поліморфна, залежить від етіології процесу, наявності супутніх захворювань та віку хворого [1-7, 56].

Визначення наведених показників дозволяє лікареві визначити наявність запального процесу у ЦНС чи оболонках мозку та отримати інформацію щодо етіології захворювання. Водночас, такий аналіз ЦСР має певні недоліки – у

хворих на М/МЕ аналіз ЦСР може бути нормальним [60, 61] та він не дозволяє оцінити тяжкість патологічних порушень у тканинах ЦНС та наявність ураження клітин мозку [61, 62].

Патогенез ураження мозкових оболонок і тканин ЦНС під час гострого М/МЕ процесу є мультифакторним та залежить від етіології захворювання, віку хворого, наявності хронічних захворювань та імунодефіциту [1, 12, 16, 28, 108, 109]. Розвиток М/МЕ супроводжується небезпечними для життя патофізіологічними реакціями, такими як набряк головного мозку, порушеннями функції ГЕБ та розвитком ішемічного і метаболічного ураження головного мозку [28-32, 109-112]. Порушення бар'єрної функції ГЕБ супроводжується проникненням до тканин ЦНС різноманітних речовин, що змінюють метаболізм та можуть мати токсичний вплив на клітини ЦНС [32-34, 113, 114], що в сукупності з дією токсинів мікроорганізму швидко спричиняють тяжкі ураження ЦНС.

Протягом останніх 10-15 років спостерігається відродження інтересу до гіпотези, що порушення функції ГЕБ можуть бути пов'язані з широким спектром неврологічних розладів [116], включаючи деменцію [117], хворобу Альцгеймера [118], розсіяний склероз [119, 120], інсульт [121, 122], діабет [123, 124] та травми головного та спинного мозку [125].

Для визначення наявності уражень тканин мозку у всьому світі і в Україні рекомендується виконання інструментальних досліджень – магнітно-резонансної томографії (МРТ) та комп'ютерної томографії (КТ). Однак МРТ чи КТ має кілька суттєвих недоліків. Так, зміни на отриманих зображеннях можуть бути відсутніми, особливо у перші дні хвороби, тому методи нейровізуалізації не виключають та не підтверджують наявність гострого М/МЕ [62-65], виконання методів нейровізуалізації викликає затримку на початку лікування та погіршує перебіг хвороби [64, 65], проведення МРТ чи КТ неможливе у хворих з частою блювотою, у стані психомоторного збудження, судомою, серцево-судинної чи легеневої недостатності та іншими ускладненнями, що потребують проведення інтенсивної терапії [62-65].

Таким чином, незважаючи на деякі успіхи в діагностиці М/МЕ, на сучасному етапі залишається відкритими багато невирішених проблем швидкої та ефективної діагностики М/МЕ в дорослих.

Методи нейровізуалізації й електрофізіологічного обстеження є традиційними для діагностики станів, пов'язаних з пошкодженням тканин мозку. Незважаючи на інформативність, ці методи мають недоліки – високу вартість, неможливість застосовувати у пацієнтів у тяжкому стані, брак медичних закладів, які мають відповідне устаткування, відсутність можливості оцінити давність появи виявлених змін тощо. Тому останнім часом все більше уваги привертає лабораторна діагностика, що включає визначення НСМ – біологічно активних молекул, специфічних для нервових клітин [44, 45]. Визначення рівня НСМ сприяє ранній діагностиці, тому що значущі зміни їх концентрації часто відбуваються раніше, ніж ті пошкодження, які можна виявити методами інструментального обстеження [164, 190, 192]. Крім того, попередні дослідження довели можливість оцінки тяжкості та прогнозу перебігу захворювання, здійснення моніторингу лікування пацієнта на різні захворювання нервової системи, такі як хвороба Альцгеймера, травми головного мозку, гіпоксичні стани в новонароджених, інсульти [168, 168]

На сьогодні актуальним напрямком у вивченні патогенезу та діагностики уражень ЦНС є вивчення рівнів різних нейроспецифічних маркерів у ЦСР та крові пацієнтів. Так, доведено діагностичне та прогностичне значення підвищення рівнів нейроспецифічних маркерів при інсультах, черепно-мозкових травмах, ураженнях ЦНС у новонароджених [165-169]. Однак даних щодо діагностичної та прогностичної ролі нейроспецифічних маркерів у дорослих хворих на гострі менінгіти та менінгоенцефаліти обмаль.

Ураховуючи вищенаведене, ми поставили собі за мету підвищення ефективності діагностики та моніторингу лікування хворих на гострі менінгіти та менінгоенцефаліти різної етіології шляхом визначення патогенетичних предикторів та критеріїв ранньої діагностики уражень ЦНС та прогнозу перебігу захворювання на підставі комплексної оцінки метаболічних порушень,

порушень функції гематоенцефалічного бар'єру та рівнів нейроспецифічних маркерів у ЦСР хворих.

Для вирішення сформульованих у роботі завдань було проведено поглиблене комплексне обстеження 188 дорослих хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ: 81 хворий на бактеріальні М/МЕ (36 менінгококових М/МЕ, 45 – пневмококових М/МЕ), 68 хворих на герпесвірусні М/МЕ (20 – ВПГ 1,2 М/МЕ, 19 – Епштейна–Барр вірусних М/МЕ, у 15 – М/МЕ вірусних Варіцела–Зостер, у 14 – ВГЛ-6 М/МЕ), та 39 хворих на ентеровірусний менінгіт. Як групу порівняння ми використали дані 15 хворих на ГРВІ з менінгізмом. Забір ЦСР для нашої роботи проводився під час виконання лікувально-діагностичних люмбальних пункцій, відповідно до стандартів діагностики та лікування хворих на гострі менінгіти – дослідження ЦСР виконувалось на першу добу госпіталізації та на 10-12 добу лікування. Таким чином, хворі, що були залучені в дослідження не зазнавали додаткових інвазивних медичних досліджень.

Для визначення метаболічних порушень у тканинах ЦНС хворих нами було визначено рівні лактату, лактатдегідрогенази, креатинкінази, кислій фосфатази та холінестерази; для оцінки функції гематоенцефалічного бар'єру та ендокринних розладів визначались рівні альбуміну та гормонів ТТГ, Т3, вТ3, Т4, вТ4, АКТГ, альдостерону та кортизолу; для оцінки уражень різних клітин ЦНС було визначено рівні нейроспецифічних маркерів NSE, GFAP, S-100, MBP, BDNF.

Нами було проведено комплексний аналіз зазначених клінічних та лабораторних показників з метою виявлення взаємовідносин між різними ланками патогенезу, нових методів діагностики, оцінки ступеня тяжкості уражень клітин ЦНС та можливості використання отриманих показників у діагностиці та прогнозі перебігу хвороби.

Отримані дані свідчать, що у період з 2010 по 2017 роки захворюваність дорослих на гострі гнійні та серозні М/МЕ є відносно стабільною, з річними коливаннями кількості випадків бактеріальних М/МЕ від 22 (21,57 %) до 45 (45,83 %), та вірусних М/МЕ від 52 (78,43 %) до 80 (54,17 %). Загальна кількість

хворих на гострі М/МЕ, що перебували на лікуванні в ОКІЛ м. Харкова протягом 2010-2017 років, становила 809 випадків: 287 (35,48 %) бактеріальних та 522 (64,52 %) вірусних М/МЕ. Кожного року госпіталізувалось від 91 до 110 хворих.

У хворих на бактеріальні М/МЕ етіологію було визначено в 133 (46,35 %) випадках: менінгококову етіологію хвороби підтверджено в 39 (13,59 %) хворих, у 61 (21,25 %) хворих виділено пневмокок, у 20 (6,97 %) виділений епідермальний стафілокок, у 9 (3,14 %) – золотистий стафілокок, у 3 (1,05 %) сапрофітний стафілокок, у 1 (0,35 %) – гемофільну паличку. Серед хворих на вірусні М/МЕ етіологію було визначено лише у 178 (34,10 %) хворих. Серед них – у 90 хворих на гострі герпесвірусні М/МЕ та 88 хворих на ентеровірусні менінгіти. Серед хворих на герпесвірусні М/МЕ, у ЦСР 20 (27,40 %) пацієнтів методом ПЛР виділено ВПГ 1,2 типів, у 19 (26,03 %) виділено ЕБВ, у 14 (19,18 %) виділено ВГЛ-6 типу, у 15 (20,55 %) ВЗВ та у 5 (6,84 %) – ЦМВ. У 46 (63,01 %) пацієнтів захворювання мало перебіг у вигляді менінгіту, у 27 (36,99 %) – менінгоенцефаліту, 7 (9,59 %) хворих померли. З 7 померлих пацієнтів, у 2 захворювання було викликано ЕБВ, в 1 – вірусом ВПГ 1,2 типів, у 1 хворого – ЦМВ, та у 1 хворого – вірусом ВЗВ, у 2 – ЦМВ. Отримані нами дані щодо етіологічної структури й тяжкості ураження тканин ЦНС при гострих бактеріальних та вірусних М/МЕ у дорослих відповідають показникам захворюваності та летальності в Європі [315-319]. Одночасно етіологічна діагностика залишається на низькому рівні порівняно з показниками розвинених країн. За результатами нашого дослідження у всіх хворих з бактеріальними М/МЕ використання загальноприйнятних бактеріологічних та серологічних методів підтвердило етіологію у 27,3 %, в той же час методом ПЛР було знайдено ДНК збудника у 40,5 % випадків.

Таким чином, етіологічна діагностика гострих М/МЕ в Україні залишається проблемою. Низька ефективність бактеріологічного дослідження ЦСР може бути пов'язана з низкою факторів. Культуральне дослідження ЦСР має низьку чутливість – не вищу за $10^2 - 10^3$ колонієутворюючих одиниць у мл. Доведено також, що використання антибіотиків до забору ЦСР для

бактеріологічного дослідження різко знижує імовірність визначення збудника [320], знижує ефективність бактеріологічних методів низька якість обладнання, поживних середовищ та помилки персоналу у процесі забору та транспортування біологічних зразків. Проте метод ПЛР є значно чутливішим та дозволяє частіше визначити збудника захворювання [321]. Перевагою методу ПЛР є також швидкість отримання результату дослідження – через 12-24 години, тимчасом як бактеріологічні дослідження виконуються протягом 4-8 діб. У випадку вірусних М/МЕ ПЛР взагалі є практично єдиним методом, що дозволяє з впевненістю ідентифікувати збудник захворювання [322].

Середній вік пацієнтів із бактеріальними М/МЕ був достовірно вищим, ніж у групах з вірусними М/МЕ ($p < 0,01$). Найвищий середній вік спостерігався у групі пневмококового М/МЕ – $47,82 \pm 2,11$ років. Середній вік хворих на менінгококовий М/МЕ становив $40,28 \pm 2,12$ року, у хворих з ВПГ 1,2 М/МЕ – $35,47 \pm 3,29$ років, з ЕБВ – $36,43 \pm 3,60$ років, з ВЗВ – $38,27 \pm 4,57$ років, з ВГЛ-6 – $31,69 \pm 3,16$ років. Наймолодшими були пацієнти з ентеровірусними менінгітами – $24,05 \pm 1,05$ років ($p < 0,01$). Середній вік хворих з групи порівняння становив $23,32 \pm 4,69$ року.

Практично у всіх групах хворих кількість жінок та чоловіків була однаковою, проте у пацієнтів з ВПГ 1,2 значно переважали жінки – 16 (80 %) випадків з 20. Найбільша кількість хворих з МЕ та визначалась у хворих з бактеріальною (особливо пневмококовою) етіологією процесу. Так, у 77,78 % хворих на пневмококові М/МЕ спостерігався перебіг у вигляді МЕ з летальністю – 17,78 %, що була найвищою серед усіх груп хворих. У хворих на менінгококову інфекцію МЕ спостерігався у 69,44 % випадків, летальність становила 8,33 %.

Серед хворих на гострі вірусні М/МЕ найбільша кількість хворих на МЕ спостерігалась при ЕБВ та ВГЛ-6 етіології процесу – 47,37 % та 35,71 %, з летальністю 10,53 % та 7,14 % відповідно. При ВПГ 1,2 типів МЕ спостерігався у 25 % випадків з летальністю 5 %, при ВЗВ інфекції – 26,67 % з летальністю 6,67 %. Найсприятливіший перебіг М/МЕ спостерігався у хворих на ентеровірусну інфекцію – у жодного хворого не зареєстровано клінічних

симптомів порушення функції ЦНС та не спостерігалось летальних випадків. Отримані нами дані щодо особливостей перебігу гострих бактеріальних та вірусних М/МЕ збігаються з даними авторів розвинених країн [21, 24, 25, 30, 323-326].

Розвиток симптомів менінгококових та пневмококових М/МЕ був типовим – гострий початок з лихоманки, симптомів загальної інтоксикації та швидкого розвитку менінгеального синдрому. Бурхливий розвиток хвороби ставав причиною відносно ранньої госпіталізації хворих. Хворі на менінгококові менінгіти надходили до стаціонару на $2,70 \pm 0,45$ добу хвороби, хворі на пневмококові менінгіти надходили на $3,30 \pm 0,50$ добу. Таким чином, навіть декілька годин зволікання з наданням медичної допомоги сприяє розвитку тяжких станів та ускладнень гострих бактеріальних М/МЕ. Максимально швидка госпіталізація хворого з підозрою на гострий М/МЕ дозволяє значно покращити ефективність лікування та зменшити летальність і ризик резидуальних явищ. У всіх пацієнтів з бактеріальними М/МЕ тяжкість стану була обумовлена розвитком набряку головного мозку з порушенням свідомості й осередкової неврологічної симптоматики. Пневмококові М/МЕ характеризувались більш вираженими симптомами менінгеального синдрому. У всіх хворих на МЕ спостерігались клінічні симптоми набряку головного мозку (100 %), вогнищеві неврологічні порушення визначались у 40 %, а інтелектуально-мнестичні та когнітивні розлади – у 68,57 % випадків.

Аналізуючи клінічну картину вірусних М/МЕ, маємо зазначити, що практично у всіх хворих спостерігався однотипний початок – з підвищення температури тіла до $37,5 - 38,5^{\circ}\text{C}$, головного болю, слабкості та нудоти. У переважної більшості хворих температура тіла підвищувалась до $37,5 - 38,5^{\circ}\text{C}$. Однак, під нашим спостереженням знаходились 2 (10,53 %) пацієнти на ЕБВ та 2 (13,33 %) ВЗВ М/МЕ, у яких не спостерігалось підвищення температури тіла.

Інтенсивність головного болю теж була не максимальною, однак практично всі хворі відмічали постійний дифузний головний біль, що незначно знижувався після прийому анальгетиків. Незважаючи на те, що нудота та

блювота є одними з типових симптомів М/МЕ, у 25 – 35 % хворих на вірусні М/МЕ нудота була відсутня, блювота спостерігалася не більш ніж у 85 % хворих на герпесвірусні та 69,23 % ентеровірусні М/МЕ. Менінгеальні симптоми були також слабо виражені, у 5-30 % хворих на менінгіт вони були взагалі відсутні, а у хворих з менінгоенцефалітом вони були слабо виражені або сумнівними у 60 - 78,57 % хворих. У 66,67 % хворих на ВЗВ М/МЕ ми спостерігали типовий для оперізуючого герпесу висип, що був локалізований на голові чи обличчі у 6 (60 %) випадках, на тулубі – у 4 (40 %) випадках. Тим часом у хворих на ВПГ 1,2 М/МЕ герпетичний висип спостерігався лише в 1 (5,00 %) хворого.

Незважаючи на те, що для багатьох герпесвірусних інфекцій характерна лімфаденопатія, збільшення лімфовузлів ми спостерігали лише у 4 (5,48 %) хворих, у 3 з яких були збільшені лише регіонарні до висипу оперізувального герпесу лімфовузли.

Слід зауважити, що у 10-14 % хворих менінгеальні симптоми були незначно виражені, тому лікарю-практику не слід виключати наявність М/МЕ лише на підставі відсутності ригідності м'язів потилиці або симптому Керніга.

Проведений аналіз показників рутинних лабораторних досліджень, таких як клінічний аналіз крові та клініко-біохімічний аналіз ЦСР свідчить про низьку діагностичну інформативність цих методів. Так, на першу добу лікування в клінічному аналізі крові хворих на бактеріальні М/МЕ спостерігався лейкоцитоз із зсувом вліво та прискорення ШОЕ. Однак ці показники не мали прогностичної цінності. У хворих на вірусні М/МЕ показники клінічного аналізу крові у більшості випадків відповідали нормальним значенням. Клініко-біохімічний аналіз ЦСР дозволяє підтвердити наявність і тип запального процесу [4, 5, 11, 12, 16]. Однак отримані нами та попередніми дослідниками дані вказують на низьку інформативність клініко-біохімічного аналізу ЦСР при оцінюванні тяжкості нейроінфекційного процесу та прогнозі перебігу хвороби [22, 23, 25, 30]. Тому визначення нових маркерів діагностики ураження ЦНС є одним з найактуальніших напрямків сучасних досліджень хвороб мозку.

Проведений аналіз показників ЦСР у хворих на гострі бактеріальні та

вірусні М/МЕ встановив наявність значних метаболічних розладів у всіх хворих на гострі М/МЕ.

Отримані нами дані щодо рівня лактату у ЦСР хворих відповідають даним інших авторів [69-73]. Лактат є одним з найкраще досліджених метаболічних показників мозку [67]. Рівень лактату у ЦСР рекомендується використовувати в диференційній діагностиці бактеріальних та вірусних менінгітів – у хворого на вірусний менінгіт рівень лактату менший за 3,8 ммоль/л, у хворого на бактеріальний – більший за 3,8 ммоль/л [81, 82]. Тим часом отримані нами дані щодо динаміки рівня ЛДГ у хворих на гострі М/МЕ різної етіології та вираженості метаболічних порушень доповнюють знання щодо особливостей патогенезу накопичення лактату в тканинах ЦНС. Так, нами визначено підвищення активності ЛДГ у хворих з бактеріальними та вірусними М/МЕ і пряму кореляцію ($r = 0,52$) між лактатом та ЛДГ у цих хворих. Таким чином, можна зробити висновок, що підвищення активності ЛДГ у хворих на менінгіт сприяло метаболізму надлишків лактату, які утворювались у процесі запалення, та мало нейропротективний ефект за рахунок зниження вираженості ацидозу у тканинах ЦНС. Одночасно у хворих на менінгоенцефаліт, визначено достовірне зниження активності ЛДГ та ще вищі показники лактату ($p < 0,0001$), зворотна кореляція між рівнями лактату та ЛДГ ($r = - 0,52$). Ці зміни особливо виражені у хворих на бактеріальні М/МЕ та відображають зрив компенсаторно-приспосувальних реакцій у процесі МЕ.

Нами доведено також цінність визначення лактату у ЦСР для прогнозу несприятливого наслідку бактеріальних М/МЕ. На першу добу госпіталізації у хворих, що в подальшому померли, було визначено особливо значне підвищення рівня лактату – $8,58 \pm 0,69$ ммоль/л, що достовірно вище за показники всіх інших груп ($p < 0,05$).

Рівень лактату при бактеріальних М/МЕ був найвищим, зростав згідно з тяжкістю ураження клітин ЦНС та був найвищим у пацієнтів з летальним наслідком. У хворих на менінгіт вміст лактату був достовірно вищим порівняно з групою порівняння при менінгококовій, пневмококовій та ВГЛ - 6 етіології. У

всіх груп хворих на МЕ показники вмісту лактату у ЦСР були достовірно вищими, ніж у групі порівняння. У хворих з летальним наслідком підвищення рівня лактату було особливо значним – $8,58 \pm 0,69$ ммоль/л, що достовірно вище за показники всіх інших груп ($p < 0,05$). У групах хворих на вірусні менінгіти рівень лактату не відрізнявся від показників групи порівняння. Лише у хворих на ВГЛ-6 менінгіт він був достовірно вищим порівняно з групою порівняння та з усіма іншими вірусними менінгітами ($p < 0,05$). У хворих на МЕ вірусної етіології рівень лактату був вищим за показники групи порівняння та груп менінгіту ($p < 0,05$), причому найвищі рівні визначались у групі хворих на МЕ ВГЛ-6 етіології.

Рівень ЛДГ у хворих на менінгіт був достовірно вищим порівняно з групою порівняння лише при пневмококовій М/МЕ. Тим часом як у хворих на менінгококовий, ВЕБ, ентеровірусний менінгіт рівень ЛДГ був достовірно нижчим за показники групи порівняння ($p < 0,05$). У хворих на МЕ рівень ЛДГ знижувався та був нижчим за показники хворих на менінгіт при менінгококовому, пневмококовому та ВГЛ-6 МЕ. У хворих з летальним наслідком рівень ЛДГ був також нижчим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Достовірної різниці рівнів ЛДГ у хворих з летальним наслідком М/МЕ нами не виявлено.

Аналіз отриманих нами показники гіпоксично-ішемічних розладів у тканинах ЦНС під час бактеріальних М/МЕ дав можливість розробити та впровадити в клінічну практику «Спосіб діагностики тяжкості перебігу гострого бактеріального менінгіту, асоційованого з гіпоксією головного мозку» (патент України на винахід № 115117). З діагностичною метою ми пропонуємо визначати рівень лактату та активність лактатдегідрогенази у ЦСР хворих на гострі бактеріальні М/МЕ. Отримані дані використовуються для визначення індексу гіпоксії (ІГ) тканин ЦНС за допомогою формули (ф 1.):

$$ІГ = ЛДГ/Л, \quad (ф. 1)$$

де ІГ – індекс гіпоксії, ЛДГ – активність лактатдегідрогенази у ЦСР у О/Л, Л – вміст лактату у ЦСР у ммоль/л;.

У хворих, показник ІГ яких вищий за 7 – ступінь гіпоксично-ішемічних порушень є середньо-тяжким, та ризик несприятливого перебігу хвороби відсутній; у хворих ІГ яких від 4 до 7 – ступінь гіпоксично-ішемічних порушень є тяжким, та ризик несприятливого перебігу хвороби дорівнює 5 %; у хворих, ІГ яких нижчий за 4 – ступінь гіпоксично-ішемічних порушень є вкрай тяжким та ризик несприятливого перебігу хвороби не нижчий ніж 25 %.

Згідно з отриманими нами даними, у хворих на бактеріальні М/МЕ рівень креатинкінази вищий у тяжких хворих (при ММЕ – $4,04 \pm 0,28$ Од/л та $4,15 \pm 0,30$ Од/л при ПМЕ) та найвищий ($5,19 \pm 0,49$ Од/л) у пацієнтів з летальним наслідком М/МЕ ($p < 0,05$).

Неочікуваними були показники у групах вірусних М/МЕ – рівень КК навпаки був нижчим у хворих на МЕ, однак лише при ВПГ 1,2 інфекції різниця показників, порівняно з групами менінгіту, була достовірною ($p = 0,0301$), у хворих на ВПГ 1,2 МЕ рівень КК був також достовірно нижчим ($1,34 \pm 0,20$ Од/л) порівняно з показниками хворих на інші вірусні М/МЕ. Такі особливості характеризують специфічність патогенезу ураження мозку різними герпесвірусами.

Рівень ХЕ у хворих на менінгіт був вищим порівняно з групою порівняння ($147,16 \pm 11,43$ Од/л) при ММ ($226,54 \pm 12,49$ Од/л), ПМ ($253,30 \pm 6,63$ Од/л) та ВГЛ-6 М ($182,08 \pm 16,66$ Од/л) ($P < 0,005$). Водночас у хворих на ВЕБ ($111,16 \pm 7,80$ Од/л) та ентеровірусний ($94,31 \pm 6,57$ Од/л) менінгіт рівень ХЕ був достовірно нижчим за показники групи порівняння ($147,16 \pm 11,43$ Од/л) ($p < 0,05$). Показники ХЕ в ЦСР хворих на ММЕ, ПМЕ та ВГЛ-6МЕ знижувались – $171,16 \pm 11,13$ Од/л, $163,95 \pm 6,86$ та $122,40 \pm 4,25$ Од/л відповідно ($p < 0,05$). ХЕ бере участь у передачі нервових імпульсів. Припускають, що ХЕ гідролізує ацетилхолін в ацетилхолінових синапсах і у такий спосіб захищає їх від надлишку ацетилхоліну [92-94]. Крім того, ХЕ здатна здійснювати гідроліз багатьох токсичних фосфорорганічних речовин [97]. З'ясовано, що введення тваринам рекомбінантної холінестерази людини на 100 % захищає їх від смертельних доз фосфорорганічних сполук [97]. Припускають, що вона здійснює

контроль проникності мембран клітин і стінок судин. Оскільки в молекулі ХЕ локалізований не тільки естеразний, але й пептидазний активний центр, то високою є ймовірність участі ферменту в метаболізмі нейропептидів [96, 98]. Таким чином, підвищення активності ХЕ в гострому періоді М/МЕ скоріше є саногенетичною реакцією на виникаючі патологічні процеси. Низька активність ХЕ відображає зрив адаптації і можливо спричиняє накопичення токсинів і ацетилхоліну в тканинах ЦНС, що сприяє розвитку порушень передачі нервових імпульсів, підвищення активності нейронів, набряку головного мозку, некротичних змін ЦНС [96].

Для визначення порушень функції ГЕБ у напрямку з крові до мозку та ендокринних розладів нами були використані дані щодо рівнів альбуміну та тиреоїдних і гіпофізарно-надниркових гормонів.

Розвиток М/МЕ супроводжується небезпечними для життя патофізіологічними реакціями, такими як набряк головного мозку, порушення функції ГЕБ та розвиток ішемічного й метаболічного ураження головного мозку [5, 9, 12, 19, 25, 28]. Порушення бар'єрної функції ГЕБ супроводжується проникненням до тканин ЦНС різноманітних речовин, що змінюють метаболізм та можуть мати токсичний вплив на клітини ЦНС [32-34, 113, 114]. На сьогодні найбільш поширеним методом оцінки бар'єрної функції ГЕБ у напрямку кров→ЦСР є визначення рівня альбуміну у ЦСР.

Підвищення рівня альбуміну в тканинах ЦНС сприяє підвищенню онкотичного тиску, затримці води та розвитку набряку тканин і клітин мозку [34, 332]. У деяких дослідженнях були отримані результати, які свідчать про те, що альбумін може погіршити активність захворювання в ЦНС. Наприклад, ін'єкція альбуміну в одну півкулю призвела до більшого об'єму ураження порівняно з ін'єкцією соляного розчину в іншу півкулю у щурів [41]. Доведено несприятливу дію альбуміну у хворих на хронічні нейродегенеративні захворювання [42, 333, 334]. Наведені дані свідчать про те, що під час М/МЕ, альбумін є не лише зручним показником для оцінки проникності ГЕБ, але й здатний впливати на перебіг захворювання.

Таким чином, рівень альбуміну залежав як від тяжкості ураження тканин ЦНС, так і від етіології захворювання. У пацієнтів з МЕ на перший день госпіталізації вміст альбуміну в ЦСР був достовірно вищим порівняно з хворими на менінгіт як при вірусних, так і при бактеріальних М/МЕ ($P < 0,001$). Лише у хворих на ВПГ 1,2 менінгіт рівень альбуміну у ЦСР не мав достовірної різниці залежно від тяжкості ураження тканин ЦНС ($174,81 \pm 39,45$ мкг/мл у хворих на ВПГ 1,2 М та $146,98 \pm 55,75$ мкг/мл у хворих на ВПГ 1,2 МЕ, $P = 0,2816$). Найвищі рівні альбуміну спостерігались у хворих на бактеріальні М/МЕ, особливо в групах МЕ (у групі ММЕ – $1010,12 \pm 106,77$ мкг/мл, у групі ПМЕ – $773,82 \pm 93,01$ мкг/мл) ($p < 0,05$). Достовірної різниці між показниками хворих на менінгококовий та пневмококовий менінгіт нами не виявлено.

У хворих на вірусні М/МЕ найвищий рівень альбуміну ($288,69 \pm 31,45$ мкг/мл) виявлено у хворих на ВЗВ менінгіти, що були навіть вищі за рівні альбуміну у хворих на герпесвірусні МЕ (ВПГ 1,2 МЕ – $146,98 \pm 55,75$ мкг/мл, ЕБВ МЕ – $148,95 \pm 23,69$ мкг/мл та ВГЛ-6 МЕ – $186,12 \pm 40,88$ мкг/мл) ($p < 0,0001$).

Найнижчі рівні альбуміну виявлено у хворих на ентеровірусний ($38,23 \pm 3,66$ мкг/мл) та ЕБВ менінгіти ($43,36 \pm 8,95$ мкг/мл) ($p < 0,001$), у яких рівень альбуміну не відрізнявся від показників групи порівняння ($33,62 \pm 0,92$ мкг/мл).

У пацієнтів, що померли, рівень альбуміну ЦСР не мав достовірної різниці з показниками хворих на МЕ, що одужали. У хворих на МЕ, які вижили, рівень альбуміну був навіть вищий ($612,56 \pm 98,17$ мкг/мл) порівняно з летальними випадками ($612,56 \pm 98,17$ мкг/мл) ($p < 0,05$). Таким чином, порушення функцій ГЕБ спостерігається у всіх хворих на гострі М/МЕ, особливо виражені порушення проникності ГЕБ спостерігаються у хворих на бактеріальні М/МЕ. Проникність ГЕБ також залежить від тяжкості ураження клітин ЦНС та найбільша у хворих на МЕ. Такі дані збігаються з результатами попередніх досліджень [115, 121, 122, 335-337].

Значні порушення функції ГЕБ при бактеріальних М/МЕ порівняно з

вірусними, пов'язані з особливостями патогенезу бактеріальних уражень ЦНС. При бактеріальних М/МЕ міграція мікроорганізму через ГЕБ відбувається завдяки здатності до адгезії до епітелію судин м'яких мозкових оболонок та хоріоїдного сплетіння [338, 339].

Дослідження на мозку ссавців свідчать про те, що міграція бактерій крізь епітелій судин мозку супроводжується некротичними та апоптичними процесами, підвищує проникність ГЕБ та полегшує міграцію лейкоцитів крізь ГЕБ до мозку [339-341]. Згідно з нашими даними ураження ГЕБ під час вірусних М/МЕ не настільки виражене. Так, рівень альбуміну у ЦСР усіх груп хворих на вірусні М/МЕ був достовірно нижчим за показники груп бактеріальних М/МЕ ($p < 0,05$).

У хворих на бактеріальні менінгіти ми виявили наявність прямого корелятивного зв'язку між рівнем альбуміну та тривалістю симптомів загально мозкового синдрому ($r = 0,63$) та зворотний зв'язок зі ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = - 0,78$). У хворих з вірусними М/МЕ рівень альбуміну мав прямий корелятивний зв'язок ($r = 0,61$) з тривалістю вогнищевих симптомів ураження ЦНС.

Згідно з отриманими даними вміст АКТГ у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих на менінгіт становив: при менінгококовому менінгіті – $16,84 \pm 3,19$ пг/мл, при пневмококовому – $17,65 \pm 0,97$ пг/мл, при ВПГ 1,2 – $12,53 \pm 0,94$ пг/мл, при ВЗВ – $15,38 \pm 1,02$ пг/мл, при ЕБВ – $11,08 \pm 0,49$ пг/мл, при ВГЛ-6 – $29,24 \pm 1,37$ пг/мл, при ентеровірусному – $12,33 \pm 0,55$ пг/мл, у групі порівняння – $12,53 \pm 0,98$ пг/мл. У хворих на МЕ вміст АКТГ у ЦСР на першу добу госпіталізації дорівнював: при менінгококовій інфекції – $42,24 \pm 2,48$ пг/мл, пневмококовій – $28,87 \pm 1,77$ пг/мл, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $51,54 \pm 1,88$ пг/мл, при ВПГ 1,2 – $45,61 \pm 1,99$ пг/мл, ЕБВ – $54,62 \pm 3,61$ пг/мл, ВГЛ-6 – $47,47 \pm 1,36$ пг/мл ($p < 0,001$). Рівень АКТГ хворих на менінгіт був достовірно вищим порівняно з групою порівняння при ММ, ПМ, ВЗВМ та ВГЛ-6 М. Серед груп хворих на менінгіт найвищий рівень АКТГ визначався у групі ВГЛ-6 М ($p < 0,001$). При порівнянні даних групи порівняння та груп з МЕ

достовірно вищими показники АКТГ були у всіх хворих на МЕ ($p < 0,001$). Однак різниці у показниках АКТГ між хворими, що вижили та з летальним наслідком, нами не було знайдено ($p > 0,05$). Тому рівень АКТГ у ЦСР не може бути використаний як критерій прогнозу несприятливого перебігу хвороби.

Вміст альдостерону у ЦСР також залежав від ступеня вираженості симптомів ураження ЦНС. Так, у хворих з менінгітом його вміст був достовірно вищим порівняно з групою порівняння ($5,53 \pm 0,18$ пг/мл) лише у пацієнтів з бактеріальними менінгітами (ММ – $10,87 \pm 0,30$ пг/мл та ПМ – $11,27 \pm 0,81$ пг/мл). У хворих на вірусні менінгіти рівень альдостерону достеменно не відрізнявся від показників групи порівняння ($p < 0,05$), що відповідало показникам альбуміну. Однак зростання проникності ГЕБ, що спостерігалось при МЕ приводило до проникнення альдостерону з крові до ЦСР. У всіх групах хворих на МЕ рівень альдостерону був достовірно вищим порівняно з показниками груп менінгіту та групи порівняння ($p < 0,05$). У хворих на вірусні МЕ альдостерон достовірно підвищувався до $18,48 \pm 0,99$ пг/мл при ВПГ 1,2 МЕ, $10,62 \pm 0,56$ пг/мл при ЕБВ МЕ та $13,72 \pm 0,88$ пг/мл при ВГЛ-6 МЕ ($p < 0,001$). Найбільш високі рівні альдостерону було зареєстровано у хворих на бактеріальні МЕ: ММЕ – $27,16 \pm 2,81$ пг/мл, ПМЕ – $36,48 \pm 4,15$ пг/мл та в групі пацієнтів з летальним наслідком $37,80 \pm 6,20$ пг/мл ($p < 0,0001$). Ми також виявили сильну зворотну кореляцію між рівнем альдостерону й ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = -0,71$), ($p < 0,05$). Загальновідомо, що порушення свідомості у хворих на гострі М/МЕ, у першу чергу, пов'язане з розвитком набряку головного мозку [12, 13]. Доведено, що альдостерон стимулює накопичення рідини у клітинах головного мозку та сприяє розвитку набряку-набуханню головного мозку [157, 163], що може пояснювати залежність глибини порушення свідомості від підвищення рівня альдостерону у хворих на М/МЕ.

Показники вмісту кортизолу у ЦСР хворих також залежали від тяжкості ураження клітин ЦНС. Так, найвищі рівні кортизолу визначалися у пацієнтів, які згодом померли ($147,26 \pm 16,15$ нм/л) ($p < 0,001$). У всіх хворих з несприятливим наслідком М/МЕ рівень кортизолу у ЦСР на час надходження до стаціонару був

вищим за 115 нмоль/л, тимчасом як у всіх пацієнтів, що вижили, рівень кортизолу у ЦСР був меншим за 115 нмоль/л ($p < 0,0001$). Найбільш низькі рівні кортизолу на 1-у добу госпіталізації спостерігалися у хворих з ентеровірусних менінгітом ($p < 0,0001$). Водночас у пацієнтів з ентеровірусних менінгітом спостерігався найбільш сприятливий перебіг захворювання зі швидким регресом симптомів і відсутністю ускладнень. Таким чином, рівень кортизолу у ЦСР хворих є інформативним показником, що дозволяє покращити оцінку тяжкості ураження ЦНС і прогнозувати несприятливий наслідок захворювання.

Системний аналіз корелятивних зав'язків виявив наявність сильного прямого корелятивного зв'язку між рівнем АКТГ, кортизолу, альдостерону та альбуміну ЦСР. Беручи до уваги, що рівень альбуміну ЦСР відображає підвищення проникності ГЕБ у напрямку з крові до ЦСР, можна зробити висновок, що рівень альдостерону у ЦСР хворих на М/МЕ підвищується, перш за все за рахунок проникнення його з крові до ЦСР.

Аналіз показників рівнів тиреоїдних гормонів у ЦСР хворих свідчить про наявність прямої залежності від тяжкості ураження ЦНС. Так, в усіх групах хворих рівень ТТГ при МЕ був вищим як порівняно з контрольною групою, так і показниками груп хворих на менінгіт ($p < 0,05$). Рівні ТТГ, що отримано у хворих з летальним наслідком хвороби, були достовірно вищими за показники всіх інших груп хворих ($p < 0,05$). У групах з МЕ лише при ВПГ-1,2 та ВГЛ-6 інфекціях рівень ТТГ не відрізнявся від показників групи порівняння, та був достовірно нижчим порівняно з групами менінгіту.

Рівень Т3 також збільшувався у всіх групах хворих. Водночас, незважаючи на наявність більш вираженого порушення проникності ГЕБ, між показниками хворих з менінгітами та менінгоенцефалітами ми не виявили достеменної різниці ($p < 0,05$). Рівні Т3, що отримано у хворих з летальним наслідком хвороби, були достовірно нижчими за показники всіх інших груп хворих та групи порівняння ($p < 0,05$). Таким чином, рівень вТ3 в усіх групах менінгіту не мав достовірної різниці порівняно з показниками групи порівняння. У хворих на МЕ лише при ВПГ 1,2 рівень вТ3 був достовірно нижчим за показники групи порівняння та

ВПГ менінгіту ($p < 0,05$).

У хворих з летальним наслідком рівень вТЗ був достовірно вищим порівняно з усіма групами хворих та групою порівняння ($p < 0,01$). При МЕ рівень вТЗ був вищим як порівняно з контрольною групою, так і з показниками менінгіту ($p < 0,05$).

Низький рівень ТЗ у хворих з менінгоенцефалітами та з летальним наслідком М/МЕ, скоріш за все, пов'язаний з активним перетворенням ТЗ у вТЗ у тканинах мозку [130-132, 341-344], що сприяло підвищенню активності метаболізму клітин мозку та поглибленню гіпоксично-ішемічних і метаболічних розладів та розвитку набряку-набухання й некрозу клітин головного мозку.

Водночас рівні Т4 у ЦСР хворих знижувались у всіх групах хворих на гострі бактеріальні та герпесвірусні М/МЕ порівняно з показниками групи порівняння. Зниження рівнів Т4 може бути пов'язано з активацією селен-залежної монодейодінази, що перетворює Т4 у Т3 [132, 343, 344]. Лише у хворих на ентеровірусний менінгіт ми не виявили достовірної різниці рівня Т4 порівняно з контрольною групою.

У хворих з МЕ зміни рівнів Т4 були різноспрямованими. Так, у хворих на МЕ менінгококової та ВГЛ-6 етіології рівень Т4 був достовірно вищим за показники груп менінгіту відповідної етіології. У групі ЕБВ МЕ рівень Т4 був достовірно нижчим за показники ЕБВ менінгіту. У пацієнтів з летальним наслідком рівень Т4 був достовірно нижчим за показники групи порівняння, однак різниці з показниками інших груп хворих нами не було виявлено.

Отримані дані про достеменне підвищення рівнів вТ4 у всіх групах хворих на гострі М/МЕ порівняно з показниками групи порівняння ($p < 0,05$). У хворих на ЕБВ та ВГЛ-6 нами не знайдено достовірної різниці між показниками хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт. У хворих на ВПГ 1,2 менінгоенцефаліт рівень вТ4 був навіть нижчим за показники пацієнтів з менінгітом ($p < 0,05$). У хворих на бактеріальні МЕ рівень вТ4 був достовірно вищим за показники менінгіту ($p < 0,01$) та найвищі рівні вТ4 виявлено у пацієнтів з летальним наслідком хвороби ($p < 0,01$). Визначені нами зміни рівнів гормону вТЗ дозволили

запропонувати спосіб оцінки тяжкості перебігу гострого бактеріального М/МЕ (патент України на корисну модель №123949). Ми рекомендуємо визначати вміст вільного тироксину у ЦСР хворих на першу добу госпіталізації і при його значенні нижчому за 48 пмоль/л діагностують середній ступінь тяжкості гострого бактеріального менінгіту, при значенні, вищому за 48 пмоль/л – тяжкий ступінь тяжкості гострого бактеріального менінгіту.

Таким чином, зміна рівня гормонів щитоподібної залози в тканинах ЦНС у хворих на гострі М/МЕ є важливим патогенним процесом, який сприяє метаболічному та функціональному розладу в клітинах головного мозку.

Попередні дослідження показали, що рівень як гіпофізарно-надниркових, так і тиреоїдних гормонів у тканинах ЦНС дорослих є дуже низьким [137-139, 157, 170, 343]. Низький вміст гормонів порівнюється бар'єрною функцією ГЕБ та сприяє підтриманню нормальної функції та гомеостазу дорослого мозку [137-139, 157]. Експериментальні дослідження та мозку ссавців довели, що найбільш важливим механізмом підвищення рівня тиреоїдних та надниркових гормонів у мозку, під час інфекційного процесу, є підвищення проникності ГЕБ у напрямку з крові до ЦСР [149, 150, 172, 176]. Результати нашого дослідження свідчать про важливе патогенетичне значення підвищення вмісту АКТГ, альдостерону, кортизолу та тиреоїдних гормонів у ЦСР хворих на М/МЕ. Такі зміни сприяють поглибленню гіпоксично-ішемічних процесів, прогресуванню ацидозу тканин ЦНС, набряку-набухання мозку, знижують нейропротекцію та нейропластичність. Таким чином, підвищення проникності ГЕБ з крові до ЦСР є одним з провідних патогенетичних механізмів М/МЕ.

Проведені нами дослідження вмісту нейроспецифічних маркерів у ЦСР хворих вказують на наявність ураження клітин ЦНС практично у хворих на гострі М/МЕ. Так, вміст NSE у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих з менінгітом склав: при менінгококовому менінгіті – $18,20 \pm 1,97$ мкг/л, при пневмококовому – $20,28 \pm 1,91$ мкг/л, при ВПГ 1,2 – $21,83 \pm 1,21$ мкг/л, при ВЗВ – $25,08 \pm 1,26$ мкг/л, при ЕБВ – $25,24 \pm 2,98$ мкг/л, при ВГЛ-6 – $24,01 \pm 1,23$ мкг/л, при ентеровірусному – $16,32 \pm 0,36$ мкг/л, у групі порівняння – $15,71 \pm 0,47$ мкг/л.

У всіх пацієнтів з М/МЕ в гострому періоді рівень NSE був достовірно вище, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

У хворих з МЕ вміст NSE у ЦСР на першу добу госпіталізації склав: при менінгококовій інфекції – $25,57 \pm 2,55$ мкг/л, пневмококовій – $24,52 \pm 3,11$ мкг/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $28,31 \pm 4,56$ мкг/л, при ВПГ 1,2 – $45,31 \pm 2,88$ мкг/л, ЕБВ – $36,86 \pm 4,58$ мкг/л, ВГЛ-6 – $30,78 \pm 2,07$ мкг/л.

Таким чином, у перші 24 години госпіталізації, рівень NSE у ЦСР не відрізнявся від показників групи порівняння лише у пацієнтів з ентеровірусним менінгітом. У всіх інших групах хворих рівень NSE був вищий за показники групи порівняння ($p < 0,05$). В усіх групах МЕ рівень NSE був достеменно вищим за показники груп хворих на менінгіти відповідної етіології ($p < 0,05$). Найвищі рівні NSE отримані у пацієнтів з герпесвірусними МЕ, особливо ВПГ 1,2 МЕ.

Попередні дослідження показали що підвищення концентрації NSE у позаклітинному просторі відбувається при пошкодженні нейронних мембран, в наслідок чого, NSE легко дифундує в позаклітинний простір та ЦСР [181]. Високі рівні NSE у пацієнтів з патологічними ураженнями ЦНС відображають тяжкість некротичних уражень нейронів [186-190, 355]. Таким чином, наші результати підтверджують наявність уражень зрілих нейронів в тому числі і у хворих на гострі М/МЕ.

У хворих як на бактеріальні так і на вірусні М/МЕ також визначено значні зміни показників нейроспецифічного маркера S-100. У групі порівняння хворих на ГРВІ з менінгізмом рівень S-100 склав $355,63 \pm 11,17$ нг/л, та був достеменно нижче показників всіх груп хворих за виключенням ЕБВ, ВГЛ - 6 та ентеровірусних менінгітів ($p < 0,05$). При менінгококовому менінгіті рівень S- 100 склав $496,14 \pm 38,53$ нг/л, при пневмококовому – $550,80 \pm 19,51$ нг/л, при ВПГ 1,2 – $487,84 \pm 36,92$ нг/л, при ВЗВ – $720,82 \pm 58,26$ нг/л, при ЕБВ – $397,97 \pm 39,28$ нг/л, при ВГЛ-6 – $356,32 \pm 34,89$ нг/л. У всіх групах хворих на МЕ рівень S-100 підвищувався більш ніж у двічі у порівнянні з хворими на менінгіт: при менінгококовому МЕ – $1389,41 \pm 105,73$ нг/л, пневмококовому МЕ – $1431,53 \pm 112,56$ нг/л, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $1817 \pm 162,56$

нг/л, при ВПГ 1,2 МЕ – $744,35 \pm 39,56$ нг/л, ЕБВ МЕ – $766,08 \pm 113,64$ нг/л, ВГЛ-6 МЕ – $876,12 \pm 98,74$ нг/л. Приймаю чи до уваги, що високі концентрації білка S-100 присутні переважно в астрогліальних клітинах мозку [213-215] можна зробити висновок, що розвиток клінічно вираженого ураження ЦНС під час як бактеріальних так і герпесвірусних М/МЕ супроводжується ураженням клітин астроглії, що більш виражена у пацієнтів з тяжким ураженнями ЦНС. Наші дані підтверджуються попередніми дослідженнями – збільшення концентрації S100 в сироватці крові та цереброспінальній рідині спостерігалось після інфаркту мозку, травми та токсичних уражень ЦНС [215-219, 356]. Кінетика S-100, здається, відображає перебіг інфекційного процесу, при якому ураження ЦНС призводить до негайної запальної реакції, деструкції клітин та порушень ГЕБ. Коли інфекційний процес та пошкодження тканин ЦНС припиняється концентрації S-100 повертаються до вихідного рівня [229]. Попередні дослідження також довели, що білок S-100 значно підвищений при менінгіті у дітей, деменції та гострих групах інфаркту мозку, причому найбільша концентрація була пов'язана з деменцією. А довгострокове збільшення S-100, означає постійну травму або запальну активацію гліальних клітин [230]. При визначенні корелятивних зав'язків між клінічними симптомами хвороби та рівню білка S-100 у ЦСР хворих у першу добу госпіталізації ми виявили зворотній сильний корелятивний зв'язок з ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО – $r = - 0,689$ у хворих на бактеріальні М/МЕ.

Вищі рівні білка S-100 у хворих на бактеріальні М/МЕ у порівнянні з вірусними М/МЕ, можуть бути пояснені тим, що розвиток бактеріального М/МЕ, супроводжується дифузним ураженням тканин мозку, що викликає ураження астроцитів у обширних ділянках ЦНС та активним виходом S-100 з уражених астроцитів до міжклітинного простору. Тимчасом як у хворих на герпесвірусні М/МЕ патологічний процес частіше має вогнищевий характер і локалізованими у певних ділянках мозку некротичними змінами, що не викликають настільки значних змін концентрації S-100 у ЦСР.

Рівень S-100 на 10-12-ту добу лікування, на тлі поліпшення стану пацієнтів, достовірно знижувався порівняно з показниками, отриманими на першу добу госпіталізації у всіх групах хворих на бактеріальні М/МЕ ($p < 0,05$). Однак, вміст S-100 у хворих на бактеріальні М/МЕ все одно залишався достеменно вищим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$).

В той же час, у хворих на герпесвірусні М/МЕ рівень білка S-100 у періоді ранньої реконвалесценції підвищувався порівняно з показниками, що було отримано у ЦСР на першу добу госпіталізації ($p < 0,05$), найвищі рівні S-100 визначено у хворих на МЕ. Ця динаміка не зовсім зрозуміла, беручи до уваги той факт, що білок S-100 має нейротропні властивості та стимулює проліферацію та диференціювання нервових клітин [219]. Можливо, збільшення вмісту білка S-100 є активізацією регенерації у відповідь на пошкодження в періоді реконвалесценції. З іншого боку, були підтверджені нейротоксичні ефекти високого рівня білка S-100 [257], і, можливо, збільшення рівня цього маркера є віддзеркаленням тривалого пошкодження мієлінових клітин, що відбувається і після регресу клінічних симптомів М/МЕ.

Незважаючи на це, визначення вмісту нейроспецифічного маркера S-100 у ЦСР хворих має високу діагностичну цінність як при бактеріальних, так і при вірусних М/МЕ.

Показники вмісту GFAP (маркера ураження астроцитів мозку) у ЦСР хворих демонструють пряму залежність від вираженості клінічних симптомів порушення функції ЦНС. Так, у всіх групах хворих на менінгіти, рівень GFAP у ЦСР на першу добу госпіталізації був достовірно вищим за показники групи порівняння ($2,27 \pm 0,12$ нг/мл) ($p < 0,05$). У всіх хворих на менінгоенцефаліти рівень GFAP зростав вище за показники пацієнтів з менінгітом відповідної етіології ($P < 0,001$), та найвищі рівні GFAP отримано у хворих з летальним наслідком М/МЕ ($14,88 \pm 1,29$ нг/мл) ($p < 0,05$).

Доведено, що підвищення вмісту GFAP в ЦСР свідчить про загибель гліальних клітин і порушення гематоенцефалічного бар'єру [168, 170, 172]. Ураження астроглії і порушення функції гематоенцефалічного бар'єру сприяє

розвитку дисфункції ЦНС, знижує компенсаторні можливості клітин ЦНС за рахунок проникнення токсичних для ЦНС молекул з крові [201-204].

Результати нашого дослідження підтверджують патогенетичне значення уражень астроглії та порушень функції ГЕБ у хворих на гострі М/МЕ. Проведення кореляційного аналізу зв'язків рівня GFAP у ЦСР та клінічних симптомів хвороби виявило прямий сильний зв'язок з тяжкістю неврологічних симптомів хворих ($r = 0,712$).

Вміст BDNF у першу добу госпіталізації у ЦСР хворих мав зворотну залежність від вираженості клінічних симптомів ураження ЦНС. У групах хворих на менінгіт вміст BDNF у ЦСР становив: при менінгококовому менінгіті – $91,12 \pm 3,85$ пг/мл, при пневмококовому М – $83,46 \pm 3,83$ пг/мл, при ВПГ 1,2 М – $72,98 \pm 2,03$ пг/мл, при ВЗВ М – $70,12 \pm 3,23$ пг/мл, при ЕБВ М – $71,57 \pm 2,65$ пг/мл, при ВГЛ-6 М – $73,21 \pm 2,87$ пг/мл, при ентеровірусному М – $70,53 \pm 2,96$ пг/мл, у групі порівняння – $75,43 \pm 1,32$ пг/мл. У хворих з менінгоенцефалітами вміст BDNF у ЦСР на першу добу госпіталізації становив: при менінгококовому МЕ – $71,62 \pm 1,12$ пг/мл, пневмококовому МЕ – $72,21 \pm 1,01$ пг/мл, у пацієнтів з летальним наслідком хвороби – $70,30 \pm 4,85$ пг/мл, при ВПГ 1,2 МЕ – $66,88 \pm 2,77$ пг/мл, ЕБВ МЕ – $66,41 \pm 2,16$ пг/мл, ВГЛ-6 МЕ – $65,11 \pm 2,83$ пг/мл.

Таким чином, рівень BDNF у ЦСР хворих з менінгітом був достовірно вищим за показники групи порівняння у хворих на менінгококові та пневмококові менінгіти. У хворих на вірусні менінгіти рівень BDNF достовірно не відрізнявся від показників групи порівняння при ВПГ 1,2, ВЕБ, ВГЛ-6 типу М/МЕ та був достовірно нижчим за значення групи порівняння у хворих на ентеровірусний та ВЗВ менінгіти.

У всіх групах хворих з МЕ рівень BDNF був достовірно нижчим за показники пацієнтів з менінгітом відповідної етіології. Проведення кореляційного аналізу між показниками BDNF та іншими нейроспецифічними маркерами виявили наявність зворотного корелятивного зв'язку рівнями NSE та GFAP. Ми також виявили корелятивний зв'язок між рівнем BDNF у ЦСР хворих на першу добу госпіталізації та тривалістю неврологічних симптомів ($r = -0,727$).

Рівень BDNF, як правило, збільшується у пацієнтів з менінгітами, а у випадках менінгоенцефаліту є нижчим за показники порівняння. Беручи до уваги, що BDNF має нейропротективні властивості та стимулює ріст нових нейронів з нервових стовбурових клітин [232-234], зниження його рівня в динаміці захворювання у пацієнтів з МЕ свідчить про порушення компенсаторних та адаптивних механізмів головного мозку. Можливо, це зменшує відновлення клітин ЦНС і підвищує ризик хронічних залишкових явищ після М/МЕ.

На сьогодні дослідження щодо клінічного значення BDNF при різних патологіях знаходяться на початковому етапі. Попередні дослідження довели, що BDNF є нейротрофіном, що здатний посилювати нейрогенез [232, 234-246] та поліпшувати синаптичну пластичність [234-240]. Експериментальні дослідження виявили, що екзогенно введений BDNF може запобігти втраті нейронів і зменшити сприйнятливність нейронів до введень глутамату [245, 246].

Рівень BDNF був значно нижчим у пацієнтів з шизофренією, котрі мали нижчі когнітивні показники, ніж у групи порівняння, що дозволяє припустити, що BDNF може бути залученим до патофізіології шизофренії та пов'язаних з ним когнітивних порушень, особливо короткочасної пам'яті [242]. Визначено також низький рівень BDNF у пацієнтів з депресією та цукровим діабетом 2-го типу [232, 243, 244].

З огляду на результати попередніх досліджень можна зробити висновок, що отримані нами показники ЦСР з низькими рівнями BDNF у хворих з бактеріальними та вірусними МЕ та наявність зворотної кореляції з тривалістю неврологічних симптомів свідчать про значення BDNF у патогенезі ураження клітин ЦНС при гострих М/МЕ.

Підвищення рівнів BDNF у хворих на менінгіт підвищує нейропластичність та має нейропротективний ефект, захищаючи клітини ЦНС під час інфекційного процесу. Низькі рівні BDNF, що були визначені нами у ЦСР хворих на М/МЕ, сприяють некрозу та апаптозу клітин мозку та розвитку неврологічної симптоматики.

Наявні літературні дані не дозволяють з впевненістю вирішити чи низькі рівні BDNF відображають зрив адаптаційно-компенсаторних механізмів, що неминуче виникає внаслідок розвитку гострого інфекційного ураження мозку, чи дефіцит BDNF розвивається раніше за М/МЕ і є додатковим фактором ризику тяжкого ураження клітин ЦНС при М/МЕ?

Визначення вмісту МВР у ЦСР хворих на першу добу госпіталізації показало наявність достовірного підвищення у всіх групах хворих на бактеріальні та вірусні М/МЕ порівняно з показниками групи порівняння ($p < 0,01$). У всіх групах хворих на МЕ рівень МВР у ЦСР був достовірно вищим за показники і групи порівняння, і груп менінгіту відповідної етіології хвороби ($p < 0,01$). У хворих з летальним наслідком рівень МВР був достовірно вищим ($p < 0,01$) за показники всіх груп менінгіту, однак достовірної різниці з показниками хворих на МЕ нами виявлено не було ($p > 0,05$).

МВР становить 30 % вмісту білка мієліну та є другим найбільш поширеним білком мієлінової оболонки в ЦНС. Завдяки його істотній ролі у формуванні мієліну ЦНС МВР розглядається як «найважливіша» молекула мієліну [251, 253]. На цей час даних щодо МВР у ЦСР хворих на гострі М/МЕ дуже мало. Однак доведено, що дегенерація мієлінів відбувається після уражень ЦНС, таких як хімічна інтоксикація, травма головного мозку та демієлінізуючі хвороби [252].

Зміни концентрації МВР у сироватці крові спостерігалися після контузії сірої речовини мозку у тваринній моделі [46]. Демієлінізація, своєю чергою, спричиняє запалення і смерть нервових клітин [253-255]. Попередні дослідження також показали, що вільний МВР викликає низку реакцій: змінює форму тромбоцитів, руйнує мембрани клітин та кислотні ліпідні везикули, стимулює проліферацію астроцитів і клітин Шванна та деполяризує нейронну мембрану [252].

Доведений специфічний токсичний вплив МВР саме на нейрони при концентрації від 30 мкг/мл і вище [252]. Токсичність МВР пов'язана з тим, що є внутрішньо неструктурним білком з дуже позитивним зарядом [251], та після вивільнення з мембрани мієлінової клітини починає взаємодіяти з різними

молекулами, включаючи негативно заряджені ліпіди, сіалові кислоти, поліаніонні білки та нейронну плазматичну мембрану [252].

Таким чином, нами отримано нові дані щодо особливостей патогенезу гострих М/МЕ. Визначене нами підвищення рівня MBP у хворих на гострі М/МЕ підтверджує наявність демієлізуючого процесу, що виникає у всіх хворих, однак він більш виражений у хворих на менінгоенцефаліт. Вивільнення MBP є одним з факторів ураження тканин ЦНС під час гострих бактеріальних та вірусних М/МЕ.

Підвищення рівня NSE у хворих на менінгоенцефаліти є очікуваним результатом дослідження, однак у хворих на менінгіти (що не мали клінічних симптомів ураження ЦНС) також спостерігалось накопичення NSE у ЦСР. Такі результати свідчать про наявність «субклінічного» ушкодження зрілих нейронів практично у всіх хворих на М/МЕ.

Відмінності в рівнях GFAP, NSE, білка S-100 та MBP у групах пацієнтів з різним ступенем тяжкості ураження ЦНС дозволяють припустити, що при розвитку пошкодження тканини мозку під час гострих М/МЕ, перша стадія – пошкодження гліальних клітин, відповідальних за функцію гематоенцефалічного бар'єру, це призводить до пошкодження нейронів, а потім мієлінових клітин та астроцитів. Зниження вмісту BDNF у хворих на МЕ сприяє розвитку уражень клітин ЦНС та затримує відновні процеси у тканинах мозку, що сприяє довшій тривалості проявів хвороби.

Рівні NSE, білка S-100, GFAP, MBP та BDNF є інформативними показниками для оцінки пошкодження клітин головного мозку, оцінки ступеня тяжкості хвороби та прогнозування перебігу гострих бактеріальних та вірусних М/МЕ, так само як і у пацієнтів з інсультом, ушкодженням головного мозку, субарахноїдальною кровотечею, інфекційними захворюваннями мозку у дітей, як показали інші дослідження [44, 45, 169, 171, 345, 346].

Відсутність неврологічної симптоматики у цих випадках може бути пояснена компенсаторними механізмами мозку, коли функцію ушкоджених клітин мозку починає виконувати сусідні або функціонально сумісні клітини

[348-351]. Таке припущення підтверджується наявністю прямого сильного корелятивного зв'язку між NSE та тяжкістю неврологічних симптомів $r = 0,708$. Найвищі рівні NSE, що були отримані у хворих з летальним наслідком хвороби на першу добу госпіталізації можливо свідчать про те, що під час М/МЕ розвиток незворотних уражень зрілих нейронів відбувається набагато раніше за ураження клітин центрів регуляції життєвоважливих функцій.

Для аналізу взаємозв'язків гіпоксично-ішемічних та метаболічних порушень, розладів функції ГЕБ та ураження клітин ЦНС у хворих на М/МЕ нами були використані методи статистичного аналізу, а саме методи кореляційних матриць та кореляційних плеяд. Згідно з отриманими даними, у хворих на бактеріальні М між показниками визначено множинні кореляційні зв'язки. Системоутворюючими ознаками кореляційної матриці, тобто ознаками, які утворюють найбільшу кількість кореляцій, стали вміст альбуміну, лактату, вТЗ, кортизолу, NSE, MBP, GFAP та BDNF. Найбільший вплив на підвищення рівня NSE має підвищення рівня GFAP – $r = 0,73$, лактату – $r = 0,78$, Т4 $r = 0,68$, АДД – $r = 0,71$ та MBP $r = 0,73$. Рівень GFAP мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями КК ($r = 0,84$), альбуміну ($r = 0,58$) в Т4 ($r = 0,61$) та MBP ($r = 0,78$). Рівень маркера S-100 знаходився в залежності від альбуміну $r = 0,66$, вТ4 $r = 0,65$ та кортизолу $r = 0,70$. Найсильніші корелятивні зв'язки з вмістом MBP визначено у КК ($r = 0,60$), КФ ($r = 0,73$), АДД ($r = 0,67$) та кортизолом ($r = 0,77$). Найсильніші корелятивні зв'язки з вмістом BDNF визначено у лактату ($r = - 0,71$), ЛДГ ($r = 0,76$), кортизолом ($r = - 0,63$) та NSE ($r = - 0,61$).

У хворих на бактеріальні МЕ також визначено множинні кореляційні зв'язки між рівнями нейроспецифічних маркерів та показниками функції ГЕБ, метаболічними та ендокринними показниками, що в цілому збігалися з даними хворих з бактеріальними менінгітами. Проте у хворих з МЕ визначено зростання сили корелятивних зав'язків між рівнем лактату та NSE ($r = 0,71$) і S-100 ($r = 0,45$); між рівнем альбуміну та BDNF ($r = -0,70$); між рівнем альдостерону та S-100 ($r = 0,78$). У хворих з МЕ спостерігається зворотній корелятивний зв'язок між рівнем S-100 та ЛДГ ($r = -0,39$) та S-100 та КФ ($r = - 0,43$), що у хворих на

менінгіт є прямим ($r = 0,44$ та $r = 0,59$ відповідно).

Аналіз даних хворих на герпесвірусні М/МЕ свідчить, що в цілому, кореляційні зв'язки визначених показників у хворих на герпесвірусні М/МЕ відповідали зв'язкам, визначеним у хворих на бактеріальні М/МЕ. Так, у пацієнтів з герпесвірусними менінгітами системоутворюючими ознаками кореляційної матриці, як і при бактеріальних менінгітах, є альбумін, лактат, ТЗ, вТЗ, альдостерон, кортизол, NSE, S-100, MBP. Водночас, у хворих на герпесвірусні М/МЕ маркер гліальних клітин GFAP має меншу кількість значущих корелятивних зав'язків та загалом сила корелятивних зав'язків з показниками метаболічних розладів є нижчою, ніж у хворих на бактеріальні М/МЕ.

У хворих на герпесвірусні менінгоенцефаліти системоутворюючими ознаками кореляційної матриці взаємозв'язків нейроспецифічних маркерів з метаболічними та показниками функції ГЕБ є NSE, S-100, GFAP, MBP, BDNF, кортизол та альдостерон. Таким чином, і при бактеріальних, і при вірусних М/МЕ розвиваються схожі патогенетичні зміни, однак патологічний вплив на клітини мозку метаболічних, гіпоксично-ішемічних розладів та порушення функції ГЕБ є більш значущим у хворих на бактеріальні М/МЕ.

Таким чином, при бактеріальному менінгіті та менінгоенцефаліті, патологічні розлади у тканинах ЦНС розвиваються за рахунок мультифакторного впливу – за рахунок безпосередньої цитопатичної дії мікроорганізму, порушень функції ГЕБ та метаболічних порушень.

Відмінності корелятивних зав'язків у хворих з МЕ порівняно з групою менінгіту відображають поглиблення патологічних змін та зрив адаптаційних механізмів у процесі важкого інфекційного ураження тканин ЦНС.

Наявність зворотної кореляції між альбуміном та лактатом ($r = -0,61$) свідчить про те, що збільшення проникності ГЕБ у напрямку з крові до ЦСР посилює гіпоксично-ішемічні процеси у мозку як за рахунок безпосередньо впливу на тканини ЦНС альбуміну так і за рахунок проникнення через пошкоджений ГЕБ гормонів [32-35, 352, 353]. Підвищення проникності ГЕБ у

напрямку з крові до ЦСР сприяє підвищенню вмісту тиреоїдних та надниркових гормонів у ЦСР, що підтверджується прямою кореляцією цих гормонів з вмістом альбуміну. Тиреоїдні гормони стимулюють метаболізм клітин ЦНС з підвищенням потреб у кисні та поглибленням гіпоксично-ішемічних розладів [130, 131, 139-141, 354, 355]. Це підтверджується і отриманими нами даними – вміст лактату знаходиться у прямому кореляційному зв'язку з Т3 ($r = -0,73$), вТ3 ($r = 0,76$), Т4 ($r = 0,68$) та кортизолом ($r = 0,65$). Надниркові гормони, у свою чергу, мають цитотоксичний ефект, сприяють затримці рідини та набряку мозку [148-150, 154, 157-159, 354, 356].

Таким чином, при бактеріальному менінгіті та менінгоенцефаліті, патологічні розлади у тканинах ЦНС розвиваються за рахунок мультифакторного впливу – за рахунок дії мікроорганізму, порушень функції ГЕБ та метаболічних порушень.

Відмінності корелятивних зав'язків у хворих з МЕ порівняно з групою менінгіту відображають поглиблення патологічних змін та зрив адаптаційних механізмів у процесі важкого інфекційного ураження тканин ЦНС.

Аналіз даних хворих на герпесвірусні М/МЕ свідчить, що в цілому, зв'язки визначених показників у хворих на герпесвірусні М/МЕ відповідали зв'язкам, визначеним у хворих на бактеріальні М/МЕ. Так, у пацієнтів з герпесвірусними менінгітами системоутворюючими ознаками кореляційної матриці, як і при бактеріальних менінгітах, був альбумін, лактат, Т3, вТ3, альдостерон, кортизол, NSE, S-100, MBP. Водночас, у хворих на герпесвірусні М/МЕ маркер гліальних клітин GFAP має меншу кількість значущих корелятивних зав'язків та загалом сила корелятивних зав'язків з показниками метаболічних розладів є нижчою, ніж у хворих на бактеріальні М/МЕ

У хворих на герпесвірусні менінгоенцефаліти системоутворюючими ознаками кореляційної матриці є NSE, S-100, GFAP, MBP, BDNF, кортизол та альдостерон).

Таким чином, і при бактеріальних, і при вірусних М/МЕ розвиваються схожі патогенетичні зміни, однак патологічний вплив на клітини мозку

метаболічних, гіпоксично-ішемічних розладів та порушення функції ГЕБ є більш значущим у хворих на бактеріальні М/МЕ.

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок, що ураження клітин мозку під час гострих бактеріальних та вірусних М/МЕ відбуваються за рахунок мультифакторного впливу. Окрім безпосередньої дії мікроорганізму, клітини ЦНС зазнають ураження за рахунок порушення функції ГЕБ, це спричиняє підвищення рівня тиреоїдних та надниркових гормонів у тканинах ЦНС та викликає низку метаболічних розладів.

Ураженню клітин мозку сприяє вивільнення нейротоксичних молекул, таких як лактат, MBP та S-100, зниження експресії нейротрофічного фактору BDNF, що має нейропротекторну функцію. Ці розлади сприяють подальшому поглибленню порушень гомеостазу мозку.

За результатами досліджених показників порушення функції ГЕБ, ендокринних та метаболічних розладів, вмісту нейроспецифічних маркерів доповнено схему патогенезу уражень клітин ЦНС під час гострих М/МЕ (рис. 7.1.)

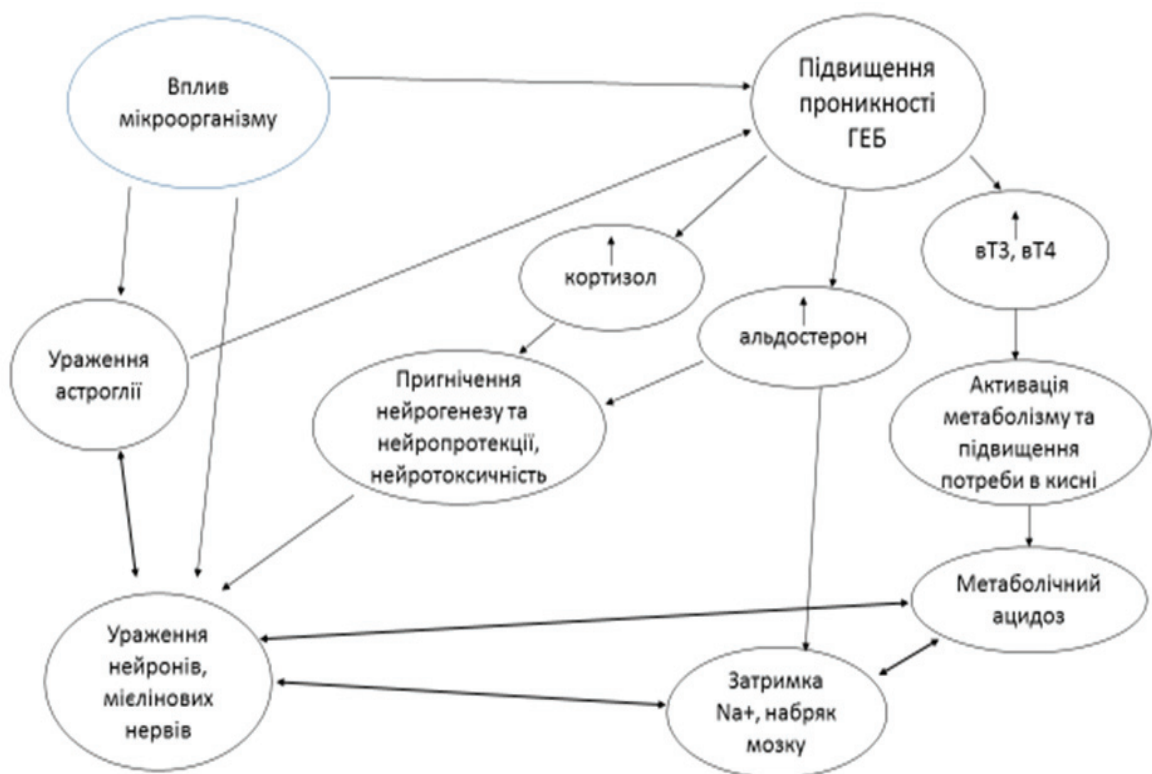


Рис. 7.1. Схема патогенезу уражень клітин ЦНС під час гострих М/МЕ

Таким чином, нами отримано нові дані щодо особливостей патогенезу та діагностики гострих М/МЕ. Відмінності в рівнях GFAP, NSE, білка S-100 та MBP у групах пацієнтів з різним ступенем тяжкості ураження ЦНС дозволяють припустити, що при розвитку пошкодження мозку під час гострих М/МЕ, відбувається пошкодження гліальних клітин, відповідальних за функцію гематоенцефалічного бар'єру, це призводить до пошкодження нейронів, а потім мієлінових клітин та астроцитів. Зниження вмісту BDNF у хворих на МЕ сприяє розвитку уражень клітин ЦНС та затримує відновні процеси у тканинах мозку, що сприяє довшій тривалості хвороби. Визначене нами підвищення рівня MBP у хворих на гострі М/МЕ підтверджує наявність демієлінізуючого процесу, що виникає у всіх хворих, однак він більш виражений при МЕ. Вивільнення MBP є одним з факторів ураження тканин ЦНС під час гострих М/МЕ.

Найвищі рівні нейроспецифічних маркерів S-100, GFAP та MBP отримані у хворих з летальним наслідком хвороби на першу добу госпіталізації, можливо свідчать про те, що під час М/МЕ розвиток незворотних уражень клітин мозку відбувається раніше за ураження клітин центрів регуляції життєво важливих функцій.

Проведений нами аналіз показників функції ГЕБ, метаболічних, ендокринних показників та нейроспецифічних маркерів дозволив визначити нові діагностичні та прогностичні критерії, що можуть підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ. Це ще раз свідчить про необхідність розширення стандартних методів діагностики М/МЕ з урахуванням сучасних можливостей.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної проблеми, яка полягає в удосконаленні діагностики та розробленні системи моніторингу уражень мозку у хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ, визначенні ролі порушення функції ГЕБ та метаболічних змін у патогенезі уражень різних клітин мозку хворих на гострі М/МЕ та прогнозі несприятливого наслідку М/МЕ.

1. Встановлено, що захворюваність на М/МЕ у м. Харків та Харківській області має спорадичний характер без чітко вираженої сезонності, за винятком менінгітів спричинених ентеровірусами, при яких підвищується кількість хворих у липні – листопаді. Серед чинників вірусних М/МЕ переважали герпесвіруси – 31,48 % випадків. (ВПГ 1,2 типу – 29,41 %, ВЗВ – 19,12 %, ЕБВ – 23,53 %, ЦМВ – 7,35 %, ВГЛ-6 – 20,59 %). У 67,65 % випадків спостерігався М, у 32,35 % – МЕ, летальність становила – 7,35 %. Найчастіше МЕ спостерігався у хворих на ЕБВ (50 %), ЦМВ (40 %) та ВГЛ-6 (35,71 %) нейроінфекції. Серед чинників бактеріальних нейроінфекцій переважали *Str. pneumoniae* (21,25 %) та *N. meningitidis* (13,59 %). З них у 74,07 % розвивався МЕ, з летальністю 13,58 %.
2. Встановлено деякі особливості перебігу герпесвірусних М/МЕ. Так, у хворих на ВГЛ-6 менінгоенцефаліт у 28,57 % виникали інтелектуально-мнестичні розлади та галюцинаторний синдром. У ЦСР хворих на ВПГ 1,2 МЕ та ЕБВ МЕ цитоз був нижчим порівняно з хворими на М відповідної етіології; у всіх групах герпесвірусних МЕ рівень білка був вищим за показники груп М та порівняння ($p < 0,05$). У частини пацієнтів з ентеровірусними менінгітами (38,46 %) у ЦСР визначається «нетипове» переважання кількості нейтрофілів над лімфоцитами.
3. Виявлено значні метаболічні зрушення в ЦСР хворих на бактеріальні та вірусні М/МЕ, що більш виражені при бактеріальних МЕ. В усіх групах бактеріальних М/МЕ вміст лактату був вищим за показники групи

порівняння, його рівень при МЕ вищий за показники груп М, та найвища концентрація – $8,58 \pm 0,69$ ммоль/л – визначалась у пацієнтів з летальним наслідком бактеріальних МЕ ($p < 0,05$). При герпесвірусних МЕ (ВПГ 1,2 типу, ЕБВ та ВГЛ- 6) рівень лактату також підвищувався ($2,49 \pm 0,19$ ммоль/л, $3,08 \pm 0,32$ ммоль/л та $4,07 \pm 0,46$ ммоль/л, відповідно, $p < 0,05$). Вміст ЛДГ у ЦСР хворих на М/МЕ знижувався, найнижчі рівні визначались в групі менінгококового МЕ ($16,73 \pm 1,38$ Од/л), з летальним наслідком ($17,93 \pm 1,49$ Од/л) та при ВГЛ-6 МЕ ($18,45 \pm 1,00$ Од/л) ($p < 0,05$). Рівень ХЕ був підвищений у хворих на менінгококовий, пневмококовий та ВГЛ-6 М ($226,54 \pm 12,49$ Од/л, $253,30 \pm 6,63$ Од/л, $182,08 \pm 16,66$ Од/л відповідно, $p < 0,05$). Водночас при розвитку МЕ тієї ж етіології вміст ХЕ суттєво знижувався ($171,16 \pm 11,13$ Од/л, $163,95 \pm 6,86$ Од/л та $122,40 \pm 4,25$ Од/л, відповідно, $p < 0,05$).

4. У всіх хворих на М/МЕ виникають порушення проникності ГЕБ у напрямку з крові до мозку, що супроводжується підвищенням у ЦСР концентрації альбуміну, тиреоїдних та гіпофізарно-надниркових гормонів. Найбільш виражені порушення відбуваються у хворих на МЕ. Найвищі рівні альбуміну виявлено у групах ММЕ та ПМЕ ($1010,12 \pm 106,77$ мкг/мл та $773,82 \pm 93,01$ мкг/мл, $p < 0,01$); АКТГ – при менінгококовому ($42,24 \pm 2,48$ пг/мл), пневмококовому ($28,87 \pm 1,77$ пг/мл), ВПГ 1,2 ($45,61 \pm 1,99$ пг/мл), ЕБВ ($54,62 \pm 3,61$ пг/мл), ВГЛ-6 ($47,47 \pm 1,36$ пг/мл) менінгоенцефалітах ($p < 0,001$). У всіх хворих на МЕ рівень альдостерону є вищим за показники груп М відповідної етіології ($p < 0,01$). Найвищий його вміст був при ПМЕ ($36,48 \pm 4,15$ пг/мл), ММЕ ($27,16 \pm 2,81$ пг/мл) та у хворих з летальним наслідком МЕ ($37,80 \pm 6,20$ пг/мл) ($p < 0,01$). Найвищі концентрації кортизолу визначались у групах МЕ та, особливо, у пацієнтів летальним наслідком бактеріальних МЕ ($147,26 \pm 16,15$ нм/л) ($p < 0,05$). В останніх також різко підвищувався вільний трийодтиронін ($19,49 \pm 0,49$ пмоль/л) та вільний тироксин ($66,64 \pm 2,76$ пмоль/л) ($p < 0,001$).

5. За вмістом нейроспецифічних маркерів у ЦСР встановлено, що ураження зрілих нейронів, астрогліальних та мієлінових клітин виникають у всіх хворих на М/МЕ. З'ясовано, що найвищі концентрації NSE мали пацієнти з герпесвірусними МЕ, зокрема, ВПГ 1,2 ($45,31 \pm 2,88$ мкг/л) ($p < 0,05$); білка S-100 – при ММЕ ($1389,41 \pm 105,73$ нг/л) та ПМЕ ($1431,53 \pm 112,56$ нг/л) та з летальним наслідком бактеріальних МЕ ($1817,00 \pm 162,56$ нг/л) ($p < 0,05$). В періоді ранньої реконвалесценції у хворих на герпесвірусні М/МЕ вміст білка S-100 підвищувався, порівняно з показниками при госпіталізації ($p < 0,05$). Маркер MBP у всіх хворих на МЕ перевищував норму ($2,13 \pm 0,15$ нг/мл), та показники пацієнтів з М відповідної етіології ($p < 0,01$). Найвищий рівень GFAP визначався у групі з летальним наслідком бактеріальних МЕ ($14,88 \pm 1,29$ нг/мл) ($p < 0,05$).
6. Визначено, що при МЕ герпесвірусної та бактеріальної етіології знижується концентрація BDNF ($p < 0,05$), це сприяє ураженню зрілих нейронів астроцитів та гліальних клітин, пригнічує нейропластичність. Що підтверджується зворотною кореляцією між рівнем BDNF і тривалістю неврологічних симптомів у хворих на герпесвірусні та бактеріальні МЕ ($r = -0,727$ та $r = -0,6502$ відповідно).
7. Ураження клітин головного мозку хворих на гострі бактеріальні та вірусні М/МЕ відбуваються за рахунок мультифакторного впливу. Окрім дії мікроорганізму, порушується функція ГЕБ, що підвищує концентрацію тиреоїдних та гіпофізарно-надниркових гормонів, виникає низка метаболічних розладів. Ураженню нейронів, астрогліальних та мієлінових клітин сприяє накопичення нейротоксичних молекул, таких як лактат, MBP та S-100, зниження експресії BDNF. Повної нормалізації визначених порушень у періоді ранньої реконвалесценції не відбувається.
8. Встановлено, що предикторами несприятливого наслідку М/МЕ є високі рівні в ЦСР хворих таких маркерів, як GFAP (> 12 нг/мл), лактату (> 7 ммоль/л) та кортизолу (> 120 нмоль/л).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ступеня гіпоксично-ішемічних порушень мозку та прогнозування несприятливого наслідку бактеріальних М/МЕ рекомендовано використовувати індексу гіпоксії (ІГ) тканин ЦНС за допомогою формули (ф. 1.):

$$ІГ = ЛДГ/Л, \quad (ф. 1),$$

де ІГ – індекс гіпоксії, ЛДГ – активність лактатдегідрогенази в ЦСР у Од/Л, Л – вміст лактату в ЦСР у ммоль/л.

У випадку, якщо ІГ пацієнта вищий за 7, ступінь гіпоксично-ішемічних порушень є середньо-тяжким та ризик несприятливого наслідку М/МЕ відсутній; у хворих, ІГ яких від 4 до 7 – ступінь гіпоксично-ішемічних порушень є тяжким та ризик несприятливого наслідку М/МЕ дорівнює 5 %; у випадку, якщо ІГ нижчий за 4 – ступінь гіпоксично-ішемічних порушень є вкрай тяжким, та ризик несприятливого наслідку М/МЕ є не меншим за 25% (патент України на винахід № 115117 від 11.09.2017).

2. Рекомендовано використовувати в практичній діяльності спосіб оцінки ураження клітин мозку у хворих на М/МЕ, що на підставі визначення NSE, білка S-100 та GFAP у ЦСР у хворих на 1-шу та 10-12-ту добу госпіталізації, дозволяє оцінити тяжкість уражень клітин мозку та ефективність лікування. Для цього запропоновано використовувати показник тяжкості (ПТ) ураження клітин ЦНС який розраховується за формулою (ф. 2):

$$ПТ = NSE \times S-100 \times GFAP \times MBP / 1000 \quad (ф. 2)$$

де ПТ – показник тяжкості ураження клітин ЦНС; NSE – вміст нейрон-специфічної енолази в ЦСР, мкг/л; S-100 – вміст білка S-100 в ЦСР, нг/л; GFAP – вміст гліального фібрилярного кислого протеїну у ЦСР, нг/мл; MBP – вміст основного білка мієліну в ЦСР, нг/мл. Якщо ПТ < 525, діагностують середню ступінь тяжкості уражень клітин головного мозку у хворих на М/МЕ, якщо ПТ > 525 діагностують тяжке ураження клітин головного мозку. Дослідження проводять в динаміці через 10-14 діб. У випадку, якщо через 10-

14 діб ПТ знижується в 1,4 рази та більше, лікування оцінюють як ефективне (патент України на винахід № 115637 від 27.11.2017; інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я України № 242-2017).

3. З метою прогнозування несприятливого наслідку М/МЕ слід визначати рівні GFAP, лактату та кортизолу в ЦСР пацієнтів. Вміст у ЦСР GFAP вище за 12 нг/мл, лактату – за 7 ммоль/л, кортизолу – за 120 нмоль/л є прогностичними критеріями несприятливого наслідку хвороби.
4. Для оцінювання ступеня тяжкості бактеріальних М/МЕ слід визначати вміст вільного тироксину в ЦСР і при його значенні < 48 пмоль/л діагностують середній ступінь тяжкості гострого бактеріального менінгіту, при значенні ≥ 48 пмоль/л – тяжкий ступінь тяжкості гострого бактеріального менінгіту (патент України на корисну модель № 123949 від 12.03.2018).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Parikh, V., Tucci, V., & Galwankar, S. (2012). Infections of the nervous system. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 2(2), 82–97. <http://doi.org/10.4103/2229-5151.97273>
2. Shears P. (2007). Poverty and infection in developing world: healthcare-related infections and infection control in the tropics. *J Hosp Infec*, 67:217–24. <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.08.016>
3. Beckham, J.D., & Tyler, K.L. (2012). Neuro-Intensive Care of Patients with Acute CNS Infections. *Neurotherapeutics*, 9(1), 124–138. <http://doi.org/10.1007/s13311-011-0086-5>
4. Brouwer, M.C., Tunkel, A.R., & van de Beek, D. (2010). Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), 467–492. <http://doi.org/10.1128/CMR.00070-09>
5. Hillary R. Mount, Sean D., Boyle D.O. (2017). Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *American Family Physician*, 96(5):314–322.
6. Giorgi Rossi, P., Mantovani, J., Ferroni, E., Forcina, A., Stanghellini, E., Curtale, F., & Borgia, P. (2009). Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy: the results of a integrated surveillance system. *BMC infectious diseases*, 9, 13. doi:10.1186/1471-2334-9-13
7. Oordt-Speets, A. M., Bolijn, R., van Hoorn, R. C., Bhavsar, A., & Kyaw, M. H. (2018). Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 13(6), e0198772. doi:10.1371/journal.pone.0198772
8. Sanaei Dashti, A., Alizadeh, S., Karimi, A., Khalifeh, M., & Shoja, S. A. (2017). Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum-C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: A cross-sectional study. *Medicine*, 96(35), e7637. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000007637>
9. Irani, D. N. (2008). Aseptic Meningitis and Viral Myelitis. *Neurologic Clinics*, 26(3), 635–viii. <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.003>

10. Logan, S. A. E., & MacMahon, E. (2008). Viral meningitis. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7634), 36–40. <http://doi.org/10.1136/bmj.39409.673657.AE>
11. Малый В.П., Винникова Н.В., Нартов П.В. (2010). Полимеразная цепная реакция в диагностике менингококкового менингита. *Международный медицинский журнал*. 1(16), С. 86-90. URI: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/30537>
12. Nudelman Y., Tunkel A.R. (2009). Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. *Drugs*. Vol. 69, (18) 2577–96. doi: 10.2165/11530590-000000000-00000.
13. Gerber J., Nau R. (2010). Mechanisms of injury in bacterial meningitis. *Curr. Opin. Neurol*. 23:312–318. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833950dd.
14. Lingani, C., Bergeron-Caron, C., Stuart, J. M., Fernandez, K., Djingarey, M. H., Ronveaux, O., Schnitzler, J. C., Perea, W. A. (2015). Meningococcal Meningitis Surveillance in the African Meningitis Belt, 2004-2013. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 61 Suppl 5(Suppl 5), S410-5.
15. Zhang, Y., Wei, D., Guo, X., Han, M., Yuan, L., & Kyaw, M. H. (2016). Burden of *Neisseria meningitidis* infections in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 6(2), 020409.
16. Turner, P., Suy, K., Tan, L. V., Sar, P., Miliya, T., Hong, N., Hang, V., Ny, N., Soeng, S., Day, N., van Doorn, H. R., ... Turner, C. (2017). The aetiologies of central nervous system infections in hospitalised Cambodian children. *BMC infectious diseases*, 17(1), 806. doi:10.1186/s12879-017-2915-6
17. Нартов П.В., Якущенко В. А., Винникова Н. В. (2016). Можливості діагностики менингококкового та пневмококкового менингіту у пробах цереброспінальної рідини та сироватки крові методом полімеразної ланцюгової реакції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Вип. 25:163-167.
18. Задирака Д. А., Рябоконт О. В. (2013). Клінічні особливості перебігу серозних і гнійних менингітів. *Запорожський медичний журнал*. 1:19-21

19. Свистильник Р.В., Пыпа Л.В., Свистильник Т.В. (2008). Современные взгляды на патогенез развития острых нейроинфекций. Украинский неврологический журнал, 2(7), 91–97.
20. Рябоконт Е.В., Задирака Д.А. (2014). Состояние компенсаторно–адаптационных механизмов у больных гнойными менингитами в динамике заболевания. Актуальная инфектология. 2(3):53–56.
21. Dorsett, M., & Liang, S. Y. (2016). Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 34(4), 917–942. <http://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.013>
22. Ai, J., Xie, Z., Liu, G., Chen, Z., Yang, Y., Li, Y., Shen, K. (2017). Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC Infectious Diseases*, 17, 494. <http://doi.org/10.1186/s12879-017-2572-9>
23. George, B. P., Schneider, E. B., & Venkatesan, A. (2014). Encephalitis Hospitalization Rates and Inpatient Mortality in the United States, 2000–2010. *PLoS ONE*, 9(9), e104169. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0104169>
24. Thigpen MC1, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL. (2011). Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med*. 364(21), 2016–25. doi: 10.1056/NEJMoa1005384.
25. van de Beek D, Cabellos C, Džupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. (2016). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 22(3), S37–S62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.
26. Džupová O1, Helcl M, Kračmarová R, Krbková L, Pařízková R, Rožnovský L. (2017). Guideline for the diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 23(2), 76–84.
27. Koedel U., Klein M., Pfister H.W. (2010). New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 23(3):217–223. doi: 10.1097/QCO.0b013e328337f49e.
28. Somand D., Meurer W. (2009). Central nervous system infections. *Emerg Med Clin North Am*. 27(1):89–100. doi: 10.1016/j.emc.2008.07.004.

29. Kupila L., Vuorinen T., Vainionpää R., Hukkanen V., Marttila R.J., Kotilainen P. (2006). Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*. 66(1):75–80
30. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ, Infectious Diseases Society of America (2008) The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 47(3):303-27. doi: 10.1086/589747.
31. McGill, F., Griffiths, M. J., Bonnett, L. J., Geretti, A. M., Michael, B. D., Beeching, N. J., McKee, D., Scarlett, P., Hart, I. J., Mutton, K. J., Jung, A., Adan, G., Gummery, A., Sulaiman, W., Ennis, K., Martin, A. P., Haycox, A., Miller, A., Solomon, T., UK Meningitis Study Investigators (2018). Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(9), 992-1003.
32. Hladky, S. B., & Barrand, M. A. (2016). Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids and barriers of the CNS*, 13(1), 19. doi:10.1186/s12987-016-0040-3
33. Saunders, N. R., Dziegielewska, K. M., Møllgård, K., & Habgood, M. D. (2015). Markers for blood-brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives?. *Frontiers in neuroscience*, 9, 385. doi:10.3389/fnins.2015.00385
34. Fanali G., di Masi A., Trezza V., Marino M., Fasano M., Ascenzi P. (2012). Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 33(3):209–90. doi: 10.1016/j.mam.2011.12.002.
35. Hladky, S. B., & Barrand, M. A. (2018). Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier. *Fluids and barriers of the CNS*, 15(1), 30. doi:10.1186/s12987-018-0113-6
36. Colombo G., Clerici M., Giustarini D., Rossi R., Milzani A., Dalle-Donne I. (2012). Redox albuminomics: oxidized albumin in human diseases. *Antioxid Redox Signal*. 17(15):15–27. doi.org/10.1089/ars.2012.4702

37. Taverna, M., Marie, A. L., Mira, J. P., & Guidet, B. (2013). Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Annals of intensive care*, 3(1), 4. doi:10.1186/2110-5820-3-4
38. Нартов П. В. (2015). Системний аналіз цитокінового обміну у хворих на гострі менінгіти бактеріальної та вірусної етіології. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 24(3):213-218.
39. Hosaka, H., Haruki, R., Yamada, K., Böttcher, C., & Komatsu, T. (2014). Hemoglobin-albumin cluster incorporating a Pt nanoparticle: artificial O₂ carrier with antioxidant activities. *PloS one*, 9(10), e110541. doi:10.1371/journal.pone.0110541
40. Ghasemi M, Fatemi A. (2014). Pathologic role of glial nitric oxide in adult and pediatric neuroinflammatory diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 45:168–82. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.06.002.
41. Hassel B., Iversen E.G., Fonnum F. (1994). Neurotoxicity of albumin in vivo. *Neurosci Lett*. 167(1-2):29–32. doi: 10.1016/0304–3940(94)91020–0.
42. Byun, K., Bayarsaikhan, E., Kim, D., Kim, C. Y., Mook-Jung, I., Paek, S. H., Kim, S. U., Yamamoto, T., Won, M. H., Song, B. J., Park, Y. M., ... Lee, B. (2012). Induction of neuronal death by microglial AGE-albumin: implications for Alzheimer's disease. *PloS one*, 7(5), e37917.
43. Wang, S., Peng, L., Gai, Z., Zhang, L., Jong, A., Cao, H., & Huang, S.–H. (2016). Pathogenic Triad in Bacterial Meningitis: Pathogen Invasion, NF–κB Activation, and Leukocyte Transmigration that Occur at the Blood–Brain Barrier. *Frontiers in Microbiology*, 7, 148. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00148>
44. Rees, C. L., White, C. M., & Ascoli, G. A. (2017). Neurochemical Markers in the Mammalian Brain: Structure, Roles in Synaptic Communication, and Pharmacological Relevance. *Current Medicinal Chemistry*, 24(28), 3077–3103. <http://doi.org/10.2174/0929867324666170414163506>
45. Rohlwink U. K., Figaji A. A. (2014). Biomarkers of Brain Injury in Cerebral Infections. *Clinical Chemistry*. 60(6):823-34. doi: 10.1373/clinchem.2013.212472. Epub 2013 Oct 29.

46. Yokobori S., Hosein K., Burks S., Sharma I., Gajavelli S., Bullock R. (2013). Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury—a systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 19(8):556–565. doi: 10.1111/cns.12127
47. Sarnat H. B. (2013). Clinical neuropathology practice guide 5-2013: markers of neuronal maturation. *Clinical neuropathology*, 32(5), 340-69.
48. Vora N.M., Holman R.C., Mehal J.M., Steiner C.A., Blanton J., Sejvar J. (2014). Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology*. 82(5):443-51. doi: 10.1212/WNL.000000000000086. Epub 2014 Jan 2.
49. Centers for Disease Control and Prevention. (2015). *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 13th ed Public Health Foundation, Washington, DC.
50. McIntyre, P.B., O'Brien, K.L., Greenwood, B., and van de Beek, D. (2012). Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 380(9854): 1703–1711. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61187-8.
51. Kim, S. A., Kim, D. W., Dong, B. Q., Kim, J. S., Anh, D. D., & Kilgore, P. E. (2012). An expanded age range for meningococcal meningitis: molecular diagnostic evidence from population-based surveillance in Asia. *BMC infectious diseases*, 12, 310. doi:10.1186/1471-2334-12-310
52. Swanson, P. A., & McGavern, D. B. (2015). Viral Diseases of the Central Nervous System. *Current Opinion in Virology*, 11, 44–54. <http://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.12.009>,
53. Tunkel AR, van de Beek D, Scheld MW. (2015). Acute meningitis, p 1097–1137. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. (ed), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed Elsevier Co., Philadelphia, PA.
54. Venkatesan, A., Tunkel, A. R., Bloch, K. C., Laming, A. S., Sejvar, J., Bitnun, A., Cherry, J. (2013). Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57(8), 1114–1128. <http://doi.org/10.1093/cid/cit458>

55. Granerod J., Ambrose H.E., Davies N.W., Clewley J.P., Walsh A.L., Morgan D., Cunningham R., et al. (2010). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. *Lancet Infect Dis.* 10(12):835-44.
56. Cooper, J., Kierans, C., Defres, S., Easton, A., Kneen, R., & Solomon, T. (2016). Diagnostic Pathways as Social and Participatory Practices: The Case of Herpes Simplex Encephalitis. *PloS one*, 11(3), e0151145. doi:10.1371/journal.pone.0151145
57. Bijlsma M.W., Brouwer M.C., Kasanmoentalib E.S., Kloek A.T., Lucas M.J., Tanck M.W., van der Ende A. van de Beek D. (2016). Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* Mar; 16(3):339-47. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00430-2. Epub 2015 Dec 1.
58. Bahr, N. C., & Boulware, D. R. (2014). Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomarkers in medicine*, 8(9), 1085-103.
59. Tunkel, A. R., Hasbun, R., Bhimraj, A., Byers, K., Kaplan, S. L., Scheld, W. M., Zunt, J. R. (2017). 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(6), e34–e65. <http://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
60. Glimåker M., Johansson B., Bell M., Ericsson M., Bläckberg J., Brink M., Lindquist L.; Sjölin J. (2013). Early lumbar puncture in adult bacterial meningitis--rationale for revised guidelines. *Scand J Infect Dis.* 45(9):657-63. doi: 10.3109/00365548.2013.799289. Epub 2013 Jul 1.
61. Mook-Kanamori B., van de Beek D., Wijdicks E.F. (2009). Herpes simplex encephalitis with normal initial cerebrospinal fluid examination. *J Am Geriatr Soc.* 57(8):1514-5. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02356.x.
62. Salazar, L., & Hasbun, R. (2017). Cranial Imaging Before Lumbar Puncture in Adults With Community-Acquired Meningitis: Clinical Utility and Adherence to the Infectious Diseases Society of America Guidelines. *Clinical Infectious Diseases: An*

Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 64(12), 1657–1662.

<http://doi.org/10.1093/cid/cix240>

63. Oliveira C.R., Morriss M.C., Mistrot J.G., Cantey J.B., Doern C.D., Sánchez P.J. (2014). Brain magnetic resonance imaging of infants with bacterial meningitis. *J Pediatr*. 165(1):134-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.02.061. Epub 2014 Apr 13.

64. Hazany S., Go J.L., Law M. (2014). Magnetic resonance imaging of infectious meningitis and ventriculitis in adults. *Top Magn Reson Imaging*. 23(5):315-25. doi: 10.1097/RMR.0000000000000034.

65. Stoeter D., Michael B., Solomon T., & Poole L. (2015). Managing acute central nervous system infections in the UK adult intensive care unit in the wake of UK encephalitis guidelines. *Journal of the Intensive Care Society*, 16(4), 330–338. <http://doi.org/10.1177/1751143715587927>

66. Timofeev I., Carpenter K. L., Nortje J., Al-Rawi P. G., O’Connell M. T., Czosnyka M., et al. (2011). Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain* 134(Pt 2), 484–494. [10.1093/brain/awq353](http://doi.org/10.1093/brain/awq353)

67. Diemel, G. A. (2012). Brain lactate metabolism: the discoveries and the controversies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7), 1107–1138. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.175>

68. Diemel, G. A., & Cruz, N. F. (2008). Ibrain activation: simple pictures of complex biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1147, 139–170. <http://doi.org/10.1196/annals.1427.011>

69. Quistorff B., Secher N.H., Van Lieshout J.J. (2008). Lactate fuels the human brain during exercise. *Faseb J.*, 22(10):3443-9. doi: 10.1096/fj.08-106104. Epub 2008 Jul 24.

70. Bergersen L. H. (2014). Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(2), 176-85.

71. Zielke, H. R., Zielke, C. L., & Baab, P. J. (2009). Direct measurement of oxidative metabolism in the living brain by microdialysis - Review. *Journal of Neurochemistry*, 109(Suppl 1), 24–29. <http://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05941.x>
72. Gordon, G. R. J., Choi, H. B., Ellis-Davies, G. C. R., & MacVicar, B. A. (2008). Brain metabolic state dictates the polarity of astrocyte control over the cerebrovasculature. *Nature*, 456(7223), 745–749. <http://doi.org/10.1038/nature07525>
73. Pires, F. R., Franco, A., Gilio, A. E., & Troster, E. J. (2017). Use of score and cerebrospinal fluid lactate dosage in differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis. Utilização de escore e dosagem de lactato no líquido para diagnóstico diferencial entre meningite bacteriana e meningite asséptica. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 35(4), 369-374.
74. Stefani, M. A., Modkovski, R., Hansel, G., Zimmer, E. R., Kopczynski, A., Muller, A. P., Strogulski, N. R., Rodolphi, M. S., Carteri, R. K., Schmidt, A. P., Oses, J. P., Smith, D. H., ... Portela, L. V. (2017). Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Annals of clinical and translational neurology*, 4(6), 392-402. doi:10.1002/acn3.416
75. Carpenter, K. L., Jalloh, I., & Hutchinson, P. J. (2015). Glycolysis and the significance of lactate in traumatic brain injury. *Frontiers in neuroscience*, 9, 112. doi:10.3389/fnins.2015.00112
76. Lazaridis C., Andrews C.M. (2014). Brain tissue oxygenation, lactate-pyruvate ratio, and cerebrovascular pressure reactivity monitoring in severe traumatic brain injury: Systematic review and viewpoint. *Neurocrit. Care*. 21(2):345-55. doi: 10.1007/s12028-014-0007-7.
77. Bogoslovsky, T., Gill, J., Jeromin, A., Davis, C., & Diaz-Arrastia, R. (2016). Fluid Biomarkers of Traumatic Brain Injury and Intended Context of Use. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 6(4), 37. doi:10.3390/diagnostics6040037
78. Thelin, E. P., Nelson, D. W., Ghatan, P. H., & Bellander, B. M. (2014). Microdialysis Monitoring of CSF Parameters in Severe Traumatic Brain Injury

Patients: A Novel Approach. *Frontiers in neurology*, 5, 159. doi:10.3389/fneur.2014.00159

79. Kinoshita K. (2016). Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. *Journal of intensive care*, 4, 29. doi:10.1186/s40560-016-0138-3

80. Kleine T.O., Zwerenz P., Zöfel P., Shiratori K. (2003). New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull.*, 61(3), 287-97.

81. Sakushima K., Hayashino Y., Kawaguchi T., Jackson J.L., Fukuhara S. (2011). Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis. *J Infect*, 62(4), 255–262.

82. Huy, N. T., Thao, N. T., Diep, D. T., Kikuchi, M., Zamora, J., & Hirayama, K. (2010). Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Critical Care*, 14(6), R240. <http://doi.org/10.1186/cc9395>

83. Mason, S., van Furth, A. M., Mienie, L. J., Engelke, U. F. H., Wevers, R. A., Solomons, R., & Reinecke, C. J. (2015). A hypothetical astrocyte–microglia lactate shuttle derived from a 1H NMR metabolomics analysis of cerebrospinal fluid from a cohort of South African children with tuberculous meningitis. *Metabolomics*, 11(4), 822–837. <http://doi.org/10.1007/s11306-014-0741-z>

84. Leen, W. G., Willemsen, M. A., Wevers, R. A., & Verbeek, M. M. (2012). Cerebrospinal Fluid Glucose and Lactate: Age-Specific Reference Values and Implications for Clinical Practice. *PLoS ONE*, 7(8), e42745. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0042745>

85. Mason, S., Reinecke, C. J., Kulik, W., van Cruchten, A., Solomons, R., & van Furth, A. M. T. (2016). Cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis exhibits only the L-enantiomer of lactic acid. *BMC Infectious Diseases*, 16, 251. <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1597-9>

86. Xiao, X., Zhang, Y., Zhang, L., Kang, P., & Ji, N. (2016). The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 16(1), 483. doi:10.1186/s12879-016-1818-2

87. Proia, P., Di Liegro, C. M., Schiera, G., Fricano, A., & Di Liegro, I. (2016). Lactate as a Metabolite and a Regulator in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1450. <http://doi.org/10.3390/ijms17091450>
88. Kepa L., Oczko-Grzesik B., Błedowski D. (2006). Evaluation of cerebrospinal fluid and plasma lactate dehydrogenase activity in patients with purulent, bacterial meningoencephalitis. *Przegl Epidemiol*, 60(2), 291-8
89. Dash, P. C., & Patro, D. (2014). Role of CSF CK, LDH, GGTP Enzyme Levels in Diagnostic and Prognostic Evaluation of Meningitis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 8(7), MC19-22.
90. Zervou, S., Whittington, H. J., Ostrowski, P. J., Cao, F., Tyler, J., Lake, H. A., Lygate, C. A. (2017). Increasing creatine kinase activity protects against hypoxia / reoxygenation injury but not against anthracycline toxicity in vitro. *PLoS ONE*, 12(8), e0182994. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0182994>
91. Sharma M., Nand N. (2006). Evaluation of enzymes in pyogenic and tuberculous meningitis. *J Assoc Physicians India*, 54, 118-21.
92. Bianco K., Otero S., Oliver A.B., Nahabedian D., Kristoff G. (2014). Resistance in cholinesterase activity after an acute and subchronic exposure to azinphos-methyl in the freshwater gastropod *Biomphalaria straminea*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 109:85-92. doi: 10.1016/j.ecoenv.2014.07.038. Epub 2014 Aug 28.
93. Ramachandran J., Sajith K. G., Priya S., Dutta A. K., Balasubramanian K. A. (2014). Serum cholinesterase is an excellent biomarker of liver cirrhosis. *Trop. Gastroenterol*. 35(1):15-20.
94. Lane R. M., Potkin S. G., Enz A. (2006). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. V. 9, № 1. P. 101–124
95. Jensen F. S., Vibi-Mogensen J. (1991). Cholinesterases. Structure, Function, Mechanism, Genetics and Cell Biology. Washington. D.C.: American Chemical Society, P. 336–337.
96. Zhang, Q.H., Li, A.M., He, S.L., Yao, X.D., Zhu, J., Zhang, Z.W., Yao, Y.M. (2015). Serum Total Cholinesterase Activity on Admission Is Associated with Disease

Severity and Outcome in Patients with Traumatic Brain Injury. PLoS ONE, 10(6), e0129082. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0129082>

97. Lenz D.E., Yeung D., Smith J.R. et al. (2007). Stoichiometric and catalytic scavengers as protection against nerve agent toxicity: A mini review. *Toxicology*, 233(1-3), 31–39.

98. Girard E., Bernard V., Minic J. et al. (2007). Butyrylcholinesterase and the control of synaptic responses in acetylcholinesterase knockout mice. *Life Sci*, 80(24–25), 2380–2385.

99. Valiyaveetil M., Alamneh Y.A., Miller S.A., Hammamieh R., Arun P., Wang Y., Wei Y., Oguntayo S., Long J.B., Nambiar M.P. (2013). Modulation of cholinergic pathways and inflammatory mediators in blast-induced traumatic brain injury. *Chem Biol Interact*. 203(1):371-5. doi: 10.1016/j.cbi.2012.10.022.

100. Ben Assayag, E., Shenhar-Tsarfaty, S., Ofek, K., Soreq, L., Bova, I., Shopin, L., Soreq, H. (2010). Serum Cholinesterase Activities Distinguish between Stroke Patients and Controls and Predict 12-Month Mortality. *Molecular Medicine*, 16(7-8), 278–286. <http://doi.org/10.2119/molmed.2010.00015>

101. da Silva C.B., Wolkmer P., Da Silva A.S., Paim F.C., Tonin A.A., Castro V.S., Felin D.V., Schmatz R., Gonçalves J.F., Badke M.R., Morsch V.M., Mazzanti C.M., Lopes S.T. (2012). Cholinesterases as markers of the inflammatory process in rats infected with *Leptospira interrogans* serovar *Icterohaemorrhagiae*. *Journal of Medical Microbiology* 61: 278-284, doi: 10.1099/jmm.0.035501-0

102. Johansson P., Almqvist E.G, Johansson J.-O., Mattsson N., Andreasson U., Hansson A., Wallin O., Blennow K., Zetterberg H., Svensson J. (2013). Cerebrospinal Fluid (CSF) 25-Hydroxyvitamin D Concentration and CSF Acetylcholinesterase Activity Are Reduced in Patients with Alzheimer's Disease. PLoS ONE, 8 (11), e81989. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0081989>

103. Muniyan, S., Chaturvedi, N. K., Dwyer, J. G., LaGrange, C. A., Chaney, W. G., & Lin, M.-F. (2013). Human Prostatic Acid Phosphatase: Structure, Function and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(5), 10438–10464. <http://doi.org/10.3390/ijms140510438>

104. Kong, H. Y., & Byun, J. (2013). Emerging Roles of Human Prostatic Acid Phosphatase. *Biomolecules & Therapeutics*, 21(1), 10–20. <http://doi.org/10.4062/biomolther.2012.095>
105. Hornbeck, P. V., Kornhauser, J. M., Tkachev, S., Zhang, B., Skrzypek, E., Murray, B., Latham, V., Sullivan, M. (2011). PhosphoSitePlus: a comprehensive resource for investigating the structure and function of experimentally determined post-translational modifications in man and mouse. *Nucleic acids research*, 40(Database issue), D261-70. doi: 10.1093/nar/gkr1122
106. Cutando, A., López-Valverde, A., Gómez-de-Diego, R., Arias-Santiago, S., & de Vicente-Jiménez, J. (2013). Effect of gingival application of melatonin on alkaline and acid phosphatase, osteopontin and osteocalcin in patients with diabetes and periodontal disease. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 18(4), e657–e663. <http://doi.org/10.4317/medoral.18832>
107. Dai, Y. N., Huang, H. J., Song, W. Y., Tong, Y. X., Yang, D. H., Wang, M. S., Huang, Y. C., Chen, M. J., Zhang, J. J., Ren, Z. Z., Zheng, W., ... Pan, H. Y. (2017). Identification of potential metabolic biomarkers of cerebrospinal fluids that differentiate tuberculous meningitis from other types of meningitis by a metabolomics study. *Oncotarget*, 8(59), 100095-100112. doi:10.18632/oncotarget.21942
108. Bodilsen, J., Dalager-Pedersen, M., Schonheyder, H.C., and Nielsen, H. (2014). Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish retrospective population-based cohort study. *Scand J Infect Dis*. 46: 418–425
109. Savva, A., Brouwer, M. C., Roger, T., Valls Serón, M., Le Roy, D., Ferwerda, B., van der Ende, A., Bochud, P. Y., van de Beek, D., ... Calandra, T. (2016). Functional polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor as predictors of morbidity and mortality of pneumococcal meningitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(13), 3597-602.
110. Engelen-Lee, J. Y., Brouwer, M. C., Aronica, E., & van de Beek, D. (2016). Pneumococcal meningitis: clinical-pathological correlations (MeninGene-Path). *Acta neuropathologica communications*, 4, 26. doi:10.1186/s40478-016-0297-4

111. Manzo, L. M., Ousmane, S., Ibrahim, D. D., Zaneidou, M., Testa, J., & Maïnassara, H. B. (2018). Bacterial meningitis in Niger: an analysis of national surveillance data, 2003-2015. *The Pan African medical journal*, 30, 235. doi:10.11604/pamj.2018.30.235.15937
112. Jayaraman, Y., Veeraraghavan, B., Chethrapilly Purushothaman, G. K., Sukumar, B., Kangusamy, B., Nair Kapoor, A., Gupta, N., Mehendale, S. M., Hospital Based Sentinel Surveillance of Bacterial Meningitis (HBSSBM) Network Team (2018). Burden of bacterial meningitis in India: Preliminary data from a hospital based sentinel surveillance network. *PloS one*, 13(5), e0197198. doi:10.1371/journal.pone.0197198
113. Ronaldson, P. T., & Davis, T. P. (2012). Blood-brain barrier integrity and glial support: mechanisms that can be targeted for novel therapeutic approaches in stroke. *Current pharmaceutical design*, 18(25), 3624-44.
114. Helms, H. C., Abbott, N. J., Burek, M., Cecchelli, R., Couraud, P. O., Deli, M. A., Förster, C., Galla, H. J., Romero, I. A., Shusta, E. V., Stebbins, M. J., Vandenhoute, E., Weksler, B., ... Brodin, B. (2016). In vitro models of the blood-brain barrier: An overview of commonly used brain endothelial cell culture models and guidelines for their use. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(5), 862-90.
115. Saunders N.R., Ek C.J., Habgood M.D., Dziegielewska K.M. (2008). Barriers in the brain: a renaissance? *Trends Neurosci.* 31(6), 279-86. doi: 10.1016/j.tins.2008.03.003.
116. Keep, R. F., Zhou, N., Xiang, J., Andjelkovic, A. V., Hua, Y., & Xi, G. (2014). Vascular disruption and blood–brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage. *Fluids and Barriers of the CNS*, 11, 18. <http://doi.org/10.1186/2045-8118-11-18>
117. Haar H.J., Burgmans S., Hofman P.A., Verhey F.R., Jansen J.F., Backes W.H. (2015). Blood-brain barrier impairment in dementia: current and future in vivo assessments. *Neurosci Biobehav Rev.* 49, 71-81.

118. Provias, J., & Jeynes, B. (2014). The Role of the Blood-Brain Barrier in the Pathogenesis of Senile Plaques in Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, 191863. <http://doi.org/10.1155/2014/191863>
119. Lengfeld, J., Cutforth, T., & Agalliu, D. (2014). The role of angiogenesis in the pathology of multiple sclerosis. *Vascular Cell*, 6, 23. <http://doi.org/10.1186/s13221-014-0023-6>
120. Kamphuis W. W., Derada Troletti C., Reijerkerk A., Romero I. A., de Vries H. E. (2015). The blood-brain barrier in multiple sclerosis: microRNAs as key regulators. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 14(2):157-67.
121. Schoknecht K., David Y., Heinemann U. (2015). The blood-brain barrier-gatekeeper to neuronal homeostasis: clinical implications in the setting of stroke. *Semin Cell Dev Biol*. 38:35-42. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.10.004. Epub 2014 Nov 7.
122. Cui, X., Chopp, M., Zacharek, A., Karasinska, J. M., Cui, Y., Ning, R., Chen, J. (2015). Deficiency of Brain ABCA1 Exacerbates Blood Brain Barrier and White Matter Damage after Stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 46(3), 827–834. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007145>
123. Liu, L., & Liu, X.-D. (2014). Alterations in function and expression of ABC transporters at blood-brain barrier under diabetes and the clinical significances. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 273. <http://doi.org/10.3389/fphar.2014.00273>
124. Prasad, S., Sajja, R. K., Naik, P., & Cucullo, L. (2014). Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *Journal of Pharmacovigilance*, 2(2), 125–. <http://doi.org/10.4172/2329-6887.1000125>
125. Figley, S. A., Khosravi, R., Legasto, J. M., Tseng, Y.-F., & Fehlings, M. G. (2014). Characterization of Vascular Disruption and Blood–Spinal Cord Barrier Permeability following Traumatic Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*, 31(6), 541–552. <http://doi.org/10.1089/neu.2013.3034>
126. Doran, K. S., Fulde, M., Gratz, N., Kim, B. J., Nau, R., Prasadarao, N., ... Valentin-Weigand, P. (2016). Host–pathogen interactions in bacterial meningitis. *Acta Neuropathologica*, 131, 185–209. <http://doi.org/10.1007/s00401-015-1531-z>

127. Koedel, U., Frankenberg, T., Kirschnek, S., Obermaier, B., Häcker, H., Paul, R., & Häcker, G. (2009). Apoptosis Is Essential for Neutrophil Functional Shutdown and Determines Tissue Damage in Experimental Pneumococcal Meningitis. *PLoS Pathogens*, 5(5), e1000461. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000461>
128. Prager, O., Friedman, A., & Nebenzahl, Y. M. (2017). Role of neural barriers in the pathogenesis and outcome of *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(3), 799-809.
129. Barichello T., Collodel A., Generoso J. S., Simões L. R., Moreira A. P., Ceretta R. A., Petronilho F., Quevedo J. J. (2015). Targets for adjunctive therapy in pneumococcal meningitis. *Neuroimmunol.* 278:262-70. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.015. Epub 2014 Nov 20.
130. Lima F. R., Gervais A., Colin C., Izembart M., Neto V. M., Mallat M. (2001). Regulation of microglial development: A novel role for thyroid hormone. *J Neurosci* 21:2028-2038.
131. Bianco A. C., Salvatore D., Gereben B., Berry M. J., Larsen P. R. (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 23:38-89.
132. Darras V. M., Van Herck S. L. (2012). Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans. 215(2):189-206. doi: 10.1530/JOE-12-0204. Epub 2012 Jul 23.
133. Leach, P. T., & Gould, T. J. (2015). Thyroid hormone signaling: Contribution to neural function, cognition, and relationship to nicotine. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 57, 252-63.
134. Berbel, P., Navarro, D., & Román, G. C. (2014). An evo-devo approach to thyroid hormones in cerebral and cerebellar cortical development: etiological implications for autism. *Frontiers in endocrinology*, 5, 146. doi:10.3389/fendo.2014.00146
135. Lucia, F. S., Pacheco-Torres, J., González-Granero, S., Canals, S., Obregón, M. J., García-Verdugo, J. M., & Berbel, P. (2018). Transient Hypothyroidism During Lactation Arrests Myelination in the Anterior Commissure of Rats. *A Magnetic*

- Resonance Image and Electron Microscope Study. *Frontiers in neuroanatomy*, 12, 31. doi:10.3389/fnana.2018.00031
136. Jiao, F., Zhang, X., Bai, T., Lin, J., Cui, W., & Liu, B. (2011). Clinical evaluation of the function of hypothalamo-pituitary-thyroid axis in children with central nervous system infections. *Italian Journal of Pediatrics*, 37, 11. <http://doi.org/10.1186/1824-7288-37-11>
137. De Groot L. J. (2006). Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin.* 22(1):57-86, vi. doi: 10.1016/j.ccc.2005.10.001
138. Adler S. M., Wartofsky L. (2007). The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 36(3):657-72, vi. doi: 10.1016/j.ecl.2007.04.007
139. Peter Laurberg. (2009). Thyroid function: Thyroid hormones, iodine and the brain-an important concern *Nature Reviews Endocrinology.* 5(9):475-6. doi:10.1038/nrendo.2009.155.
140. Diaz A., Lipman Diaz E.G. (2014). Hypothyroidism. *Pediatr Rev.* 35(8):336-47; quiz 348-9. doi: 10.1542/pir.35-8-336.
141. Menon K. C., Skeaff S. A., Thomson C. D., Gray A. R., Ferguson E. L., Zodpey S., Saraf A., Das P. K., Pandav C. S. (2011). The effect of maternal iodine status on infant outcomes in an iodine-deficient Indian population. *Thyroid.* 21(12):1373-80. doi:10.1089/thy.2011.0130. Epub 2011 Oct 26.
142. Giavoli, C., Tagliabue, C., Profka, E., Senatore, L., Bergamaschi, S., Rodari, G., Esposito, S. (2014). Evaluation of pituitary function after infectious meningitis in childhood. *BMC Endocrine Disorders*, 14, 80. <http://doi.org/10.1186/1472-6823-14-80>
143. Kihara, M., de Haan, M., Were, E. O., Garrashi, H. H., Neville, B. G., & Newton, C. R. (2012). Cognitive deficits following exposure to pneumococcal meningitis: an event-related potential study. *BMC Infectious Diseases*, 12, 79. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-12-79>

144. Campbell I. (2011). Adrenocortical hormones. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*;12(10):461–464. doi: 10.1016/j.mpaic.2011.07.004.
145. Tuckermann J. P., Kleiman A., McPherson K. G., Reichardt H. M. (2005). Molecular mechanisms of glucocorticoids in the control of inflammation and lymphocyte apoptosis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 42(1):71–104. doi: 10.1080/10408360590888983.
146. Walker B. R. (2006). Cortisol--cause and cure for metabolic syndrome? *Diabet Med*. Dec; 23(12):1281-8.
147. Terry F. Davies (2015). *A Case-Based Guide to Clinical Endocrinology*, 2th. New York, NY, USA. 453. doi: 10.1007/978-1-4939-2059-4
148. Mehta, A., Mahale, R. R., Sudhir, U., Javali, M., & Srinivasa, R. (2015). Utility of cerebrospinal fluid cortisol level in acute bacterial meningitis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 18(2), 210–214. <http://doi.org/10.4103/0972-2327.150626>
149. Uhr M., Holsboer F., Muller M. B. (2002). Penetration of endogenous steroidhormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced in mice deficient for bothmdr1a and mdr1b P-glycoproteins. *J Neuroendocrinol*. 14(9):753-9.
150. Holub, M., Beran, O., Džupová, O., Hnyková, J., Lacinová, Z., Příhodová, J., Helcl, M. (2007). Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis. *Critical Care*, 11(2), R41. <http://doi.org/10.1186/cc5729>
151. Seckl J. R. (2004). 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: Changing glucocorticoid action. *Curr Opin Pharmacol*. 4(6):597-602. doi: 10.1016/j.coph.2004.09.001
152. Ho J. T., Al-Musalhi H., Chapman M. J., Quach T., Thomas P. D., Bagley C. J., et al. (2006). Septic shock and sepsis: A comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(1):105-14. Epub 2005 Nov 1. doi: 10.1210/jc.2005-0265
153. Holub M., Beran O., Lacinova Z., Cinek O., Chalupa P. (2006). Interferon- γ and cortisol levels in cerebrospinal fluid and its relationship to the etiology of aseptic meningoencephalitis. *Prague Med Rep*. 107(3):343-53.

154. Beran O, Dzupova O, Holub M. (2011). Cortisol kinetics in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis. *J Clin Neurosci.* 18(7):1001-2. doi: 10.1016/j.jocn.2010.12.020. Epub 2011 May 11.
155. Dhahir Al-Mendalawi M. (2015). Utility of cerebrospinal fluid cortisol level in acute bacterial meningitis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 18(4), 491-2.
156. Singhi S. C., Bansal A. (2006). Serum cortisol levels in children with acute bacterial and aseptic meningitis. *Pediatr Crit Care Med.* 7(1):74-8.
157. Gomez-Sanchez, E. P., Gomez-Sanchez, C. M., Plonczynski, M., & Gomez-Sanchez, C. E. (2009). Aldosterone synthesis in the brain contributes to Dahl salt-sensitive rat hypertension. *Experimental physiology*, 95(1), 120-30. doi: 10.1113/expphysiol.2009.048900
158. Oki, K., Gomez-Sanchez, E. P., & Gomez-Sanchez, C. E. (2012). Role of mineralocorticoid action in the brain in salt-sensitive hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 39(1), 90-5. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05538.x
159. Muñoz-Durango, N., Vecchiola, A., Gonzalez-Gomez, L. M., Simon, F., Riedel, C. A., Fardella, C. E., & Kalergis, A. M. (2015). Modulation of Immunity and Inflammation by the Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone. *BioMed Research International*, 2015, 652738. <http://doi.org/10.1155/2015/652738>
160. Muñoz-Durango N., Barake M. F., Letelier N. A., Campino C., Fardella C. E., Kalergis A. M. (2013). Immune system alterations by aldosterone during hypertension: from clinical observations to genomic and non-genomic mechanisms leading to vascular damage. *Curr Mol Med.* 13(6):1035-46.
161. Parker R. B., Yates C. R., Laizure S. C., Weber K. T. (2006). P-glycoprotein modulates aldosterone plasma disposition and tissue uptake. *J Cardiovasc Pharmacol.* 47(1):55-9.
162. Yu, Y., Wei, S. G., Zhang, Z. H., Gomez-Sanchez, E., Weiss, R. M., & Felder, R. B. (2008). Does aldosterone upregulate the brain renin-angiotensin system in rats with heart failure?. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 51(3), 727-33.

163. Geerling, J. C., & Loewy, A. D. (2009). Aldosterone in the brain. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 297(3), F559–F576. <http://doi.org/10.1152/ajprenal.90399.2008>
164. Vinther-Jensen, T., Börnsen, L., Budtz-Jørgensen, E., Ammitzbøll, C., Larsen, I. U., Hjermind, L. E., Nielsen, J. E. (2016). Selected CSF biomarkers indicate no evidence of early neuroinflammation in Huntington disease. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 3(6), e287. <http://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000287>
165. Takano R., Misu T., Takahashi T., Sato S, Fujihara K., Itoyama Y., et al. (2010). Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 75(3):208-16. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e2414b.
166. Blinov D. V. (2014). Levels of glial fibrillary acidic protein in serum after cerebral ischemia in the neonatal period. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 8(1):6-11.
167. Papa L., Robertson C. S., Wang K. K., Brophy G. M., Hannay H. J., Heaton S., et al. (2015). Biomarkers improve clinical outcome predictors of mortality following non-penetrating severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 22(1):52-64. doi: 10.1007/s12028-014-0028-2.
168. Brunkhorst R., Pfeilschifter W., Foerch C., et al. (2010). Astroglial Proteins as Diagnostic Markers of Acute Intracerebral Hemorrhage-Pathophysiological Background and Clinical Findings. *Translational Stroke Research*. 1(4):246-51. doi: 10.1007/s12975-010-0040-6. Epub 2010 Aug 28.
169. Mayer, C. A., Brunkhorst, R., Niessner, M., Pfeilschifter, W., Steinmetz, H., & Foerch, C. (2013). Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with neurological diseases. *PloS one*, 8(4), e62101. doi:10.1371/journal.pone.0062101
170. Dhandapani M. K., Mahesh V. B., Brann D. W., et al. (2003). Astrocytes and brain function. Implications for reproduction. *Experimental Biology and Medicine*. 228(3):253-60.
171. Ying G. Y., Jing C. H., Li J. R., Wu C., Yan F., Chen J. Y., Wang L., Dixon B. J., Chen G. (2016). Neuroprotective Effects of Valproic Acid on Blood-Brain Barrier

Disruption and Apoptosis-Related Early Brain Injury in Rats Subjected to Subarachnoid Hemorrhage Are Modulated by Heat Shock Protein 70/Matrix Metalloproteinases and Heat Shock Protein 70/AKT Pathways. *Neurosurgery*. 79(2):286-95. doi:10.1227/NEU.0000000000001264.

172. Gormley S., Rouine J., Mcintosh A., Kerskens C., et al. (2016). Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactivity correlates with cortical perfusion parameters determined by bolus tracking arterial spin labelling (bt-asl) magnetic resonance (MR) imaging in the wistar kyoto rat. *Physiology & Behavior*. 160:66-79. doi:10.1016/j.physbeh.2016.04.007. Epub 2016 Apr 9.

173. Rahati M., Nozari M., Eslami H., Shabani M., Basiri M., et al. (2016). Effects of enriched environment on alterations in the prefrontal cortex GFAP- and S100B-immunopositive astrocytes and behavioral deficits in MK-801-treated rats. *Neuroscience*. 326:105-116. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.03.065. Epub 2016 Apr 5.

174. Ren C., Kobeissy F., Alawieh A., Li N., Li N., Zibara K., et al. (2016). Assessment of Serum UCH-L1 and GFAP in acute stroke patients. *Scientific Reports*. 14;6:24588

175. Schiff L., Hadker N., Weiser S., Rausch C. A. (2012). literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury. *Molecular Diagnosis and Therapy*. 16(2):79–92. doi: 10.2165/11631360-000000000-00000

176. Pelinka L.E., Kroepfl A., Schmidhammer R., Krenn M., Buchinger W., Redl H., Raabe A. (2004). Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J. Trauma*. 57:1006–1212. doi: 10.1097/01.TA.0000108998.48026.C3.

177. Raheja A., Sinha S., Samson N., Bhoi S., Subramanian A., Sharma P., Sharma B.S. (2016). Serum biomarkers as predictors of long-term outcome in severe traumatic brain injury: Analysis from a randomized placebo-controlled Phase II clinical trial. *J. Neurosurg*, 125:631–641. doi: 10.3171/2015.6.JNS15674

178. Kant Upadhyay R. (2013). Biomarkers in Japanese encephalitis: a review. *BioMed research international*, 5:912-90.
179. Kuhle J., Petzold A. (2011). What makes a prognostic biomarker in CNS diseases: strategies for targeted biomarker discovery? Part 1: acute and monophasic diseases. *Expert Opin Med Diagn*;5:333–46.
180. Lamers K.J., Vos P., Verbeek M.M., Rosmalen F., van Geel W.J., van Engelen B.G. (2003). Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. *Brain Res Bull*, 61:261–4.
181. Lima J.E., Takayanagui O.M., Garcia L.V., Leite J.P. (2004). Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res*, 37:19–26.
182. Cata J. P., Abdelmalak B., Farag E. (2011). Neurological biomarkers in the perioperative period. *British Journal of Anaesthesia*, 107(6):844–858. doi: 10.1093/bja/aer338
183. Wang, K. K., Yang, Z., Zhu, T., Shi, Y., Rubenstein, R., Tyndall, J. A., & Manley, G. T. (2018). An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert review of molecular diagnostics*, 18(2), 165-180.
184. Bielekova, B., & Pranzatelli, M. R. (2017). Promise, Progress, and Pitfalls in the Search for Central Nervous System Biomarkers in Neuroimmunological Diseases: A Role for Cerebrospinal Fluid Immunophenotyping. *Seminars in pediatric neurology*, 24(3), 229-239.
185. Rahimian, P., & He, J. J. (2016). HIV/neuroAIDS biomarkers. *Progress in neurobiology*, 157, 117-132.
186. Beers S.R., Berger R.P., Adelson P.D. (2007). Neurocognitive outcome and serum biomarkers in inflicted versus non-inflicted traumatic brain injury in young children. *J. Neurotrauma*. 24:97–105. doi: 10.1089/neu.2006.0055.
187. Olivecrona Z., Bobinski L., Koskinen L.O. (2015). Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers. *Brain Inj*. 29:446–454. doi: 10.3109/02699052.2014.989403.

188. Rodríguez-Rodríguez A., Egea-Guerrero J.J., Gordillo-Escobar E., Enamorado-Enamorado J., Hernández-García C., Ruiz de Azúa-López Z., Vilches-Arenas Á., Guerrero J.M., Murillo-Cabezas F. (2016). S100B and Neuron-Specific Enolase as mortality predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurol. Res*, 38:130–137. doi: 10.1080/01616412.2016.1144410.
189. Kulbe, J. R., & Geddes, J. W. (2015). Current status of fluid biomarkers in mild traumatic brain injury. *Experimental neurology*, 275 Pt 3(0 3), 334-352.
190. Žurek J., Fedora M. (2012). The usefulness of S-100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir.* 154:93–103. doi: 10.1007/s00701- 011-1175- 2.
191. Gempp E., Louge P., de Maistre S., Emile L., Blatteau J.-E. (2014). Neuron-specific enolase and S100B protein levels in recreational scuba divers with neurological decompression sickness. *Diving and Hyperbaric Medicine*. 2014;44(1):26–29.
192. Kulbe, J. R., & Geddes, J. W. (2015). Current status of fluid biomarkers in mild traumatic brain injury. *Experimental neurology*, 275 Pt 3(0 3), 334-352.
193. Adrian, H., Mårten, K., Salla, N., & Lasse, V. (2016). Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Temporal Changes in Body Fluids. *eNeuro*, 3(6), ENEURO.0294-16.2016. doi:10.1523/ENEURO.0294-16.2016
194. Mendes Arent, A., de Souza, L. F., Walz, R., & Dafre, A. L. (2014). Perspectives on molecular biomarkers of oxidative stress and antioxidant strategies in traumatic brain injury. *BioMed research international*, 2014, 723060.
195. Brenner M. (2014). Role of GFAP in CNS injuries. *Neuroscience letters*, 565, 7–13. doi:10.1016/j.neulet.2014.01.055
196. Yao, Y., Chen, Z. L., Norris, E. H., & Strickland, S. (2014). Astrocytic laminin regulates pericyte differentiation and maintains blood brain barrier integrity. *Nature communications*, 5, 3413. doi:10.1038/ncomms4413
197. Blinov D.V. (2014). GFAP level in the serum after cerebral ischemia in the perinatal period. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. (1): 6-11

198. Sharma, R., Rosenberg, A., Bennett, E. R., Laskowitz, D. T., & Acheson, S. K. (2017). A blood-based biomarker panel to risk-stratify mild traumatic brain injury. *PloS one*, 12(3), e0173798. doi:10.1371/journal.pone.0173798
199. Goyal, A., Failla, M. D., Niyonkuru, C., Amin, K., Fabio, A., Berger, R. P., & Wagner, A. K. (2013). S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 30(11), 946-57.
200. Yang, Z., & Wang, K. K. (2015). Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends in neurosciences*, 38(6), 364-74.
201. Dhandapani M.K., Mahesh V.B., Brann D.W., et al. (2003). Astrocytes and brain function. Implications for reproduction. *Experimental Biology and Medicine*. 228:253- 260
202. Gules I., Satoh M., Nanda A., Zhang J.H., et al. (2003). Apoptosis, blood-brain barrier, and subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 86:483-487
203. Berkseth, K. E., Guyenet, S. J., Melhorn, S. J., Lee, D., Thaler, J. P., Schur, E. A., & Schwartz, M. W. (2014). Hypothalamic gliosis associated with high-fat diet feeding is reversible in mice: a combined immunohistochemical and magnetic resonance imaging study. *Endocrinology*, 155(8), 2858-67.
204. Ferrer I. (2017). Diversity of astroglial responses across human neurodegenerative disorders and brain aging. *Brain Pathol*. 27(5):645-674. doi: 10.1111/bpa.12538.
205. Jickling, G. C., & Sharp, F. R. (2015). Biomarker panels in ischemic stroke. *Stroke*, 46(3), 915-20.
206. Tsitsopoulos, P. P., Abu Hamdeh, S., & Marklund, N. (2017). Current Opportunities for Clinical Monitoring of Axonal Pathology in Traumatic Brain Injury. *Frontiers in neurology*, 8, 599. doi:10.3389/fneur.2017.00599
207. Hasan, N., McColgan, P., Bentley, P., Edwards, R. J., & Sharma, P. (2012). Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 74(2), 230-40.

208. Wang, K. K., Yang, Z., Yue, J. K., Zhang, Z., Winkler, E. A., Puccio, A. M., Diaz-Arrastia, R., Lingsma, H. F., Yuh, E. L., Mukherjee, P., Valadka, A. B., Gordon, W. A., Okonkwo, D. O., Manley, G. T., Cooper, S. R., Dams-O'Connor, K., Hricik, A. J., Inoue, T., Maas, A. I., Menon, D. K., Schnyer, D. M., Sinha, T. K., ... Vassar, M. J. (2016). Plasma Anti-Glial Fibrillary Acidic Protein Autoantibody Levels during the Acute and Chronic Phases of Traumatic Brain Injury: A Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury Pilot Study. *Journal of neurotrauma*, 33(13), 1270-7.
209. Robinson, S., Winer, J. L., Berkner, J., Chan, L. A., Denson, J. L., Maxwell, J. R., Yang, Y., Sillerud, L. O., Tasker, R. C., Meehan, W. P., Mannix, R., ... Jantzie, L. L. (2016). Imaging and serum biomarkers reflecting the functional efficacy of extended erythropoietin treatment in rats following infantile traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 17(6), 739-55.
210. Sun Y., Qin Q., Shang Y.-J., et al. (2013). The accuracy of glial fibrillary acidic protein in acute stroke differential diagnosis: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 73(8):601–606. doi: 10.3109/00365513.2013.830326.
211. Mondello S., Papa L., Buki A., Bullock M.R., Czeiter E., Tortella F.C., Wang K.K., Hayes R.L. (2011). Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: A case control study. *Crit. Care*. 15:R156. doi: 10.1186/cc10286.
212. Marenholz I., Heizmann C. W., Fritz G. (2004). S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 322(4):1111–1122. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.07.096
213. Heizmann C. W. (2004). S100B protein in clinical diagnostics: assay specificity. *Clinical Chemistry*. 50(1):249–251. doi: 10.1373/clinchem.2003.027367.
214. Anczykowski, G., Kaczmarek, J., Jankowski, R., & Guzniczak, P. (2011). The Reference Level of Serum S-100B Protein for Poor Prognosis in Patients with Intracranial Extracerebral Hematoma. *EJIFCC*, 22(3), 66-78.

215. Raabe A., Kopetsch O., Woszczyk A., et al. (2003). Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 21(3-4):159–169.
216. Hamed S.A., Hamed E.A., Zakary M.M. (2009). Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurol.* 9:51.
217. Le, W., Dong, J., Li, S., & Korczyn, A. D. (2017). Can Biomarkers Help the Early Diagnosis of Parkinson's Disease?. *Neuroscience bulletin*, 33(5), 535-542.
218. Ingebrigtsen T., Romner B. (2003). Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 21(3-4):171–176.
219. Kleindienst A., Bullock M. R. (2006). A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 23(8):1185–1200. doi: 10.1089/neu.2006.23.1185.
220. Pelinka L. E. (2005). Serum markers of severe traumatic brain injury: are they useful? *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 8(3):190–193.
221. Stålnacke B.-M., Tegner Y., Sojka P. (2003). Playing ice hockey and basketball increases serum levels of S-100B in elite players: a pilot study. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 13(5):292–302. doi: 10.1097/00042752-200309000-00004.
222. Donato R., Riuzzi F., Sorci G. (2013). Causes of elevated serum levels of S100B protein in athletes. *European Journal of Applied Physiology*. 113(3):819–820. doi: 10.1007/s00421-012-2566-7.
223. Salama I., Malone P. S., Mihaimed F., Jones J. L. (2008). A review of the S100 proteins in cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 34(4):357–364. doi: 10.1016/j.ejso.2007.04.009.
224. Piazza O., Russo E., Cotena S., Esposito G., Tufano R. (2007). Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. *British Journal of Anaesthesia*. 99(4):518–521. doi: 10.1093/bja/aem201.
225. Mrozek, S., Dumurgier, J., Citerio, G., Mebazaa, A., & Geeraerts, T. (2014). Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits. *Critical care (London, England)*, 18(2), 220. doi:10.1186/cc13841

226. Raabe A, Seifert V. (2000). Protein S-100B as a serum marker of brain damage in severe head injury: preliminary results. *Neurosurg Rev.* 23:136–8. [CrossRefPubMed](#)
227. Frati, A., Cerretani, D., Fiaschi, A. I., Frati, P., Gatto, V., La Russa, R., Pesce, A., Pinchi, E., Santurro, A., Frascchetti, F., ... Fineschi, V. (2017). Diffuse Axonal Injury and Oxidative Stress: A Comprehensive Review. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2600. doi:10.3390/ijms18122600
228. Steiner J, Bernstein HG, Biela H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, et al. (2007), Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci.* 8:2.
229. Garnier Y, Frigiola A, Li Volti G, Florio P, Frulio R, Berger R, et al. (2009). Increased maternal/fetal blood S100B levels following systemic endotoxin administration and periventricular white matter injury in preterm fetal sheep. *Reprod Sci.* 16:758–66.
230. Uden J, Christensson B, Bellner J, Alling C, Romner B. (2004). Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. *Scand J Infect Dis.* 36:10–3.
231. Hayasaka D, Bonneh-Barkay D. (2011). Biomarkers of encephalitis. In: Hayasaka D, ed. *Pathogenesis of encephalitis*. Rijeka (Croatia): InTech. 1-17.
232. Bathina S., Das U.N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, 11, 1164–1178
233. Gabriela B, Tongiorgi E. (2009). BDNF splice variants from the second promoter cluster support cell survival of differentiated neuroblastoma upon cytotoxic stress. *J Cell Sci*, 122:36–43.
234. Noble, E. E., Billington, C. J., Kotz, C. M., & Wang, C. (2011). The lighter side of BDNF. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(5), R1053–R1069. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010>
235. Bus B.A., Molendijk M.L., Penninx B.J., et al. (2011). Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36:228–39.
236. Pillai AK, Bruno D, Sarreal AS, et al. Plasma BDNF levels vary in relation to body weight in females. *PLoS One.* 2012;7:e-39358.

237. G eral, C., Angelova, A., & Lesieur, S. (2013). From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*, 5(1), 127-67. doi:10.3390/pharmaceutics5010127
238. Phillips C. (2017). Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural plasticity*, 2017, 7260130.
239. Kumar S., Parkash J., Kataria H., Kaur G. (2009). Interactive effect of excitotoxic injury and dietary restriction on neurogenesis and neurotrophic factors in adult male rat brain. *Neurosci Res*, 65:367–74.
240. Kramar E.A., Chen L.Y., Lauterborn J.C., Simmons D.A., Gall C.M., Lynch G. (2010). BDNF upregulation rescues synaptic plasticity in middle-aged ovariectomized rats. *Neurobiol Aging*. 33:708–19.
241. He M., Wang J. (2014). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 46:426–7.
242. Zhang XY, Liang J, Chen da C, et al. (2012). Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 222:277–84
243. Wang J, Zhao X, He M. (2012). Is BDNF biological link between depression and type 2 diabetes mellitus? *Med Hypotheses*. 79:255–8.
244. Jung KI, Ju A, Lee HM, et al. (2011). Chronic ethanol ingestion, type 2 diabetes mellitus, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rats. *Neurosci Lett*. 487:149–52.
245. Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science: AMS*, 11(6), 1164–1178. <http://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
246. Almeida R.D., Manadas B.J., Melo C.V., Gomes J.R., Mendes C.S., Gr aos M.M., Carvalho R.F., Carvalho A.P., Duarte C.B. (2005). Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. *Cell Death Differ*, 12:1329–1343. doi: 10.1038/sj.cdd.4401662.

247. Simon D., Nascimento R.I., Filho E.M., Bencke J., Regner A. (2016). Plasma brain-derived neurotrophic factor levels after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 30:23–28. doi: 10.3109/02699052.2015.1077993.
248. Sahuquillo, J., Merino, M. A., Sánchez-Guerrero, A., Arikan, F., Vidal-Jorge, M., Martínez-Valverde, T., Rey, A., Riveiro, M., ... Poca, M. A. (2014). Lactate and the lactate-to-pyruvate molar ratio cannot be used as independent biomarkers for monitoring brain energetic metabolism: a microdialysis study in patients with traumatic brain injuries. *PloS one*, 9(7), e102540. doi:10.1371/journal.pone.0102540
249. Korley F.K., Diaz-Arrastia R., Wu A.H., Yue J.K., Manley G.T., Sair H.I., Van Eyk J., Everett A.D., TRACK-TBI investigators. Okonkwo D.O., et al. (2016). Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Has Diagnostic and Prognostic Value in Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma*. 33:215–225. doi: 10.1089/neu.2015.3949.
250. Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. (2016). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Traumatic Brain Injury-Related Mortality: Interrelationships between Genetics and Acute Systemic and Central Nervous System BDNF Profiles. *Neurorehabilit. Neural Repair*. 30:83–93. doi: 10.1177/1545968315586465.
251. Harauz G, Ladizhansky V, Boggs JM (2009). Structural polymorphism and multifunctionality of myelin basic protein. *Biochemistry* 48: 8094–8104.
252. Zhang, J., Sun, X., Zheng, S., Liu, X., Jin, J., Ren, Y., & Luo, J. (2014). Myelin Basic Protein Induces Neuron-Specific Toxicity by Directly Damaging the Neuronal Plasma Membrane. *PLoS ONE*, 9(9), e108646. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0108646>
253. Jeon SB, Yoon HJ, Park SH, Kim IH, Park EJ (2008) Sulfatide, a major lipid component of myelin sheath, activates inflammatory responses as an endogenous stimulator in brain-resident immune cells. *J Immunol* 181: 8077–8087.
254. Sun X, Wang X, Chen T, Li T, Cao K, et al. (2010). Myelin activates FAK/Akt/NF-kappaB pathways and provokes CR3-dependent inflammatory response in murine system. *PLoS One* 5: e9380.
255. Hagemeyer K, Lürbke A, Hucke S, Albrecht S, Preisner A, et al. (2013). Puma, but not noxa is essential for oligodendroglial cell death. *Glia* 61: 1712–1723.

256. Thelin, E. P., Nelson, D. W., & Bellander, B. M. (2016). A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*, 159(2), 209-225.
257. Lim E.T., Sellebjerg F., Jensen C.V., Altmann D.R., Grant D., Keir G. (2005). Acute axonal damage predicts clinical outcome in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 532– 536.
258. Huang, M., Dong, X. Q., Hu, Y. Y., Yu, W. H., & Zhang, Z. Y. (2010). High S100B levels in cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with acute basal ganglial hemorrhage are associated with poor outcome. *World journal of emergency medicine*, 1(1), 22-31.
259. Easley, R. B., Marino, B. S., Jennings, J., Cassedy, A. E., Kibler, K. K., Brady, K. M., Andropoulos, D. B., Brunetti, M., Hogue, C. W., Heitmiller, E. S., Lee, J. K., Spaeth, J., ... Everett, A. D. (2017). Impaired cerebral autoregulation and elevation in plasma glial fibrillary acidic protein level during cardiopulmonary bypass surgery for CHD. *Cardiology in the young*, 28(1), 55-65.
260. Rossi D., Volterra A. (2009). Astrocytic dysfunction: insights on the role in neurodegeneration. *Brain Res Bull.* 80(4-5):224-32. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.07.012. Epub 2009 Jul 22.
261. Garden, G. A., & Campbell, B. M. (2016). Glial biomarkers in human central nervous system disease. *Glia*, 64(10), 1755-71.
262. Adachi, N., Numakawa, T., Richards, M., Nakajima, S., & Kunugi, H. (2014). New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. *World journal of biological chemistry*, 5(4), 409-28.
263. Singh, S., Dallenga, T., Winkler, A., Roemer, S., Maruschak, B., Siebert, H., Brück, W., ... Stadelmann, C. (2017). Relationship of acute axonal damage, Wallerian degeneration, and clinical disability in multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation*, 14(1), 57. doi:10.1186/s12974-017-0831-8

264. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на запальні захворювання центральної нервової системи. Затверджено наказом МОЗ України від 17 серпня 2007 р. N 487.
265. Педальченко Є. Г., Шлапак І. П., Гук А. П., Пилипенко М. М. (2007). Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги. Навч. метод. посібник/ ВАРТА. С. 14-19.
266. Зосимов А. Н. (2000). Системный анализ в медицине. Харьков: Торнадо, 82 с.
267. Ростова Н. С. (2002). Корреляции: структура и изменчивость. Издательство С-Петербур. Ун-та, 308 с.
268. Терентьев П. В. (1959). Метод корреляционных плеяд. Вестник ЛГУ. №9. 195 с.
269. Козько В. М., Гаврилов А. В., Сохань А. В., Юрко К. В. Копійченко Я. І., Гойденко А. А. (2013). Аналіз роботи з ВІЛ-інфікованими хворими в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова. Експериментальна і клінічна медицина. 2(59), 132 – 135.
270. Козько В. Н., Сохань А. В., Гаврилов А. В., Зоц Я. В. (2015). Проблема нейроинфекций в работе инфекционной службы Харьковской области на современном этапе. Медицинские новости. 7, 72 – 74.
271. Сохань А. В. (2016.) Полімеразна ланцюгова реакція в діагностиці гострих нейроінфекцій у дорослих. Міжнародний медичний журнал. 2(86), 93 – 95.
272. Sokhan A. V. (2017). Clinical and laboratory characteristics of enteroviral meningitis in adults. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 5(2), 799 – 805.
273. Козько В. М., Сохань А. В., Яремко І. Я., Кузнецова А. А. (2017). Клінічно-лабораторна характеристика гострих герпесвірусних нейроінфекцій. Львівський медичний часопис. 23(3), 39-44.
274. Козько В. Н., Сохань А. В., Гвоздецкая М. Г., Гаврилов А. В. (2017). Клинико-лабораторные особенности нейроинфекций у ВИЧ-инфицированных лиц. Клиническая инфектология и паразитология. 6(3), 335-343.

275. Сохань А. В. (2018). Клініко-лабораторна характеристика гострих менингококових та пневмококових нейроінфекцій на сучасному етапі. Міжнародний медичний журнал. 2(94), 74-79
276. Козько В. М., Сохань А. В., Гаврилов А. В., Зоц Я. В. (2014). Особенности диагностики острых менингитов на современном этапе. Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия: материалы VII Международной научно-практ. конф. (Россия, г. Новосибирск. г.) №7. С. 56 – 61
277. Махмудов А. Г., Недашковська А. І., Сохань А. В., Копійченко Я. І., Анциферова Н. В. (2013). Аналіз досвіду антибіотикотерапії хворих на гострі бактеріальні менінгіти. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 15-16 січня 2013 р. С. 225.
278. Sokhan A. V., Pavlova O., Isaeva A., Zoc Y., et all. (2014). Analysis of clinical and laboratory parameters and efficiency of treatment of acute purulent meningitis in Kharkov`s region clinical hospital of infectious diseases in 2011 – 2013. 7th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists, Kharkiv. May 15-16. Abstract book. P. 257-258.
279. Козько В. М., Сохань А. В., Зоц Я. В., Гаврилов А. В. та ін. (2014). Проблема гострих нейроінфекцій бактеріальної етіології на сучасному етапі. Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів, Тернопіль, жовтень 2014 р. ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів». Тернопіль: ТДМУ: Укрмедкнига. С. 112.
280. Зоц Я. В., Сохань А. В., Гаврилов А. В., Калюжный В. А., Копиленко Е. А. Этиологическая структура острых гнойных менингитов на современном этапе. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (20 січня 2015 року, Харків). С. 331-332.
281. Kozko V. N., Sokhan A. V., Gavrilov A. V., Zoc Y. V., Solomennik A. O., Goydenko A. A., Markush L. I. (2015). Acute purulent meningitis in the Kharkov region. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,

присвяченої 210-й річниці Харківського національного медичного університету та 85-річчю кафедри епідеміології (12-13 березня, 2015 р., Харків, Україна). С. 131-132.

282. Литвинова В. Ю., Сохань А. В., Гаврилов А. В., Дурнопьян Н. В., Зоц Я. В., Анциферова Н. В., Маркуш Л. И. (2015). Значение клинического анализа спинномозговой жидкости у пациентов с острыми гнойными менингитами. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню здоровья 2015 г. (7- 8 апреля 2015, Киев, Украина). С. 141.

283. Козько В. Н., Сохань А. В., Гаврилов А. В., Бережной Б. Ю., Зоц Я. В., Анциферова Н. В., Маркуш Л. И. (2015). Визначення прогностичних показників тяжкості перебігу гнійних менінгітів та менінгоенцефалітів. Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», Суми, 23-24 квітня 2015 р. С. 131.

284. Козько В. М., Сохань А. В., Гаврилов А. В., Калюжний В. О., Христенко Н. О. (2015). Етіологічна структура нейроінфекцій у ВІЛ-негативних та ВІЛ-позитивних хворих. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (Суми, 27-28 травня 2015 року). С. 48-50.

285. Козько В. Н., Сохань А. В., Юрко К. В., Гвоздецкая М. Г., Гаврилов А. В. (2016). Инфекционные поражения центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Матеріали науково-практичної конференції «Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення» 23 листопада 2016 р., м. Харків. С. 80-82

286. Сохань А. В., Гвоздецька М. Г., Яремко И. Я., Гойденко А. А., Павлов В. В., Маркуш Л. И. Клинические особенности острых менингитов герпес вирусной этиологии. Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків. 19.05.2017 р. С. 132- 133.

287. Козько В. Н., Сохань А. В., Зоц Я. В., Гаврилов А.В., Анциферова Н.В., Кононенко А.Э., Павлов В.В., Христенко Н.Е., Калюжный В.А. (2015). Биохимические показатели цереброспинальной жидкости больных острыми менингококковыми и энтеровирусными менингитами. Міжнародний медичний журнал. 3(83), 70-74.
288. Kozko V., Sokhan A., Burma Ya., Gavrylov A., Kuznecova A. (2018). Biochemical parameters of cerebrospinal fluid in patients with acute viral meningitis and meningoencephalitis. ScienceRise: Medical Science. 4(24), 23-27.
289. Gavrilov A., Sokhan A., Kononenko A., Mielikova M. (2015). Biochemical parameters of cerebrospinal fluid in patients with acute meningococcal and enteroviral neuroinfections. 26th European students conference "Science or fiction imagine the future of medicine" Berlin, September 23-26, P. 231.
290. Козько В. М., Сохань А. В., Гаврилов А. В., Зоц Я. В., Христенко Н. Е., Калюжный В. А., Гойденко А. А. (2015). Біохімічні показники цереброспінальної рідини у хворих на гострі нейроінфекції. Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці: матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України, Тернопіль, 07–09 жовтня 2015. Тернопіль: Укрмедкнига. С. 253 - 255.
291. Сохань А. В., Гаврилов А. В., Гвоздецька М. Г., Молокова С. І., Павлов В. В. (2016). Прогностичне значення рівню лактату спинномозкової рідини у хворих на серозні менінгіти. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 20 січня 2016 р. С. 89.
292. Зоц Я. В., Сохань А. В. (2017). Значение изменений уровня лактата и лактатдегидрогеназы в цереброспинальной жидкости у больных острыми гнойными менингитами. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 16-17 січня 2017 р. Харківський національний медичний університет. С. 294-296.
293. Сохань А. В., Козько В. М., Юрко К. В., Соломенник Г. О., Терьошин В. О. (2017). Патент України на винахід № 115117. Спосіб діагностики тяжкості перебігу гострого бактеріального менінгіту, асоційованого з гіпоксією головного мозку. 11.09.2017, бюл. № 17. 5 с.

294. Сохань А. В. Уровень кортизола в спинномозговой жидкости пациентов с острыми менингитами различной этиологии. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. № 15. Випуск 4 (52), 117 – 120.
295. Sokhan A. (2018). Albumin level in cerebrospinal fluid in patients with acute bacterial and virus meningitis. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 6(1), 38-44.
296. Сохань А.В. (2018). Діагностичне та прогностичне значення рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи в цереброспінальній рідині хворих на гострі нейроінфекції. Zaporozhye medical journal. 3(20), 349-353
297. Козько В. Н., Сохань А. В., Бурма Я. И., Юрко К. В., Павлов В. В., Маркуш Л. И. (2018). Диагностическая ценность уровня гормонов щитовидной железы в спинномозговой жидкости пациентов с бактериальным и вирусным менингитом. Клінічна інфектологія та паразитологія. №2, С 57-62
298. Козько В.М., Зоц Я.В., Сохань А.В., Соломенник Г.О., Гаврилов А.В. (2018). Патент України на корисну модель № 123949. Спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого бактеріального менингіту. 12.03.2018, Бюл. №5. 5 с.
299. Сохань А. В. (2016). Уровень глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) цереброспинальной жидкости больных с острыми пневмококковыми менингитами. Journal of Clinical & Experimental Research. 4 (2), 246-250.
300. Сохань А. В. (2016). Рівень нейрон-специфічної енолази та білка S-100 у цереброспінальній рідині хворих на гострі бактеріальні менингіти. Запорожский медицинский журнал. 4(97), 73-76.
301. Sokhan A. V., Zots Y. V., Gavrylov A. V., Yurko K., et al. (2017). Cerebrospinal fluid levels of neurospecific markers in adult patients with bacterial meningitis. Медицинские новости Грузии. 9(270), 61-65.
302. Kozko V., Sokhan A., Burma Ya. (2018). Diagnostic value of neurospecific markers NSE, S–100, GFAP, MBP and BDNF in cerebrospinal fluid in patients with virus meningitis. Інфекційні хвороби. 2(92), 22-28.

303. Козько В. М., Зоц Я. В., Сохань А. В., Кононенко А. Э. (2016). Значение определения нейронспецифической энтолазы в спинномозговой жидкости у больных острыми гнойными менингитами. Мечніковські читання - 2016. актуальні проблеми парентеральних інфекцій. 12-13 травня 2016 р., м. Харків. С. 91-92.
304. Sokhan A. V. (2017). Neurospecific protein NSE, GFAP and MBP in cerebrospinal fluid of patients with acute bacterial meningitis [Electronic resource]. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna (Austria), 22-25 April 2017. https://www.escmid.org/typo3conf/ext/escmid_solr/Resources/Images/icn_abstract-hover.png
305. Sokhan A. (2017). Neurospecific markers – new opportunities in the diagnosis of bacterial meningitis. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти», Суми. 25–26 травня 2017 р. 246-247.
306. Сохань А. В., Яремко І. Я. (2017). Діагностичне та прогностичне значення нейроспецифічних маркерів у хворих на менінгококовий менінгіт. Матеріали 78-ї загально університетської наукової конференції студентів та молодих вчених. Львів. С. 394-395.
307. Сохань А. В. (2018). Діагностичне значення рівнів нейроспецифічних маркерів у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні нейроінфекції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, "Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій" (17 - 18 травня 2018 року, м. Харків) С. 105-107.
308. Сохань А. В., Козько В. М., Соломенник Г. О., Бондар О. Є., та ін. (2017). Спосіб оцінки тяжкості ураження нейронів головного мозку та прогнозу несприятливого перебігу гострих бактеріальних менінгітів: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 180-2017. ХНМУ, Укрмедпатентінформ. Київ: Укрмедпатентінформ, 4 с.

309. Сохань А. В., Козько В. М., Гвоздецька М. Г. (2017). Спосіб оцінки тяжкості ураження клітин головного мозку та оцінки ефективності лікування вірусних менінгітів та енцефалітів: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 242–2017, ХНМУ, Укрмедпатентінформ. Київ: Укрмедпатентінформ, 4 с.
310. Сохань А. В., Козько В. М. (2017). Патент України на винахід № 115637. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку. Опубл. 27.11.2017. Бюл. № 22. 4 с.
311. Сохань А. В., Копійченко Я. І., Кузнєцова А. А., Павлов В. В., Гойденко А. А. (2018). The level of brain-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid in adult patients with acute bacterial and viral meningitis and meningoencephalitis. *European multi science journal*, Венгрия, Будапешт. 20, 21-24.
312. Kozko V. M., Sokhan A. V., Kopyuchenko Ya. I., Kuznetsova A. A., Pavlov V. V. (2018). Effect of dysfunction of the blood-brain barrier, metabolic and endocrine disorders on the damage of the CNS cells in acute bacterial meningitis and meningoencephalitis in adults. *Znanstvena misel journal*, 1(23), 32-38.
313. Sokhan A. V. (2018). Effect of dysfunction of the bloodbrain barrier, metabolic and endocrine disorders on the damage of the CNS cells in acute virus meningitis and meningoencephalitis in adults. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 1(23), 62-67.
314. Dubey, D., Pittock, S. J., Kelly, C. R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A. S., Lennon, V. A., Gadoth, A., Smith, C. Y., Bryant, S. C., Klein, C. J., Aksamit, A. J., Toledano, M., Boeve, B. F., Tillema, J. M., ... Flanagan, E. P. (2018). Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Annals of neurology*, 83(1), 166-177.
315. Khwannimit B., P. Chayakul, A. Geater. (2004). Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year review. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 35(4), 886-892.
316. Яковлева, Л. В., Хоменко, О. В. (2017). Порівняльне дослідження поширеності менінгіту в Україні та у світі. Менеджмент та маркетинг у складі

сучасної економіки, науки, освіти, практики : зб. наук. робіт щоріч. V Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 30-31 берез. 2017 р. X., С. 109-118.

317. Granerod, J., Cousens, S., Davies, N. W., Crowcroft, N. S., & Thomas, S. L. (2013). New estimates of incidence of encephalitis in England. *Emerging infectious diseases*, 19(9), 1455-1462.

318. Polkowska, A., Toropainen, M., Ollgren, J., Lyytikäinen, O., & Nuorti, J. P. (2017). Bacterial meningitis in Finland, 1995-2014: a population-based observational study. *BMJ open*, 7(5), e015080. doi:10.1136/bmjopen-2016-015080

319. GBD 2016 Meningitis Collaborators (2018). Global, regional, and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 17(12), 1061-1082.

320. Polage, C. R., & Cohen, S. H. (2016). State-of-the-Art Microbiologic Testing for Community-Acquired Meningitis and Encephalitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(5), 1197–1202. <http://doi.org/10.1128/JCM.00289-16>

321. Srinivasan L., Pisapia J. M., Shah S. S., Halpern C. H., Harris M. C. (2012). Can broad-range 16S ribosomal ribonucleic acid gene polymerase chain reactions improve the diagnosis of bacterial meningitis? A systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 60(5):609-620.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.05.040.

322. Leveque, N., Van Haecke, A., Renois, F., Boutolleau, D., Talmud, D., & Andreoletti, L. (2011). Rapid Virological Diagnosis of Central Nervous System Infections by Use of a Multiplex Reverse Transcription-PCR DNA Microarray. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(11), 3874–3879. <http://doi.org/10.1128/JCM.01214-11>

323. Domingo, P., Pomar, V., Benito, N., and Coll, P. (2013). The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982–2010). *J Infect*. 66(2): 147–154. doi: 10.1016/j.jinf.2012.10.030. Epub 2012 Nov 17.

324. Arda B. Sipahi O.R. Atalay S. Ulusoy S. (2008). Pooled Analysis of 2,408 Cases of Acute Adult Purulent Meningitis from Turkey. *Med Princ Pract*, 17, 76–79. <https://doi.org/10.1159/000109595>

325. Viallon, A., Botelho-Nevers, E., & Zeni, F. (2016). Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights. *Open access emergency medicine : OAEM*, 8, 7-16. doi:10.2147/OAEM.S69975
326. Shukla, B., Aguilera, E. A., Salazar, L., Wootton, S. H., Kaewpoowat, Q., & Hasbun, R. (2017). Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 94, 110-114.
327. Khan E.A., Choudhry S., Roohullah M., Hashmi I., Nazir R. (2013). Recurrent meningitis in children. *J Pak Med Assoc.* 63(2):274-6.
328. Geldhoff, M., Mook-Kanamori, B. B., Brouwer, M. C., Troost, D., Leemans, J. C., Flavell, R. A., Van der Ende, A., Van der Poll, T., ... Van de Beek, D. (2013). Inflammasome activation mediates inflammation and outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis. *BMC infectious diseases*, 13, 358. doi:10.1186/1471-2334-13-358
329. Wippel, C., Maurer, J., Förtsch, C., Hupp, S., Bohl, A., Ma, J., Mitchell, T. J., Bunkowski, S., Brück, W., Nau, R., ... Iliev, A. I. (2013). Bacterial cytolysin during meningitis disrupts the regulation of glutamate in the brain, leading to synaptic damage. *PLoS pathogens*, 9(6), e1003380.
330. Mook-Kanamori, B. B., Geldhoff, M., van der Poll, T., & van de Beek, D. (2011). Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clinical microbiology reviews*, 24(3), 557-91.
331. Armien, A. G., Hu, S., Little, M. R., Robinson, N., Lokensgard, J. R., Low, W. C., & Cheeran, M. C. (2009). Chronic cortical and subcortical pathology with associated neurological deficits ensuing experimental herpes encephalitis. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 20(4), 738-750. doi:10.1111/j.1750-3639.2009.00354.x
332. van Sorge, N. M., & Doran, K. S. (2012). Defense at the border: the blood-brain barrier versus bacterial foreigners. *Future microbiology*, 7(3), 383-94.
333. Erickson, M. A., & Banks, W. A. (2013). Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. *Journal of cerebral blood flow and*

metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 33(10), 1500-13.

334. LeVine S. M. (2016). Albumin and multiple sclerosis. *BMC neurology*, 16, 47. doi:10.1186/s12883-016-0564-9

335. Kinoshita, H., Watanabe, K., Azma, T., Feng, G. G., Akahori, T., Hayashi, H., Sato, M., Fujiwara, Y., ... Wakatsuki, A. (2017). Human serum albumin and oxidative stress in preeclamptic women and the mechanism of albumin for stress reduction. *Heliyon*, 3(8), e00369. doi:10.1016/j.heliyon.2017.e00369

336. Medina-Navarro, R., Corona-Candelas, I., Barajas-González, S., Díaz-Flores, M., & Durán-Reyes, G. (2014). Albumin antioxidant response to stress in diabetic nephropathy progression. *PloS one*, 9(9), e106490. doi:10.1371/journal.pone.0106490

337. Manole, M. D., Kochanek, P. M., Foley, L. M., Hitchens, T. K., Bayır, H., Alexander, H., Garman, R., Ma, L., Hsia, C. J., Ho, C., ... Clark, R. S. (2011). Polynitroxyl albumin and albumin therapy after pediatric asphyxial cardiac arrest: effects on cerebral blood flow and neurologic outcome. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32(3), 560-9.

338. Yau, B., Hunt, N. H., Mitchell, A. J., & Too, L. K. (2018). Blood–Brain Barrier Pathology and CNS Outcomes in *Streptococcus pneumoniae* Meningitis. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3555. doi:10.3390/ijms19113555

339. Tenenbaum T., Papandreou T., Gellrich D., Friedrichs U., Seibt A., Adam R., Wewer C., Galla H. J., Schwerk C., Schrotten H. (2009). Polar bacterial invasion and translocation of *Streptococcus suis* across the blood-cerebrospinal fluid barrier in vitro. *Cell. Microbiol.* 11(2):323-36. doi:10.1111/j.1462-5822.2008.01255.x. Epub 2008 Nov 28.

340. Winkler F., Kastenbauer S., Koedel U., Pfister H. W. (2002). Role of the urokinase plasminogen activator system in patients with bacterial meningitis. *Neurology*. 59(9):1350-5.

341. Paul R., Winkler F., Bayerlein I., Popp B., Pfister H. W., Koedel U. (2005). Urokinase-type plasminogen activator receptor regulates leukocyte recruitment during

experimental pneumococcal meningitis. *J. Infect. Dis.* 191(5):776-82. Epub 2005 Jan 25. DOI:10.1086/427829

342. Li Y., Shan Z., Teng W., Yu X., Li Y., Fan C., Teng X., Guo R., Wang H., Li J., Chen Y., Wang W., Chawinga M., Zhang L., Yang L., Zhao Y., Hua T. (2010). Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 72(6):825-9. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x.

343. Fekete, C., & Lechan, R. M. (2013). Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocrine reviews*, 35(2), 159-94.

344. Zargar A. H, Ganie M. A, Masoodi S. R., Laway B. A., Bashir M. I., Wani A. I., Salahuddin M. (2004). Prevalence and pattern of sick euthyroid syndrome in acute and chronic non-thyroidal illness: its relationship with severity and outcome of the disorder. *J Assoc Physicians India.* 52:27–31.

345. Pratamastuti, D., Indra Gunawan, P., & Saharso, D. (2017). Serum neuron specific enolase is increased in pediatric acute encephalitis syndrome. *Korean journal of pediatrics*, 60(9), 302-306.

346. Sun J., Li J Cheng G., Sha B., Zhou W. (2012). Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage. *Acta Paediatrica.* 101(8):e316-20. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02679.x. Epub 2012 Apr 9.

347. Iemolo, F., Sanzaro, E., Duro, G., Giordano, A., & Paciaroni, M. (2016). The prognostic value of biomarkers in stroke. *Immunity & ageing: I & A*, 13, 19. doi:10.1186/s12979-016-0074-z

348. Gallo, V., & Deneen, B. (2014). Glial development: the crossroads of regeneration and repair in the CNS. *Neuron*, 83(2), 283-308.

349. Banjara, M., & Ghosh, C. (2017). Sterile Neuroinflammation and Strategies for Therapeutic Intervention. *International journal of inflammation*, 2017, 8385961.

350. Bollaerts, I., Van Houcke, J., Andries, L., De Groef, L., & Moons, L. (2017). Neuroinflammation as Fuel for Axonal Regeneration in the Injured Vertebrate Central

- Nervous System. Mediators of inflammation, 2017, 9478542. doi:10.1155/2017/9478542
351. Benowitz L. I., Popovich P. G. Inflammation and axon regeneration. *Current Opinion in Neurology*. 2011;24(6):577–583. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834c208d.
352. Carmichael, S. T., Kathirvelu, B., Schweppe, C. A., & Nie, E. H. (2016). Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke. *Experimental neurology*, 287(Pt 3), 384–394. doi:10.1016/j.expneurol.2016.02.007
353. Chi, F., Wang, L., Zheng, X., Wu, C. H., Jong, A., Sheard, M. A., Huang, S. H. (2011). Meningitic *Escherichia coli* K1 Penetration and Neutrophil Transmigration Across the Blood–Brain Barrier are Modulated by Alpha7 Nicotinic Receptor. *PLoS ONE*, 6(9), e25016. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0025016>
354. Jacob, A., Hack, B., Chen, P., Quigg, R. J., & Alexander, J. J. (2011). C5a/CD88 signaling alters blood-brain barrier integrity in lupus through nuclear factor- κ B. *Journal of neurochemistry*, 119(5), 1041–1051. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07490.x
355. Gonzalez-Rodriguez, P. J., Xiong, F., Li, Y., Zhou, J., & Zhang, L. (2014). Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: role of glucocorticoid receptors. *Neurobiology of disease*, 65, 172–179. doi:10.1016/j.nbd.2014.01.020
356. Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*, 94(2), 355–382. doi:10.1152/physrev.00030.2013
357. Erickson, M. A., & Banks, W. A. (2018). Neuroimmune Axes of the Blood-Brain Barriers and Blood-Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological Interventions. *Pharmacological reviews*, 70(2), 278–314. doi:10.1124/pr.117.014647

ДОДАТОК 1

Для ілюстрації матеріалу представлено такі витяги з медичних карток стаціонарних хворих.

Хвора К. (історія хвороби №2610), 20 років, надійшла до відділення інтенсивної терапії Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова 01.06.2017 на 2-у добу захворювання з діагнозом: гострий менінгіт? набряк головного мозку, кома II ступеня.

Захворіла гостро 29.05.2017, коли з'явилися слабкість, підвищення температури тіла до 40,5°C, озноб, дифузний головний біль. Прийняла парацетамол, після чого стан хворої дещо покращився за рахунок зниження температури тіла до 38,5°C, зменшилась інтенсивність головного болю. Наступного дня зберігались лихоманка, слабкість, головний біль, з'явилась біль у горлі, приймала парацетамол зранку та ввечері. Близько 23 години 30.05.2017 стан погіршився: зросла інтенсивність головного болю у лобовій та скроневій ділянках, підвищилась температура до 39,3°C, з'явилась нудота, блювота 2 рази. Родичі помітили неадекватність поведінки у вигляді неправильних відповідей на питання. Через годину хвора втратила свідомість. З приводу чого була викликана швидка медична допомога. Хворій було виконано МРТ-дослідження головного мозку, яке не виявило патологічних змін, та хвора була госпіталізована до Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова 01.06.2017 року.

Об'єктивно: стан тяжкий за рахунок явищ набряку головного мозку та загальноінтоксикаційного синдрому. Температура тіла – 38,2°C, SpO₂-97 %. Шкірні покриви гіперемовані, на обличчі та передній поверхні грудної клітки, на шкірі гомілок три геморагічні елементи неправильної форми до 1 см у діаметрі. Частота дихальних рухів – до 23/хв, ритм дихання не порушений. Над легеньми – жорстке дихання, вислуховується у всіх відділах, патологічних шумів не виявлено. Пульс – 135 уд/хв. Артеріальний тиск – 90/60 мм.рт.ст. ЧСС 125 в 1 хв, пульс ритмічний, гарного наповнення. Тони серця приглушені, патологічних шумів немає. Язик вкритий білуватим нальотом. Живіт не здутий, бере

участь в акті дихання, м'який та безболісний при поверхневій та глибокій пальпації. Печінка не збільшена, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького – негативний. Зовнішніх ушкоджень, гематом, уражень кісток та м'язів не знайдено.

Визначались різко виражені менінгеальні ознаки: ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга з обох боків ($S = D$), нижній симптом Брудзинського. Ступінь свідомості за шкалою ком ГЛАЗГО – 9 балів (кома 2-го ступеня). Рефлекси на 3 бали $D > S$. Осередкова неврологічна симптоматика у вигляді анізокорії, слабо вираженої асиметрії обличчя за рахунок невираженого опущення правого кута рота.

Рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини від 02.06.2017 - легені та серце без патологічних змін.

Рентгенографія черепа від 02.06.2017 - патології не виявлено

У легенях – жорстке дихання, хрипи не вислуховувалися. Живіт м'який, доступний пальпації у всіх відділах. Печінка і селезінка – звичайних розмірів.

Клінічний аналіз крові від 01.06.2017: еритроцити – $4,68 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 143 г/л, тромбоцити – $130 \times 10^9/л$, лейкоцити – $18,7 \times 10^9/л$, е. – 0, п. – 16 %, с. – 77 %, л. – 5 %, м. – 2 %, ШОЕ – 50 мм/год.

Коагулограма від 01.06.2017 – протромбіновий індекс 81 %, фібриноген 1,22, фібриноген «Б» - негативний.

Печінкові проби – білірубін – 19,0 мкмоль/л, АлАТ – 21,3, АсАТ – 26,5, амілаза крові - 21,5.

ЕКГ у динаміці (3 рази за час лікування) – синусова тахікардія, ЕКГ без патологічних змін.

Глюкоза крові від 01.06.2017: 9,3 ммоль/л.

Креатинін крові від 01.06.2017: 143 мкмоль/л.

Сечовина крові від 01.06.2017: 8,5 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі від 01.06.2017: питома вага – 1,025 г/л, білок – 0,03 г/л, лейкоцити – 4-6 у полі зору, еритроцити – 1-2 у полі зору, гіалінові циліндри – 2-3 у полі зору.

РНГА з менінгококовим та пневмококовим АГ від 02.06.2017 – результат негативний.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 01.06.2017: колір – жовтуватий, мутність – на +++, білок – 1,5 г/л, цитоз – 8100×10^6 /л, нейтрофіли – 100 %, глюкоза – 3,6 ммоль/л, хлориди – 148 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (100 крапель/хв).

Бактеріоскопічне дослідження крові та ЦСР від 01.06.2017: у крові – результат негативний; у ЦСР - виявлена кокова флора.

Бактеріологічне дослідження крові та ЦСР: від 01.06.2017 виявлено *N. Meningitidis*.

Показники ЦСР від 01.06.2017:

Лактат – 5,06 ммоль/л, ЛДГ – 18,12 Од/л, КФ – 0,86 Од/л, ХС – 221,67 Од/л, КК – 3,98 Од/л, АКТГ – 37,15 пг/мл, кортизол – 96,13 нмоль/л, альдостерон – 21,78 пг/мл, ТТГ – 3,98 мМе/л, Т3 – 14,98 нмоль/л, вТ3 – 14,50 пмоль/л, Т4 – 52,07 нмоль/л, вТ4 – 50,59 пмоль/л, альбумін – 894,11 мкг/мл, S-100 – 1520,55 нг/л, BDNF – 68,56 пг/мл, GFAP – 10,68 нг/мл, NSE – 22,18 мкг/л, МВР – 8,90 нг/мл.

Була призначена антибактеріальна (цефтріаксон, аміцил), дезінтоксикаційна та дегідратаційна (10 % розчин глюкози, фуросемид, маніт, дексаметазон, реамберин, реосорбілакт, реополіглюкін, магнія сульфат, Л-лізину есцинат, фізіологічний розчин NaCl 0,9 %, дотація кисню) терапія. Стан хворої поліпшився через добу лікування – зменшились симптоми набряку головного мозку – покращилась свідомість до 12 балів за шкалою ком ГЛАЗГО, зменшилась асиметрія рефлексів та обличчя. Хвора скаржилась на інтенсивний головний біль, запаморочення. Водночас у хворої з'явилося психомоторне збудження, у зв'язку з чим протягом наступних 2 діб лікування використовувалася медикаментозна седація. На 4-у добу лікування стан хворої покращився та був розцінений як середньої тяжкості, а на 6-у добу – як задовільний. Головний біль та менінгеальні ознаки зберігалися протягом 8-ми,

лихоманка – 4-х діб після початку лікування, вогнищева неврологічна симптоматика – протягом 5-ти діб.

Клінічний аналіз крові від 06.06.2017: еритроцити – $4,03 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 121 г/л, тромбоцити – $170 \times 10^9/л$, лейкоцити – $5,2 \times 10^9/л$, е. – 2 %, п. – 3 %, с. – 57 %, л. – 34 %, м. – 4 %, ШОЕ – 22 мм/год.

Глюкоза крові від 04.06.2017: 6,3 ммоль/л.

Глюкоза крові від 06.06.2017: 5,3 ммоль/л.

Креатинін крові від 03.06.2017: 123 мкмоль/л.

Сечовина крові від 03.06.2017: 6,5 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі від 03.06.2017: питома вага – 1,015 г/л, білок – не виявлено, лейкоцити – 3-4 у полі зору, еритроцити – 1-2 у полі зору, гіалінові циліндри – 2-3 у полі зору.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 12.06.2017: колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 0,22 г/л, цитоз – $7 \times 10^6/л$, нейтрофіли – 15 %, лімфоцити – 85 %, глюкоза – 2,1 ммоль/л, хлориди – 116 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила зі швидкістю до 90 крапель за хвилину.

Показники ЦСР від 12.06.2017:

Лактат – 2,11 ммоль/л, ЛДГ – 25,67 Од/л, КФ – 1,26 Од/л, ХС – 170,31 Од/л, КК – 2,21 Од/л, АКТГ – 19,56 пг/мл, кортизол – 60,83 нмоль/л, альдостерон – 11,16 пг/мл, ТТГ – 3,53 мМе/л, Т3 – 15,63 нмоль/л, вТ3 – 13,71 пмоль/л, Т4 – 51,69 нмоль/л, вТ4 – 30,20 пмоль/л, альбумін – 317,04 мкг/мл, S-100 – 1021,72 нг/л, BDNF – 75,17 пг/мл, GFAP – 4,03 нг/мл, NSE – 17,54 мкг/л, МВР – 9,65 нг/мл.

На 14-ий день лікування пацієнтка К. була виписана зі стаціонару у задовільному стані.

Заключний діагноз: Менінгококова інфекція. Менінгококовий менінгіт (з ЦСР виділено *N. meningitidis*), менінгококцемія. Тяжкий перебіг.

Ускладнення: набряк головного мозку.

Хворий К. (історія хвороби №1779), 22 роки, надійшов до відділення нейроінфекцій Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова 07.04.2017 на 2-у добу захворювання з діагнозом: гострий менінгіт?.

Занедужав гостро вранці 06.04.2017, коли з'явилися слабкість та дифузний головний біль, підвищилася температура тіла до 39,2°C. Прийняв німесил, після чого температура тіла знизилася до 38,0°C, однак інтенсивність головного болю не знизилася. Близько 23 години 06.04.2017 року відмічались судоми м'язів кінцівок протягом 2-3 хвилин, судоми не супроводжувалися втратою свідомості. Незважаючи на це, хворий по медичну допомогу не звернувся. О 4 годині ранку 07.04.2017 стан погіршився: прокинувся від інтенсивного головного болю, температура до 39,4°C, нудота, відзначалася блювота (1 раз). О 4.30 ранку – з'явилися генералізовані судоми з втратою свідомості та несвідомим сечовипусканням. Прокинувся на підлозі через 10-20 хвилин. Викликав швидку медичну допомогу, яка транспортувала хворого до багатoproфільного стаціонару, де був оглянутий невропатологом, нейрохірургом та терапевтом. Виконана КТ головного мозку. Результат – без патологічних змін. З анамнезу було з'ясовано, що у хворого у віці 14 років тому було діагностовано посттравматичну епілепсію. Останній епілептичний напад спостерігався 6 років тому, останні 5 років хворий не приймав жодних препаратів.

Був встановлений попередній діагноз «гострий менінгіт?» та о 6 годині 07.04.2017 року пацієнт був шпиталізований у відділення нейроінфекцій Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості за рахунок інтоксикаційного та менінгеального синдромів. Стан свідомості за шкалою ком ГЛАЗГО – 15 балів. Адекватний, зорієнтований у місці, часі та особистості. Визначалися різко виражені менінгеальні ознаки: ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга з двох боків ($S = D$). Осередкової неврологічної симптоматики, окрім легкої анізокорії $D > S$, виявлено не було. Температура тіла – 37,5°C. Шкірні покриви бліді, без висипки. Частота дихальних рухів – до 19/хв. Пульс – 114 уд/хв.

Артеріальний тиск – 110/70 мм.рт.ст. У легенях – жорстке дихання, хрипи не вислуховувалися. Живіт м'який, доступний пальпації у всіх відділах. Печінка і селезінка – звичайних розмірів.

Клінічний аналіз крові від 07.04.2017: еритроцити – $5,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 162 г/л, тромбоцити – $200 \times 10^9/л$, лейкоцити – $16,4 \times 10^9/л$, е. – 2, п. – 13 %, с. – 70 %, л. – 8 %, м. – 7 %, ШОЕ – 6 мм/год.

Клінічний аналіз сечі від 07.04.2017: питома вага – 1,015 г/л, білок – не виявлений, лейкоцити – 1-2 у полі зору, еритроцити – 1-2 у полі зору, гіалінові циліндри – 1-2 у полі зору.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 07.04.2017: колір – безбарвний, мутність – прозорий, білок – 2,03 г/л, цитоз – $671 \times 10^6/л$, нейтрофіли – 93 %, лімфоцити – 7 %, глюкоза – 3,0 ммоль/л, хлориди – 117 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (110 крапель/хв).

Показники ЦСР від 07.04.2017:

Лактат – 4,32 ммоль/л, ЛДГ – 20,04 Од/л, КФ – 0,85 Од/л, ХС – 230,84 Од/л, КК – 2,45 Од/л, АКТГ – 15,91 пг/мл, кортизол – 82,15 нмоль/л, альдостерон – 9,52 пг/мл, ТТГ – 3,03 мМЕ/л, Т3 – 14,98 нмоль/л, вТ3 – 13,92 пмоль/л, Т4 – 48,24 нмоль/л, вТ4 – 42,08 пмоль/л, альбумін – 495,20 мкг/мл, S-100 – 528,08 нг/л, BDNF – 91,54 пг/мл, GFAP – 4,58 нг/мл, NSE – 23,15 мкг/л, MBP – 6,11 нг/мл.

Глюкоза крові від 07.04.2017 – 6,7 ммоль/л.

Креатинін крові від 07.04.2017 – 115 мкмоль/л.

Сечовина крові від 07.04.2017 – 5,4 ммоль/л.

Бактеріоскопічне дослідження крові та ЦСР: від 07.04.2017 – результат негативний.

Бактеріологічне дослідження крові та ЦСР: від 07.04.2017 – результат негативний.

ПЛР ЦСР від 07.04.2017 – визначена ДНК *N.meningitidis*.

Хворому була призначена антибактеріальна (цефтріаксон, аміцил), дезінтоксикаційна та дегідратаційна (фуросемід, дексаметазон, реосорбілакт, реополіглюкін, магнію сульфат, Л-Лізіну есцинат, фізіологічний розчин

NaCl 0,9 %, церукал) терапія. Стан хворого поліпшився на 2-ту добу лікування за рахунок зниження інтенсивності інтоксикаційного та менінгеального синдромів. На 5-ту добу лікування стан хворого був розцінений як задовільний. Загалом головний біль зберігався протягом 7-ми діб лікування, менінгеальні ознаки зберігались протягом 5-ти діб, лихоманка – 4 доби, нудота – 2 доби, блювота у стаціонарі не спостерігалась.

Клінічний аналіз крові від 15.04.2017: еритроцити – $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 144 г/л, тромбоцити – $210 \times 10^9/л$, лейкоцити – $4,4 \times 10^9/л$, е. – 0, п. – 3 %, с. – 55 %, л. – 33 %, м. – 9 %, ШОЕ – 5 мм/год.

Клінічний аналіз сечі від 11.04.2017: питома вага – 1,025 г/л, білок – не виявлений, лейкоцити – 1-2 у полі зору, еритроцити – немає, гіалінові циліндри – 1-2 у полі зору.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 12.04.2017: колір – безбарвний, мутність – прозорий, білок – 0,18 г/л, цитоз – $40 \times 10^6/л$, нейтрофіли – 5 %, лімфоцити – 95 %, глюкоза – 3,3 ммоль/л, хлориди – 120 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила зі швидкістю до 95 крапель за хв.

Показники ЦСР від 07.04.2017:

Лактат – 2,15 ммоль/л, ЛДГ – 25,62 Од/л, КФ – 0,76 Од/л, ХС – 98,04 Од/л, КК – 1,27 Од/л, АКТГ – 21,04 пг/мл, кортизол – 57,05 нмоль/л, альдостерон – 6,83 пг/мл, ТТГ – 3,59 мМе/л, Т3 – 15,21 нмоль/л, вТ3 – 13,599 пмоль/л, Т4 – 55,27 нмоль/л, вТ4 – 31,28 пмоль/л, альбумін – 208,52 мкг/мл, S-100 – 401,61 нг/л, BDNF – 76,13 пг/мл, GFAP – 4,63 нг/мл, NSE – 14,73 мкг/л, MBP – 7,59 нг/мл.

Глюкоза крові від 10.04.2017 – 4,5 ммоль/л.

Креатинін крові від 04.04.2017 – 89 мкмоль/л.

Сечовина крові від 04.04.2017 – 4,3 ммоль/л.

На 12-ту добу лікування пацієнт К. був виписаний зі стаціонару у задовільному стані.

Заключний діагноз: Менінгококова інфекція. Гострий менінгококовий менінгіт (У ЦСР методом ПЛР від 07.04.2017 – виділено *N. Meningitidis*) середньої тяжкості.

Супутні захворювання: Епілепсія.

Хворий Б. (історія хвороби №7138), 35 років, надійшов до відділення інтенсивної терапії Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова 23.12.2016 на 3-ю добу захворювання з діагнозом: гострий менінгіт? набряк головного мозку, сопор.

Занедужав гостро вранці 21.12.2016, коли з'явилися слабкість, підвищення температури тіла до 38,8°C, озноб, дифузний головний біль, нудота. Ввечері з'явилася блювота – 2 рази. Прийняв «фармацитрон» 2 рази, що покращило стан хворого. Наступного дня зберігались лихоманка, слабкість, головний біль, зниження апетиту, нудота, блювота 3 рази. Близько 17 години 22.12.2016 жінка хворого помітила неадекватність поведінки хворого. Близько 23 години 22.12.2016 року хворий втратив свідомість та з'явилися генералізовані судоми, у зв'язку з чим жінка викликала швидку медичну допомогу. Хворий був транспортований та шпиталізований до Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова 23.12.2016 року.

На момент надходження до стаціонару стан хворого тяжкий за рахунок явищ набряку головного мозку, порушення свідомості аж до сопору (стан свідомості – 12 балів за шкалою ком ГЛАЗГО) та загальноінтоксикаційного синдрому. Визначались різко виражені менінгеальні ознаки: ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга з двох боків (S = D). Рефлекси на 4 бали D = S. Осередкова неврологічна симптоматика у вигляді косоокості, слабо вираженої асиметрії обличчя за рахунок невираженого опущення лівого кута рота. У хворого психомоторне збудження, мовлення у вигляді «мовного салату». На запитання відповідає із затримкою, вибірково «так» чи «ні», відповіді правильні. Елементарні команди виконує із затримкою, правильно, швидко виснажується. Температура тіла – 37,8°C. Шкірні покриви нормального кольору, висипу немає. Частота дихальних рухів – до 19/хв. Пульс – 120 уд/хв. Артеріальний тиск – 100/70 мм.рт.ст. У легенях – жорсткий подих, хрипи не вислуховувалися. Живіт м'який, доступний пальпації у всіх відділах. Печінка і

селезінка – звичайних розмірів. Хворий був шпиталізований до відділення інтенсивної терапії.

Дані лабораторного обстеження:

Клінічний аналіз крові від 23.12.2016: еритроцити – $4,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 149 г/л, тромбоцити – $173 \times 10^9/л$, лейкоцити – $27,1 \times 10^9/л$, е. – 0 %, п. – 18 %, с. – 78 %, л. – 2 %, м. – 2 %, ШОЕ – 38 мм/год.

Глюкоза крові від 23.12.2016: 4,0 ммоль/л.

Креатинін крові від 23.12.2016: 114 мкмоль/л.

Сечовина крові від 23.12.2016: 9,0 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі від 23.12.2016: питома вага – 1,030 г/л, білок – 0,12 г/л, лейкоцити – 8-10 у полі зору, еритроцити – немає, гіалінові циліндри – 1-2 у полі зору.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 23.12.2016: колір – жовтуватий, мутність – на ++, білок – 1,26 г/л, цитоз – $8100 \times 10^6/л$, нейтрофіли – 90 %, лімфоцити – 10 %, глюкоза – 2,0 ммоль/л, хлориди – 118 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (140 крапель/хв).

Показники ЦСР від 23.12.2016:

Лактат – 6,21 ммоль/л, ЛДГ – 21,07 Од/л, КФ – 0,69 Од/л, ХС – 152,91 Од/л, КК – 3,01 Од/л, АКТГ – 26,39 пг/мл, кортизол – 112,37 нмоль/л, альдостерон – 41,15 пг/мл, ТТГ – 3,56 мМе/л, Т3 – 16,36 нмоль/л, вТ3 – 16,53 пмоль/л, Т4 – 47,15 нмоль/л, вТ4 – 45,13 пмоль/л, альбумін – 721,99 мкг/мл, S-100 – 1463,38 нг/л, BDNF – 72,44 пг/мл, GFAP – 8,91 нг/мл, NSE – 29,15 мкг/л, МВР – 10,05 нг/мл.

Бактеріоскопічне дослідження крові та ЦСР від 23.12.2016: у крові – результат негативний; у ЦСР – результат негативний.

Бактеріологічне дослідження крові та ЦСР від 23.12.2016 – мікрофлора не виявлена.

ПЛР дослідження ЦСР від 23.12.2016 – виявлено ДНК Str. Pneumonia.

Була призначена антибактеріальна (цефтріаксон, левофлоксацин), дезінтоксикаційна та дегідратаційна (фуросемід, маніт, дексаметазон,

реосорбілакт, реополіглюкін, магнію сульфат, L-Лізину есцинат, фізіологічний розчин NaCl 0,9 %, дотація кисню) терапія. Стан хворого поліпшився через 2 доби лікування – нормалізувалась температура тіла, зменшилися симптоми набряку головного мозку – покращилась свідомість до 15 балів за шкалою ком ГЛАЗГО, зникла вогнищева неврологічна симптоматика. Хворий скаржився на головний біль, виражену слабкість. На 6-ту добу лікування стан хворого покращився та був розцінений як середньої тяжкості, а на 8-му добу – як задовільний. Головний біль та менінгеальні ознаки зберігались протягом 4 діб, лихоманка – 2 діб після початку лікування, вогнищева неврологічна симптоматика – протягом 2 діб.

Клінічний аналіз крові від 27.12.2016: еритроцити – $4,51 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 137 г/л, тромбоцити – $165 \times 10^9/л$, лейкоцити – $7,1 \times 10^9/л$, е. – 1 %, п. – 4 %, с. – 61 %, л. – 22 %, м. – 12 %, ШОЕ – 10 мм/год.

Глюкоза крові від 25.12.2016: 4,1 ммоль/л.

Креатинін крові від 26.12.2016: 87 мкмоль/л.

Сечовина крові від 26.12.2016: 4,3 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі від 29.12.2016: питома вага – 1,021 г/л, білок – не виявлено, лейкоцити – 1-2 у полі зору, еритроцити – немає, гіалінові циліндри – 1-2 у полі зору.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 04.01.2016: колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 0,96 г/л, цитоз – $59 \times 10^6/л$, нейтрофіли – 5 %, лімфоцити – 95 %, глюкоза – 2,3 ммоль/л, хлориди – 135 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила зі швидкістю до 100 крапель за хвилину.

Показники ЦСР від 04.01.2016:

Лактат – 2,98 ммоль/л, ЛДГ – 24,69 Од/л, КФ – 0,78 Од/л, ХС – 140,23 Од/л, КК – 2,44 Од/л, АКТГ – 16,05 пг/мл, кортизол – 62,50 нмоль/л, альдостерон – 16,83 пг/мл, ТТГ – 4,01 мМе/л, Т3 – 16,51 нмоль/л, вТ3 – 12,81 пмоль/л, Т4 – 51,49 нмоль/л, вТ4 – 22,69 пмоль/л, альбумін – 287,03 мкг/мл, S-100 – 945,11 нг/л, BDNF – 74,39 пг/мл, GFAP – 4,20 нг/мл, NSE – 19,38 мкг/л, MBP – 7,12 нг/мл.

На 14-ий день лікування пацієнт Б. був виписаний зі стаціонару у задовільному стані.

Заключний діагноз: Пневмококова інфекція. Пневмококовий менінгіт (ПЛР ЦСР на ДНК *Str. Pneumonia* - позитивний), тяжкий перебіг.

Ускладнення: набряк головного мозку.

Хвора Ш. (історія хвороби №4956), 56 років, надійшла до відділення нейроінфекцій Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова 23.10.2015 на 4-ту добу захворювання з діагнозом: гострий менінгіт?

Занедужала вранці 21.10.2015, коли з'явилися слабкість, нежить, підвищення температури тіла до 38,5°C. Наступного дня з'явився помірний сухий кашель. Приймала протизапальний засіб «Антигрипп» 2 рази на день з помірним ефектом у вигляді зниження температури тіла до 37-38°C. Стан хворої погіршився зранку 23.10.2015, коли з'явився інтенсивний головний біль, нудота, блювота 3 рази. Хвора викликала швидку медичну допомогу та була транспортована до ОКІЛ з попереднім діагнозом «менінгіт?».

На момент надходження до стаціонару стан хворої був розцінений як середньої тяжкості за рахунок явищ загальноінтоксикаційного та менінгеального синдромів. Визначались помірно виражені менінгеальні ознаки: ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга з двох боків ($S = D$). Рефлекси на 5 бали $D = S$. Осередкова неврологічна симптоматика не визначалась. Стан свідомості хворої за шкалою ком ГЛАЗГО – 15 балів. Температура тіла – 38,3°C. Шкірні покриви нормального кольору, висипу немає. Частота дихальних рухів – до 19/хв. Пульс – 135 уд/хв. Артеріальний тиск – 90/60 мм.рт.ст. У легенях – жорсткий подих, хрипи не вислуховувалися. Живіт м'який, доступний пальпації у всіх відділах, збільшений за рахунок ожиріння II ступеня. Печінка і селезінка – звичайних розмірів. Хвору було госпіталізовано до відділення нейроінфекцій ОКІЛ м. Харкова з попереднім діагнозом «гострий менінгіт?».

Дані лабораторного обстеження у першу добу лікування:

Клінічний аналіз крові від 23.10.2015: еритроцити – $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 158 г/л, тромбоцити – $163 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $10,0 \times 10^9/\text{л}$, е. – 0 %, п. – 17 %, с. – 71 %, л. – 8 %, м. – 4 %, ШОЕ – 15 мм/год.

Глюкоза крові від 23.10.2015: 6,0 ммоль/л.

Креатинін крові від 23.10.2015: 84 мкмоль/л.

Сечовина крові від 23.10.2015: 6,1 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі від 23.10.2015: питома вага – 1,022 г/л, білок – немає, лейкоцити – 2-5 у полі зору, еритроцити – немає, гіалінові циліндри – 1-2 у полі зору.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 23.10.2015: колір – прозорий, мутність – відсутня, білок – 1,73 г/л, цитоз – $186 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофіли – 92 %, лімфоцити – 8 %, глюкоза – 1,0 ммоль/л, хлориди – 113 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (130 крапель/хв).

Показники ЦСР від 23.10.2015:

Лактат – 4,65 ммоль/л, ЛДГ – 30,03 Од/л, КФ – 0,92 Од/л, ХС – 162,08 Од/л, КК – 3,52 Од/л, АКТГ – 18,14 пг/мл, кортизол – 68,06 нмоль/л, альдостерон – 10,03 пг/мл, ТТГ – 3,54 мМе/л, Т3 – 16,00 нмоль/л, вТ3 – 16,27 пмоль/л, Т4 – 54,82 нмоль/л, вТ4 – 28,41 пмоль/л, альбумін – 489,22 мкг/мл, S-100 – 502,86 нг/л, BDNF – 80,04 пг/мл, GFAP – 3,73 нг/мл, NSE – 18,91 мкг/л, MBP – 6,89 нг/мл.

Бактеріоскопічне дослідження крові та ЦСР від 23.10.2015: у крові – результат негативний; у ЦСР – результат негативний.

Бактеріологічне дослідження крові та ЦСР від 23.10.2015 – мікрофлора не виявлена.

ПЛР дослідження ЦСР від 23.10.2015 – виявлено ДНК Str. Pneumonia.

Була призначена антибактеріальна (цефтріаксон, левофлоксацин), дезінтоксикаційна та дегідратаційна (фуросемид, дексаметазон, реосорбілакт, реополіглюкін, магнію сульфат, Л-Лізину есцинат, фізіологічний розчин NaCl 0,9 %,) терапія. На 2-у добу лікування зникла блювота, нормалізувалась температура тіла хворої. На 4-у добу лікування зникли менінгеальні знаки та стан

хворої був розцінений як задовільний. Головний біль тривав 9 діб, нудота – протягом 5 діб лікування.

Дані лабораторного обстеження в динаміці лікування:

Клінічний аналіз крові від 27.10.2015: еритроцити – $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 128 г/л, тромбоцити – $197 \times 10^9/л$, лейкоцити – $8,8 \times 10^9/л$, е. – 1 %, п. – 5 %, с. – 44 %, л. – 44 %, м. – 6 %, ШОЕ – 38 мм/год.

Глюкоза крові від 26.10.2015: 5,5 ммоль/л.

Креатинін крові від 29.10.2015: 91 мкмоль/л.

Сечовина крові від 29.10.2015: 6,1 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі від 29.10.2015: питома вага – 1,025 г/л, білок – не виявлено, лейкоцити – 1-2 у полі зору, еритроцити – немає, гіалінові циліндри – 1-2 у полі зору.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 06.11.2015: колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 0,6 г/л, цитоз – $61 \times 10^6/л$, нейтрофіли – 2 %, лімфоцити – 98 %, глюкоза – 3,1 ммоль/л, хлориди – 111 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила зі швидкістю до 100 крапель за хвилину.

Показники ЦСР від 06.11.2015:

Лактат – 2,13 ммоль/л, ЛДГ – 24,51 Од/л, КФ – 0,61 Од/л, ХС – 130,55 Од/л, КК – 2,66 Од/л, АКТГ – 13,98 пг/мл, кортизол – 73,61 нмоль/л, альдостерон – 8,01 пг/мл, ТТГ – 2,98 мМЕ/л, Т3 – 16,58 нмоль/л, вТ3 – 14,04 пмоль/л, Т4 – 67,25 нмоль/л, вТ4 – 21,60 пмоль/л, альбумін – 231,03 мкг/мл, S-100 – 452,51 нг/л, BDNF – 75,95 пг/мл, GFAP – 2,91 нг/мл, NSE – 16,30 мкг/л, MBP – 10,51 нг/мл.

На 16-ту добу лікування пацієнтка Ш. була виписана зі стаціонару у задовільному стані.

Заключний діагноз: Пневмококова інфекція. Пневмококовий менінгіт (ПЛР ЦСР на ДНК *Str. Pneumonia* - позитивний), середньо-тяжкий перебіг.

Супутні захворювання: ожиріння II ступеня. Гіпертонічна хвороба II ступеня. Гіпертрофія лівого шлуночка.

Хвора С. (історія хвороби №3482), 49 років, надійшла до відділення реанімації та інтенсивної терапії Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова 12.09.2013 на 7 день захворювання з діагнозом: гострий менінгоенцефаліт.

Занедужала гостро 05.09.2013, коли з'явилися головний біль, більше у лівій половині голови, підвищення температури тіла до 38°C з вираженим ознобом. Приймала парацетамол – 1 пігулку 2 рази на день з короткочасним полегшенням завдяки зниженню лихоманки до 37,5°C. Уранці 7.09.2013 з'явилось порушення мовлення у вигляді дизартрії, після чого була викликана швидка медична допомога та хвору було госпіталізовано до неврологічного відділення. Під час попереднього огляду у неврологічному відділенні стан хворої був розцінений як середньої тяжкості. У хворої було виявлено дизартрію, легку асиметрію обличчя за рахунок зниження правого кута губ, горизонтальний ністагм. Було встановлено попередній діагноз – порушення мозкового кровообігу? 7.09.2013 було виконано та МРТ головного мозку. У результаті дослідження було виявлено вогнище ураження переважно субкортикальних відділів лобової частки мозку зліва, що супроводжується перифокальним набряком у речовині головного мозку. Розмір вогнища - 23×6 мм. Без зміщення серединних структур мозку. Таким чином, діагноз хворої було змінено на гострий менінгоенцефаліт невизначеної етіології. Хворій було призначено дезінтоксикаційну терапію та ноотропи. Увечері 08.09.2013 стан хворої погіршився – з'явилась нудота, моторна афазія, асиметрія рефлексів D>S, парез конвергенції, посилювався горизонтальний та з'явився вертикальний ністагм, скарги на розмитість зору, зросла вираженість асиметрії обличчя. 09.09.2013 було повторно виконано МРТ дослідження головного мозку та виявлено збільшення розмірів вогнища у лівій лобовій частці мозку до 35×50×27 мм та появу численних дрібних вогнищ уражень глибинних структур мозку переважно у ділянках біля бічних шлуночків, розмірами до 5 мм. Без значного зміщення серединних структур мозку. 10 вересня було виконано люмбальну пункцію з клінічним дослідженням ЦСР: колір – безбарвний, мутність – ЦСР прозора, білок

– 0,28 г/л, цитоз – 106×10^6 /л, нейтрофіли – 2 %, лімфоцити – 98 %. Вміст глюкози та хлоридів, бактеріологічні та вірусологічні дослідження ЦСР у неврологічному відділенні не було виконано.

Хвора знаходилась на лікуванні в неврологічному відділенні протягом 5 діб, та 12 вересня 2013 року на тлі негативної динаміки симптомів хвороби була переведена до Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова (ОКІЛ).

На момент надходження до ОКІЛ стан хворої був розцінений як тяжкий за рахунок вираженої неврологічної симптоматики. Хвора скаржилась на виражену слабкість, головний біль, нудоту, складність у вимовлянні слів та підвищення температури тіла до $37,8^{\circ}\text{C}$. Визначалась моторна афазія, у зв'язку з чим мовний контакт з хворою був ускладнений. На запитання хвора відповідала мляво, «так» чи «ні», слова вимовляла неправильно. Стан свідомості за шкалою ком ГЛАЗГО був оцінений на 15 балів. Зберігались асиметрія рефлексів, асиметрія обличчя, горизонтальний та вертикальний ністагм, парез конвергенції, сила рефлексів – на 3-4 бали. Хиткість у позі Ромберга та помилки у виконанні пальце-носової проби. Хвору було госпіталізовано у відділення інтенсивної терапії та реанімації. Призначено ацикловір внутрішньовенно у дозі 10 мг/кг на добу, цефтріаксон, дексаметазон 24 мг на добу, дезінтоксикаційну, дегідратаційну та симптоматичну терапію.

Клінічний аналіз крові від 12.09.2013: еритроцити – $4,32 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 131 г/л, тромбоцити – 245×10^9 /л, лейкоцити – $5,7 \times 10^9$ /л, е. – 1 %, п. – 10 %, с. – 67 %, л. – 20 %, м. – 2 %, ШОЕ – 15 мм/год.

Клінічний аналіз сечі від 12.09.2013: питома вага – 1,022 г/л, білок – не визначено, лейкоцити – 1-3 у полі зору, еритроцити – 2-5 у препараті, гіалінові циліндри – 3-5 у препараті.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 12.09.2013: колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 0,7 г/л, цитоз – 504×10^6 /л, нейтрофіли – 5 %, лімфоцити – 95 %, глюкоза – 3,0 ммоль/л, хлориди – 120 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (до 135/хв).

Показники ЦСР від 12.09.2013:

Лактат – 2,88 ммоль/л, ЛДГ – 31,03 Од/л, КФ – 0,39 Од/л, ХС – 254,11 Од/л, КК – 1,44 Од/л, АКТГ – 40,08 пг/мл, кортизол – 90,22 нмоль/л, альдостерон – 16,74 пг/мл, ТТГ – 2,55 мМе/л, Т3 – 18,22 нмоль/л, вТ3 – 12,50 пмоль/л, Т4 – 50,19 нмоль/л, вТ4 – 23,15 пмоль/л, альбумін – 180,21 мкг/мл, S-100 – 721,97 нг/л, BDNF – 67,03 пг/мл, GFAP – 13,50 нг/мл, NSE – 40,67 мкг/л, МВР – 10,02 нг/мл.

Бактеріоскопічне дослідження крові та ЦСР: від 12.09.2013 – результат негативний.

Аналіз крові на ВІЛ – негативний

ПЛР ЦСР на ВПГ 1,2, ВЗВ, ЕБВ, ВГЛ-6, ентеровіруси від 12.09.2018 – виявлено ДНК ВПГ 1,2 типів.

На п'яту добу лікування стан хворої покращився за рахунок зменшення інтенсивності головного болю, зниження слабкості, зменшення асиметрії обличчя та явищ афазії, підвищилась до 4 балів сила рефлексів, з'явився апетит та стан хворої був розцінений як середньої тяжкості. Наступними днями у хворої зберігались лихоманка на рівні 37,0 – 37,8°C, помірний головний біль, нудота та вогнищева неврологічна симптоматика.

Клінічний аналіз крові від 17.09.2013: еритроцити – $3,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 114 г/л, тромбоцити – 200×10^9 /л, лейкоцити – $4,0 \times 10^9$ /л, е. – 2 %, п. – 2 %, с. – 67 %, л. – 22 %, м. – 7 %, ШОЕ – 13 мм/год.

Клінічний аналіз сечі від 17.09.2013: питома вага – 1,018 г/л, білок – не визначено, лейкоцити – 1-3 у полі зору, еритроцити – 1-2 у препараті, гіалінові циліндри – 2-3 у препараті.

24.09.2013 виконується плановий повторний забір ЦСР – колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 0,72 г/л, цитоз – 76×10^6 /л, нейтрофіли – 25 %, лімфоцити – 75 %, глюкоза – 2,7 ммоль/л, хлориди – 105 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (до 110/хв).

Показники ЦСР від 24.09.2013:

Лактат – 2,01 ммоль/л, ЛДГ – 24,55 Од/л, КФ – 0,62 Од/л, ХС – 174,88 Од/л, КК – 1,01 Од/л, АКТГ – 22,15 пг/мл, кортизол – 65,09 нмоль/л, альдостерон – 10,25 пг/мл, ТТГ – 3,02 мМе/л, Т3 – 17,65 нмоль/л, вТ3 – 11,42 пмоль/л, Т4 –

54,10 нмоль/л, вТ4 – 20,05 пмоль/л, альбумін – 90,76 мкг/мл, S-100 – 1154,22 нг/л, BDNF – 66,19 пг/мл, GFAP – 12,89 нг/мл, NSE – 38,79 мкг/л, MBP – 11,74 нг/мл.

Повторний аналіз ЦСР на ПЛР до ВПГ 1,2 типів від 24.09.2013 – позитивний.

З огляду на збереження реплікації вірусу простого герпесу, хворій призначається ганцикловір внутрішньовенно у дозі 10 мг/кг/на добу у 2 введення.

Першого жовтня стан хворої, після незначного фізичного навантаження – вийшла на прогулянку з родичами тривалістю півгодини, погіршується – знов з'являється головний біль та зростає інтенсивність вогнищевої неврологічної симптоматики у вигляді порушень мовлення, асиметрії обличчя та анізокорії. Посилення вираженості вогнищевої неврологічної симптоматики спостерігалось протягом двох діб, після чого стан хворої покращився, та на 25-ту добу лікування був розцінений як задовільний.

7.10.2013 виконується плановий повторний забір ЦСР – колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 0,33 г/л, цитоз – 23×10^6 /л, нейтрофіли – 10 %, лімфоцити – 90 %, глюкоза – 3,2 ммоль/л, хлориди – 111 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (до 120/хв).

Показники ЦСР від 07.10.2013:

Лактат – 1,56 ммоль/л, ЛДГ – 26,12 Од/л, КФ – 0,82 Од/л, ХС – 134,15 Од/л, КК – 0,96 Од/л, АКТГ – 20,57 пг/мл, кортизол – 54,90 нмоль/л, альдостерон – 8,35 пг/мл, ТТГ – 3,61 мМе/л, Т3 – 16,07 нмоль/л, вТ3 – 12,78 пмоль/л, Т4 – 51,43 нмоль/л, вТ4 – 29,66 пмоль/л, альбумін – 80,21 мкг/мл, S-100 – 733,08 нг/л, BDNF – 71,20 пг/мл, GFAP – 6,54 нг/мл, NSE – 25,80 мкг/л, MBP – 7,12 нг/мл.

Повторний аналіз ЦСР на ПЛР до ДНК ВПГ 1,2 типів від 7.10.2013 – негативний.

Стаціонарне лікування хворої в ОКІЛ тривало протягом 28 діб, після чого хвору було виписано у задовільному стані. На момент виписки у хворої зберігалися помірно виражена моторна афазія та зниження кута рота зліва.

Хвора Г. (історія хвороби №1669), 23 роки, надійшла до відділення реанімації та інтенсивної терапії Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова 30.04.2015 на 6-ту добу захворювання з діагнозом: гострий менінгіт.

Занедужала 25.04.2015, коли з'явилися дифузний головний біль, підвищення температури тіла до 37-38°C, слабкість, зниження апетиту. Приймала німесил 1-2 рази на день з короткочасним полегшенням завдяки зниженню температури тіла до 37,0°C та інтенсивності головного болю. Ввечері 28.04.2015 посилювався головний біль, з'явилася нудота, одноразова блювота. Інтенсивність головного болю не зменшувалась після прийому німесилу. До лікаря хвора не зверталась та сама почала приймати аугментин 625 мг 2 рази на день з вечора 28.04.2015. Стан хворої не поліпшувався, та ввечері 30.04.2015 мати помітила, що хвора стала дуже млявою, «постійно спить». У зв'язку з погіршенням стану хворої мати викликала швидку медичну допомогу та хвору було доставлено до ОКІЛ 30.04.2015 р.

Під час попереднього огляду у приймальному відділенні ОКІЛ стан хворої був розцінений як тяжкий за рахунок порушення свідомості до 12 балів за шкалою ком ГЛАЗГО та явищ набряку головного мозку. У хворої було виявлено легку анізокорію $D < S$, зниження сили рефлексів до 3 балів, сумнівний симптом Керніга з обох боків та негативні симптоми ригідності м'язів потилиці та Брудзинського. З боку легень, серця, нирок та органів черевної порожнини під час попереднього огляду патології виявлено не було. Було встановлено попередній діагноз – гострий менінгіт, набряк головного мозку? Хвора була шпиталізована до відділення інтенсивної терапії ОКІЛ м. Харкова 30.04.2015 р. Призначено ацикловір внутрішньовенно у дозі 10 мг/кг на добу, левоміцетин, дексаметазон 24 мг на добу, дезінтоксикаційну, дегідратаційну та симптоматичну терапію. Протягом першої доби лікування стан хворої покращився за рахунок зменшення явищ набряку головного мозку, стан свідомості на 20 годину лікування був розцінений на 14 балів за шкалою ком ГЛАЗГО. Хвора почала скаржитись на інтенсивний головний біль, нудоту, з'явилася блювота 3-4 рази після спроб повернути голову чи тулуб на бік.

Увечері з 01.05.2015 у хворой спостерігались судоми кінцівок без порушення свідомості та неконтрольованого випорожнення, у зв'язку з чим хворій була призначена протисудомна терапія.

Клінічний аналіз крові від 01.05.2015: еритроцити – $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 120 г/л, тромбоцити – $195 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $8,4 \times 10^9/\text{л}$, е. – 4 %, п. – 9 %, с. – 71 %, л. – 14 %, м. – 2 %, ШОЕ – 23 мм/год.

Клінічний аналіз сечі від 01.05.2015: питома вага – 1,028 г/л, білок – не визначено, лейкоцити – 1-3 у полі зору, еритроцити – не визначено, циліндри – 1-2 у препараті.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 01.05.2015: колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 1,84 г/л, цитоз – $1206 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофіли – 8 %, лімфоцити – 92 %, глюкоза – 2,6 ммоль/л, хлориди – 118 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (до 150/хв).

Показники ЦСР від 01.05.2015:

Лактат – 3,43 ммоль/л, ЛДГ – 17,78 Од/л, КФ – 0,80 Од/л, ХС – 118,22 Од/л, КК – 5,03 Од/л, АКТГ – 45,99 пг/мл, кортизол – 54,90 нмоль/л, альдостерон – 12,15 пг/мл, ТТГ – 2,90 мМе/л, Т3 – 16,88 нмоль/л, вТ3 – 14,11 пмоль/л, Т4 – 48,83 нмоль/л, вТ4 – 27,38 пмоль/л, альбумін – 250,36 мкг/мл, S-100 – 721,56 нг/л, BDNF – 72,12 пг/мл, GFAP – 8,33 нг/мл, NSE – 28,52 мкг/л, MBR – 12,49 нг/мл.

Бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження крові та ЦСР: від 01.05.2015 – результат негативний.

Аналіз крові на ВІЛ – негативний

ПЛР ЦСР на ДНК ВПГ 1,2, ВЗВ, ЕБВ, ВГЛ-6, ентеровіруси від 01.05.2015 – виявлено ДНК ВГЛ-6 типу.

На четверту добу лікування стан хворой покращився за рахунок зменшення інтенсивності головного болю, зниження слабкості, нудоти, зникла блювота та з'явився апетит. Стан хворой був розцінений як середньої тяжкості, а з 9-ої доби лікування – як задовільний. Найдовше у хворой зберігались лихоманка на рівні $37,0-38,4^\circ\text{C}$ протягом 12 діб лікування та слабкість протягом усього періоду лікування в ОКІЛ.

Клінічний аналіз крові від 05.05.2015: еритроцити – $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 120 г/л, тромбоцити – $180 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $9,5 \times 10^9/\text{л}$, е. – 1 %, п. – 4 %, с. – 64 %, л. – 29 %, м. – 2 %, ШОЕ – 18 мм/год.

Клінічний аналіз сечі від 05.05.2015: питома вага – 1,025 г/л, білок – не визначено, лейкоцити – 1-3 у полі зору, еритроцити – 1-2 у препараті, циліндри – 2-3 у препараті.

10.05.2015 виконується плановий повторний забір ЦСР – колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 0,7 г/л, цитоз – $185 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофіли – 15 %, лімфоцити – 85 %, глюкоза – 2,8 ммоль/л, хлориди – 116 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (до 110/хв).

Показники ЦСР від 10.05.2015:

Лактат – 1,84 ммоль/л, ЛДГ – 24,05 Од/л, КФ – 1, 30 Од/л, ХС – 175,83 Од/л, КК – 2,24 Од/л, АКТГ – 27,68 пг/мл, кортизол – 68,52 нмоль/л, альдостерон – 6,36 пг/мл, ТТГ – 2,25 мМе/л, Т3 – 17,03 нмоль/л, вТ3 – 14,77 пмоль/л, Т4 – 52,51 нмоль/л, вТ4 – 25,76 пмоль/л, альбумін – 52,15 мкг/мл, S-100 – 832,08 нг/л, BDNF – 76,26 пг/мл, GFAP – 4,30 нг/мл, NSE – 24,46 мкг/л, МВР – 10,10 нг/мл.

Повторний аналіз ЦСР на ПЛР до ВГЛ 6 типу від 10.05.2015 – негативний.

Стаціонарне лікування хворої в ОКІЛ тривало протягом 21 доби, після чого хвору було виписано в задовільному стані. На момент виписки у хворої зберігалася помірно виражена слабкість.

Заключний діагноз: гострий серозний менінгіт ВГЛ-6 етіології, тяжкий перебіг.

Ускладнення: набряк-набухання головного мозку.

Супутні захворювання: Вегето-судинна дистонія за гіпотонічним типом, хронічний тонзиліт у стадії ремісії.

Хворий К. (історія хвороби №4019), 48 років, надійшов до відділення реанімації та інтенсивної терапії Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова 5.09.2011 на 9-ий день захворювання з діагнозом: гострий менінгоенцефаліт.

Занедужав гостро 28.08.2011, коли підвищилась температура тіла до 38°C, слабкість, зниження апетиту. Приймав парацетамол 1-2 пігулки на день з короткочасним полегшенням завдяки зниженню лихоманки до 37-37,5°C. З 3.09.2011 з'явився дифузний інтенсивний головний біль. З 4.09.2011 у хворого зросла слабкість, з'явився кашель, нудота. У зв'язку з погіршенням стану хворий звернувся до найближчої лікарні, де хворий був оглянутий терапевтом, виконана флюорографія органів грудної порожнини та встановлений діагноз – позагоспітальна пневмонія справа. Від шпиталізації до стаціонару хворий відмовився, були призначені левофлоксацин, амброксол, парацетамол та АЦЦ перорально. Наступного дня 5.09.2011 стан хворого погіршився – з'явилися судоми м'язів шиї, рук, виражена слабкість у ногах, став млявим. У зв'язку з погіршенням стану хворого жінка викликала швидку медичну допомогу та хворий був доставлений до ОКІЛ м. Харкова ввечері 05.09.2011 року.

На момент надходження до ОКІЛ стан хворого був розцінений як тяжкий за рахунок вираженої неврологічної симптоматики та явищ набряку головного мозку, інтоксикації. Свідомість була оцінена на 14 балів за шкалою ком ГЛАЗГО. Хворий був млявий, скаржився на виражений головний біль, слабкість та нудоту. На запитання відповідав мляво, «так» чи «ні». Температура тіла – 38,2°C, SpO²-98 %. Шкірні покриви бліді, без висипки. Частота дихальних рухів – 20/хв, ритм дихання не порушений. Над легеньми – жорстке дихання, вислуховується у всіх відділах, у задньо-нижніх відділах справа – невиражена крепітація. Пульс – 115 уд/хв. Артеріальний тиск – 100/70 мм.рт.ст. ЧСС 115 в 1 хв, пульс ритмічний, гарного наповнення. Тони серця приглушені, патологічних шумів немає. Язик вкритий білуватим налітом. Живіт не здутий, бере участь в акті дихання, м'який та безболісний при поверхневій та глибокій пальпації. Печінка не збільшена, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького – негативний. Зовнішніх ушкоджень, гематом, уражень кісток та м'язів не знайдено.

Під час огляду були виявлені асиметрія рефлексів D<S, асиметрія обличчя D<S за рахунок опущення кута губ, горизонтальний та вертикальний ністагм, зниження сили в ногах до 2-х балів, рефлекси збережені – на 3-4 бали.

Менінгеальні ознаки – симптом ригідності м'язів шиї та симптом Керніга позитивні на 4 бали.

Хворого було госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії та реанімації з попереднім діагнозом – гострий менінгоенцефаліт невизначеної етіології, набряк головного мозку. Позагоспітальна пневмонія нижньої ділянки справа, ДН0, 3-я клінічна група. Призначено ацикловір внутрішньовенно у дозі 10 мг/кг на добу, меропенем, аміцил, дексаметазон 24 мг на добу, дезінтоксикаційну, дегідратаційну та симптоматичну терапію.

Клінічний аналіз крові від 05.09.2011: еритроцити – $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 140 г/л, тромбоцити – $188 \times 10^9/л$, лейкоцити – $8,8 \times 10^9/л$, е. – 1 %, п. – 9 %, с. – 54 %, л. – 28 %, м. – 8 %, ШОЕ – 25 мм/год.

Клінічний аналіз сечі від 05.09.2011: питома вага – 1,028 г/л, білок – не визначено, лейкоцити – 1-3 у полі зору, еритроцити – немає, циліндри – 1-3 у препараті, солі – оксалати багато.

Глюкоза крові від 05.09.2011: 6,4 ммоль/л.

Глюкоза крові від 07.09.2011: 4,6 ммоль/л.

Клініко-біохімічний аналіз ЦСР від 05.09.2011: колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 0,91 г/л, цитоз – $17 \times 10^6/л$, нейтрофіли – 60 %, лімфоцити – 40 %, глюкоза – 3,0 ммоль/л, хлориди – 118 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила частими краплями (до 130/хв).

Показники ЦСР від 05.09.2011:

Лактат – 3,63 ммоль/л, ЛДГ – 20,13 Од/л, КФ – 1,30 Од/л, ХС – 135,83 Од/л, КК – 5,24 Од/л, АКТГ – 47,68 пг/мл, кортизол – 158,14 нмоль/л, альдостерон – 12,11 пг/мл, ТТГ – 3,13 мМе/л, Т3 – 17,29 нмоль/л, вТ3 – 12,76 пмоль/л, Т4 – 48,35 нмоль/л, вТ4 – 27,09 пмоль/л, альбумін – 82,62 мкг/мл, S-100 – 870,33 нг/л, BDNF – 73,11 пг/мл, GFAP – 7,95 нг/мл, NSE – 31,27 мкг/л, MBP – 14,03 нг/мл.

Бактеріоскопічне дослідження крові та ЦСР: від 05.09.2011 – результат негативний.

Аналіз крові на ВІЛ (ІФА) – негативний

ПЛР ЦСР на ДНК *Toxoplasma gondii*, ВПГ 1,2, ВЗВ, ЕБВ, ВГЛ-6, ентеровіруси від 05.09.2011 – виявлено ДНК HHV 6-го типу.

На другу добу лікування стан хворого погіршився за рахунок появи галюцинацій, психомоторного збудження, судом м'язів рук та тулуба. У зв'язку з чим хворому були призначені сибазон, тіопентал натрію, ГОМК. У зв'язку з порушенням ритму дихання хворий з 06.09.2011 був інтубований та переведений на апаратне дихання.

На 7-му добу лікування 11.09.2011 стан хворого поліпшився – зменшились явища набряку головного мозку та дихальної недостатності, знизилась вираженість симптомів ригідності м'язів потилиці та Керніга до сумнівних, стан свідомості покращився до 14 балів за шкалою ком ГЛАЗГО. Хворий почав самостійно дихати. Однак у хворого з'явилися галюцинації – переважно у вечірній та нічний час хворий бачив у вікнах «велосипедистів», «родичів», «колег» тощо. Галюцинаторний синдром зберігався протягом наступних 10 діб, до 21 вересня.

Клінічний аналіз крові від 18.09.2011: еритроцити – $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 130 г/л, тромбоцити – $195 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $12,6 \times 10^9/\text{л}$, е. – 2 %, п. – 6 %, с. – 62 %, л. – 25 %, м. – 5 %, ШОЕ – 31 мм/год.

Клінічний аналіз сечі від 13.09.2011: питома вага – 1,022 г/л, білок – не визначено, лейкоцити – 1-3 у полі зору, еритроцити – 1-2 у препараті, гіалінові циліндри – 2-3 у препараті.

15.09.2011 виконується плановий повторний забір ЦСР – колір – безбарвний, мутність – прозора, білок – 0,29 г/л, цитоз – $32 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофіли – 45 %, лімфоцити – 55 %, глюкоза – 2,0 ммоль/л, хлориди – 115 ммоль/л. При проведенні маніпуляції ЦСР надходила зі швидкістю 90 крапель/хв.

Показники ЦСР від 15.09.2011:

Лактат – 1,89 ммоль/л, ЛДГ – 28,61 Од/л, КФ – 0,64 Од/л, ХС – 101,27 Од/л, КК – 4,05 Од/л, АКТГ – 33,32 пг/мл, кортизол – 43,92 нмоль/л, альдостерон – 7,23 пг/мл, ТТГ – 2,75 мМе/л, Т3 – 17,35 нмоль/л, вТ3 – 15,03 пмоль/л, Т4 –

60,31 нмоль/л, вТ4 – 25,89 пмоль/л, альбумін – 36,04 мкг/мл, S-100 – 998,65 нг/л, BDNF – 76,28 пг/мл, GFAP – 3,71 нг/мл, NSE – 25,16 мкг/л, MBP – 10,56 нг/мл.

Повторний аналіз ЦСР на ПЛР до ДНК HHV 6 типів від 15.09.2011 – негативний.

У зв'язку з розвитком галюцинаторного синдрому 20 вересня 2011 р. хворому виконана МРТ головного мозку – ураження головного мозку не виявлені, визначається легка внутрішня та зовнішня гідроцефалія. Кіста верхньощелепної пазухи зліва 1,5 см у діаметрі.

На 17-му добу лікування – 22 вересня стан хворого покращився за рахунок зникнення галюцинацій, зменшення слабкості, покращення апетиту.

Хворого було виписано з ОКІЛ м. Харкова на 22-у добу лікування у задовільному стані.

ДОДАТОК 2

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

46. Аналіз роботи з ВІЛ-інфікованими хворими в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова / В. М. Козько, А. В. Гаврилов, А. В. Сохань, К. В. Юрко, Я. І. Копійченко, А. А. Гойденко. Експериментальна і клінічна медицина. 2013. № 2 (59). С. 132-135. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, статистичну обробку даних, аналіз літературних джерел, підготовано матеріал до друку).*
47. Особенности диагностики острых менингитов на современном этапе / В. М. Козько, А. В. Сохань, Я. В. Зоц, А. В. Гаврилов. Международный научный институт "Educatio". Россия, г. Новосибирск. 2014. № 7. С. 61-64. *(Дисертантом виконано ведення тематичних хворих, їх обстеження в динаміці, статистичну обробку даних, формування висновків).*
48. Сохань А. В. Уровень кортизола в спинномозговой жидкости пациентов с острыми менингитами различной этиологии. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. № 15 (52). 2015. С. 117-120.
49. Биохимические показатели цереброспинальной жидкости больных острыми менингококковыми и энтеровирусными менингитами / В. Н. Козько, А. В. Сохань, Я. В. Зоц, А. В. Гаврилов, Н. В. Анциферова, А. Э. Кононенко, В. В. Павлов, Н. Е. Христенко, В. А. Калюжный. Міжнародний медичний журнал. 2015. Т. 21. № 3 (83). С. 70-73. *(Дисертантом виконано аналіз літературних джерел, проведено роботу з медичною документацією та статистичну обробку даних, підготовано матеріал до друку).*
50. Значение клинического анализа спинномозговой жидкости у пациентов с острыми гнойными менингитами / В. Ю. Литвинова, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, Н. В. Дурнопьян, Я. В. Зоц, Н. В. Анциферова, Л. И. Маркуш. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015. № 1 (85). С. 114.

(Дисертантом проведено набір матеріалу, здійснено дослідження, сформульовано висновки).

51. Проблема нейроинфекций в работе инфекционной службы Харьковской области на современном этапе / В. Н. Козько, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, Я. В. Зоц. Медицинские новости. (Беларусь, Минск). 2015. № 7. С. 72-74. *(Дисертантом виконано ведення тематичних хворих, їх обстеження, аналіз і узагальнення отриманих даних).*
52. Сохань А. В. Полімеразна ланцюгова реакція в діагностиці гострих нейроінфекцій у дорослих. Міжнародний медичний журнал. 2016. Т. 22. № 2 (86). С. 93-95.
53. Сохань А. В. Уровень глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) цереброспинальной жидкости больных с острыми пневмококковыми менингитами. Journal of Clinical & Experimental Research. 2016. Vol. 4 (2). P. 246 - 250.
54. Сохань А. В. Рівень нейрон-специфічної енолази та білка S-100 у цереброспінальній рідині хворих на гострі бактеріальні менінгіти. Запорозький медичний журнал. 2016. № 4 (97). С. 73-76.
55. Sokhan A. V. Clinical and laboratory characteristics of enteroviral meningitis in adults. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017. № 5 (2). P. 799-805.
56. Клінічно-лабораторна характеристика гострих герпесвірусних нейроінфекцій / В. М. Козько, А. В. Сохань, І. Я. Яремко, А. А. Кузнецова. Львівський медичний часопис. 2017. Том 23, № 3 С. 39-44. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, проведено дослідження, статистичну обробку даних, підготовано матеріал до друку).*
57. Клинико-лабораторные особенности нейроинфекций у ВИЧ-инфицированных лиц / В. Н. Козько, А. В. Сохань, М. Г. Гвоздецкая, А. В. Гаврилов. Клиническая инфектология и паразитология. 2017. Т. 6. № 3 С. 335-343. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, статистичну обробку*

даних, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки, підготовано матеріал до друку).

58. Cerebrospinal fluid levels of neurospecific markers in adult patients with bacterial meningitis / A. V. Sokhan, Y. V. Zots, K. Iurko, A. V. Gavrylov, A. O. Solomennik, A. A. Kuznesova. Медицинские новости Грузии. 2017. № 9 (270). С. 61-65. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки, підготовано матеріал до друку).*
59. Kozko V., Sokhan A., Burma Ya. Diagnostic value of neurospecific markers NSE, S-100, GFAP, MBP and BDNF in cerebrospinal fluid in patients with virus meningitis. Інфекційні хвороби. 2018. № 2 (92). С. 22-28. *(Дисертантом проведено ведення тематичних хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих даних, підготовано матеріал до друку).*
60. Sokhan A. Albumin level in cerebrospinal fluid in patients with acute bacterial and virus meningitis. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018. № 6 (1). С. 38-44.
61. Biochemical parameters of cerebrospinal fluid in patients with acute viral meningitis and meningoencephalitis / V. Kozko, A. Sokhan, Ya. Burma, A. Gavrylov, A. Kuznesova. ScienceRise: Medical Science. 2018. № 4 (24). С. 23 - 27. *(Дисертантом проведено ведення тематичних хворих в динаміці, статистичну обробку даних, аналіз отриманих даних, підготовано матеріал до друку).*
62. Сохань А.В. Діагностичне та прогностичне значення рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи в цереброспінальній рідині хворих на гострі нейроінфекції. Запорозький медичний журнал. 2018. № 3 (20). С. 349-353.
63. Сохань А. В. Клініко-лабораторна характеристика гострих менінгококових та пневмококових нейроінфекцій на сучасному етапі. Міжнародний медичний журнал. 2018. № 2 (94). С. 74-79.
64. Диагностическая ценность уровня гормонов щитовидной железы в спинномозговой жидкости пациентов с бактериальным и вирусным

менингитом / В. Н. Козько, Сохань А. В., Я. И. Бурма, К. В. Юрко, В. В. Павлов, Л. И. Маркуш. Клінічна інфектологія та паразитологія. 2018. № 2. С. 57-62. *(Дисертантом здійснено дослідження хворих, узагальнено отримані результати, сформульовано висновки, підготовано матеріал до друку)*

65. Влияние нарушения функции гематоэнцефалического барьера, метаболических и эндокринных расстройств на поражение клеток ЦНС при острых бактериальных менингитах и менингоэнцефалитах у взрослых / А. Сохань, В. Козько, Я. Бурма, А. Кузнецова, В. Павлов. Znanstvena misel journal. 2018. vol. 1. № 23. С. 32-37. *(Дисертантом здійснено дослідження хворих, узагальнено отримані результати, сформульовано висновки)*.
66. Сохань А. Влияние нарушения функции гематоэнцефалического барьера, метаболических и эндокринных расстройств на поражение клеток ЦНС при острых герпесвирусных менингитах и менингоэнцефалитах у взрослых. Norwegian Journal of development of the International Science. 2018. vol. 1. № 23. С. 58-62.
67. The level of brain-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid in adult patients with acute bacterial and viral meningitis and meningoencephalitis / A. Sokhan, Ya. Burma, A. Kuznecova, V. Pavlov, A. Goidenko. European multi science journal. 2018. № 20. P. 21-24. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистичну обробку й узагальнення даних, підготовано матеріал до друку)*.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

68. Аналіз досвіду антибіотикотерапії хворих на гострі бактеріальні менінгіти / А. Г. Махмудов, А. І. Недашковська, А. В. Сохань, Я. І. Копійченко, Н. В. Анциферова. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харківський національний медичний університет. м. Харків, 15-16 січня 2013 р. С. 225. *(Дисертантом вивчено дані літератури, узагальнено отримані дані)*.

69. Analysis of clinical and laboratory parameters and efficiency of treatment of acute purulent meningitis in Kharkov's region clinical hospital of infectious diseases in 2011 – 2013 / A. V. Sokhan, O. Pavlova, A. Isaeva, Y. Zoc, V. A. Kalugniy, A. O. Solomennik, A. A. Goydenko, L. I. Markush, V. V. Pavlov, A. E. Kononenko, A. V. Gavrilo. Abstract book. 7th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists. Kharkiv, May 15 - 16. 2014. P. 257-258. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, ведення тематичних хворих, статистичну обробку даних).*
70. Проблема гострих нейроінфекцій бактеріальної етіології на сучасному етапі / В. М. Козько, А. В. Сохань, Я. В. Зоц, А. В. Гаврилов, В. О. Калюжний, А. А. Гойденко, Л. І. Маркуш, О. С. Павлова, А. В. Решетник. Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів, Тернопіль, жовтень 2014 р. ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів». Тернопіль: ТДМУ: Укрмедкнига. 2014 р. С. 112. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, ведення тематичних хворих, статистичну обробку даних).*
71. Этиологическая структура острых гнойных менингитов на современном этапе / Я. В. Зоц, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, В. А. Калюжний, Е. А. Копиленко. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина ХХІ століття». м. Харків, 20 січня 2015 р. С. 331-332. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних, сформульовано висновки).*
72. Acute purulent meningitis in the Kharkov region / V. N. Kozko, A. V. Sokhan, A. V. Gavrilo, Y. V. Zoc, A. O. Solomennik, A. A. Goydenko, L. I. Markush. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 210-й річниці Харківського національного медичного університету та 85-річчю кафедри епідеміології. м. Харків, 12-13 березня, 2015 р. С. 131-132. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних, сформульовано висновки).*

73. Визначення прогностичних показників тяжкості перебігу гнійних менінгітів та менінгоенцефалітів / В. Н. Козько, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, Б. Ю. Бережной, Я. В. Зоц, Н. В. Анциферова, Л. И. Маркуш. Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». м. Суми, 23-24 квітня 2015 р. С. 131. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
74. Етіологічна структура нейроінфекцій у ВІЛ-негативних та ВІЛ-позитивних хворих / В. М. Козько, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, В. О. Калюжний, Н. О. Христенко. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини. м. Суми, 27-28 травня 2015 р. С. 48-50. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
75. Biochemical parameters of cerebrospinal fluid in patients with acute meningococcal and enteroviral neuroinfections / A. Gavrilov, A. Sokhan, A. Kononenko, M. Mielikova. 26th European students conference "Science or fiction imagine the future of medicine". Berlin, September 23-26, 2015. P. 231. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
76. Біохімічні показники цереброспінальної рідини у хворих на гострі нейроінфекції / В. М. Козько, А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, Я. В. Зоц, Н. Е. Христенко, В. А. Калюжний, А. А. Гойденко. Інфекційні хвороби: пости і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці: матеріали IX з'їзду інфекціоністів України. м. Тернопіль, 7-9 жовтня 2015. С. 253-255. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
77. Прогностичне значення рівню лактату спинномозкової рідини у хворих на серозні менінгіти / А. В. Сохань, А. В. Гаврилов, М. Г. Гвоздецька, С. І. Молокова, В. В. Павлов. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». м. Харків, 20 січня

- 2016 р. С. 89. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*
78. Значение определения нейронспецифической эналазы в спинномозговой жидкости у больных острыми гнойными менингитами / В. М. Козько, Я. В. Зоц, А. В. Сохань, А. Э. Кононенко. «Мечніковські читання – 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій». м. Харків, 12-13 травня 2016 р. С. 91-92. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*
79. Инфекционные поражения центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов / В. Н. Козько, А. В. Сохань, К. В. Юрко, М. Г. Гвоздецкая, А. В. Гаврилов. Матеріали науково-практичної конференції «Антибактеріальна терапія у ХХІ сторіччі: проблеми та досягнення». м. Харків, 23 листопада 2016 р. С. 80-82. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*
80. Зоц Я. В., Сохань А. В. Значение изменений уровня лактата и лактатдегидрогеназы в цереброспинальной жидкости у больных острыми гнойными менингитами. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів.* м. Харків, 16-17 січня 2017 р. С. 294-296. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*
81. Sokhan A. V. Neurospecific protein NSE, GFAP and MBP in cerebrospinal fluid of patients with acute bacterial meningitis [Electronic resource]. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna, Austria, 22-25 April 2017. https://www.escmid.org/typo3conf/ext/escmid_solr/_Resources/Images/icn_abstract-hover.png
82. Клинические особенности острых менингитов герпесвирусной этиологии / А. В. Сохань, М. Г. Гвоздецкая, И. Я. Яремко, А. А. Гойденко, В. В. Павлов, Л. И. Маркуш. Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали

- науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків, 19 травня 2017 р. С. 132-133. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів)*.
83. Sokhan A. Neurospecific markers – new opportunities in the diagnosis of bacterial meningitis. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти». м. Суми, 25–26 травня 2017 р. С. 246-247.
84. Сохань А. В., Яремко І. Я. Діагностичне та прогностичне значення нейроспецифічних маркерів у хворих на менінгококовий менінгіт. Матеріали 78-ї загально університетської наукової конференції студентів та молодих вчених. м. Львів, 26-27 квітня 2017р. С. 394-395. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків)*.
85. Сохань А. В. Діагностичне значення рівнів нейроспецифічних маркерів у ЦСР хворих на гострі бактеріальні та вірусні нейроінфекції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, «Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій». м. Харків, 17-18 травня 2018 р. С. 105-107.
86. Спосіб оцінки тяжкості ураження нейронів головного мозку та прогнозу несприятливого перебігу гострих бактеріальних менінгітів / А. В. Сохань, В. М. Козько, Г. О. Соломенник, Я. В. Зоц, О. Є. Бондар. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 180-2017. ХНМУ, Укрмедпатентінформ. Київ: Укрмедпатентінформ, 2017. 4 с. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, розроблено алгоритм діагностики)*.
87. Сохань А. В., Козько В. М., Гвоздецька М. Г. Спосіб оцінки тяжкості ураження клітин головного мозку та оцінки ефективності лікування вірусних менінгітів та енцефалітів: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 242–2017. ХНМУ, Укрмедпатентінформ. Київ: Укрмедпатентінформ, 2017. 4 с. *(Дисертантом проведено клінічні*

спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).

88. Сохань А. В., Козько В. М. Патент України на винахід № 115637. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку. Опубл. 27.11.2017. Бюл. № 22. 4 с. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, розроблено алгоритм діагностики).*
89. Спосіб діагностики тяжкості перебігу гострого бактеріального менінгіту, асоційованого з гіпоксією головного мозку / А. В. Сохань, В. М. Козько, К. В. Юрко, Г. О. Соломенник, В. О. Терьошин. Патент України на винахід № 115117. 11.09.2017, бюл. № 17. 5 с *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, розроблено алгоритм діагностики).*
90. Спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого бактеріального менінгіту / В. М. Козько, Я. В. Зоц, А. В. Сохань, Г. О. Соломенник, А. В. Гаврилов. Патент України на корисну модель № 123949. 12.03.2018, Бюл. № 5. 5 с. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ
 ХАРКІВСЬКОЇ МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ
 ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
 ПРОФЕСОР Георгіяни М. А.
 «5» жовтня 2018 Р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ В НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

Матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук доцента кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України Соханя Антона Васильовича викладені в друкованих працях, патентах на винахід «Спосіб діагностики тяжкості перебігу гострого бактеріального менінгіту, асоційованого з гіпоксією головного мозку // Пат № 115117», «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку // Пат № 115637» і корисну модель «Спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого бактеріального менінгіту // Пат № 123949», розглянуті на засіданні кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти 04.10.2018 (протокол № 14) і впроваджені в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні семінарських і практичних занять.

Зав. кафедри інфекційних хвороб
 д.мед.н., професор

Малий В.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проектор з наукової роботи
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна
д.фіз.мат.н., професор Катрич В.О.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ В НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

Матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук доцента кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України Соханя Антона Васильовича викладені в друкованих працях, патентах на винахід «Спосіб діагностики тяжкості перебігу гострого бактеріального менінгіту, асоційованого з гіпоксією головного мозку // Пат № 115117», «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку // Пат № 115637» і корисну модель «Спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого бактеріального менінгіту // Пат № 123949», розглянуті на засіданні кафедри загальної і клінічної імунології та алергології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна 22.05.2018 (протокол № 10) і впроваджені в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні семінарських та практичних занять.

Завідувач кафедри загальної і клінічної
імунології та алергології
медичного факультету
д.мед.н., професор

Попов М.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету



д. мед. н., проф. В.В. М'ясоєдов

„19” * *Микола* 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку»

2. Ким і коли запропонований:

Харківський національний медичний університет МОЗ України,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Козько Володимир Миколайович
Сохань Антон Васильович

3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): 1. Сохань А. В., Козько В. М. Патент України на винахід № 115637. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку. Опубл. 27.11.2017. Бюл. № 22. 4 с.

4. Де і коли впроваджено

В лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб ХНМУ за темою «менінгококова інфекція» протокол засідання кафедри № 25 від 12 листопада 2018

5. Результати застосування методу за період з 04.03.18 по 10.11.18 рр.

позитивні

6.Ефективність впровадження за критеріями, встановленими в джерелах інформації (п.3) 100%

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний (і) за впровадження

Професор кафедри кафедри інфекційних
хвороб ХНМУ

д.мед.н.



К.В.Юрко

Завідувач кафедри кафедри інфекційних
хвороб ХНМУ

д.мед.н., професор

12.11.2018

(дата)



В.М. Козько

“Затверджую”

Перший проректор

Української медичної

стоматологічної академії

професор Дворник В.М.



2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку.
2. **Установа, що провела розробку:** ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, вул. Шевченко, 23, 36011.
3. **Джерело інформації:** Патент України на винахід «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку» №115637 від 27.11.2017. / авторів Сохань А.В., Козько В.М.
4. **Впроваджено:** в учбовий процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією ВДНЗУ «УМСА».
5. **Термін впровадження:** січень-березень 2018 р.

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

- д.мед.н., професор Г.М.Дубинська – завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;
- к.мед.н. В.А. Боднар – доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;
- к.мед.н. Н.П. Лимаренко – асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;

склали цей акт про те, що з січня 2018 р. на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією ВДНЗУ «УМСА» у навчальний процес впроваджено запропонований Соханем Антоном Васильовичем, спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку у практичні заняття з інфекційних хвороб під час практичних занять зі студентами 5 і 6 курсів медичного факультету: «ВІЛ-інфекція, класифікація, клінічні прояви та лікування».

Включення способу оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку надасть можливість майбутнім лікарям оцінювати тяжкість гострого бактеріального менінгіту, визначати хворих які потребують інтенсивної терапії та визначати ефективність лікування.

Запропоноване впровадження обговорено та затверджено на засіданні кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, протокол № 7 від 22 листопада 2018 року.

Голова: завідувач кафедри, професор

 Г.М. Дубинська

Члени комісії: доцент
асистент



В.А. Боднар
Н.П. Лимаренко

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Ізюмської
центральної міської лікарні
Винов'єв Д.І.

“2” _____ 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб діагностики та прогнозу перебігу гострих менингококових менингітів».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Козько Володимир Миколайович
Сохань Антон Васильович
Соломенник Ганна Олегівна
Юрко Катерина Володимирівна
Зоц Яна Вікторівна
Гаврилов Анатолій Вікторович
Анциферова Наталія Вікторівна

3. Джерело інформації:

Козько В.М., Сохань А.В., Зоц Я.В., Гаврилов А.В., Анциферова Н.В.
Биохимические показатели цереброспинальной жидкости больных острыми менингококковыми и энтеровирусными менингитами. Міжнародний медичний журнал, 2015; 3(83): 70-73.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

Ізюмська центральна міська лікарня

термін впровадження _____

загальна кількість спостережень 3

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень) 3
- не визначені —
- негативні —

Ефективність впровадження _____

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження
Заст. гол. лікаря з лікувальної роботи



Широкий О.В.

315

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КЗОЗ БРР
«Балаклійська центральна клінічна
районна лікарня»
Руденко М.О.



“23” червня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб оцінки ураження клітин астроглії та прогнозу перебігу гострих пневмококових менінгітів».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Козько Володимир Миколайович
Сохань Антон Васильович
Соломенник Ганна Олегівна
Юрко Катерина Володимирівна

3. Джерело інформації:

Сохань А.В. Рівень гліального кислого протеїну (GFAP) цереброспінальної рідини хворих на гострі пневмококові менінгіти. Журнал клінічних та експериментальних досліджень, 2016; 4(2):246-250.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КЗОЗ БРР «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня»

термін впровадження _____

загальна кількість спостережень 4

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень) 4

- не визначені -

- негативні -

Ефективність впровадження _____

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження
Заст. гол. лікаря з лікувальної роботи



Кравченко Ю.О.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар КЗОЗ БРР
«Балаклійська центральна клінічна
районна лікарня»
Руденко М.О.

“ 23 ” серпень 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб діагностики та прогнозу перебігу гострих менингококових менингітів».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

- Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
- Козько Володимир Миколайович
- Сохань Антон Васильович
- Соломенник Ганна Олегівна
- Юрко Катерина Володимирівна
- Зоц Яна Вікторівна
- Гаврилов Анатолій Вікторович
- Анциферова Наталія Вікторівна

3. Джерело інформації:

Козько В.М., Сохань А.В., Зоц Я.В., Гаврилов А.В., Анциферова Н.В. Биохимические показатели цереброспинальной жидкости больных острыми менингококковыми и энтеровирусными менингитами. Міжнародний медичний журнал, 2015; 3(83): 70-73.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КЗОЗ БРР «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня»

термін впровадження _____

загальна кількість спостережень 4

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень) 4
- не визначені —
- негативні —

Ефективність впровадження _____

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження
Заст. гол. лікаря з лікувальної роботи

Кравченко Ю.О.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Ізюмської
центральної міської лікарні
Зинов'єв Д.І.

“7”



2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб оцінки ураження клітин астроглії та прогнозу перебігу гострих пневмококових менінгітів».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Харківський національний медичний університет,

61022, м. Харків, пр. Науки, 4,

Козько Володимир Миколайович

Сохань Антон Васильович

Соломенник Ганна Олегівна

Юрко Катерина Володимирівна

3. Джерело інформації:

Сохань А.В. Рівень гліального кислого протеїну (GFAP) цереброспінальної рідини хворих на гострі пневмококові менінгіти. Журнал клінічних та експериментальних досліджень, 2016; 4(2):246-250.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

Ізюмська центральна міська лікарня

термін впровадження _____

загальна кількість спостережень 3

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень) 3

- не визначені 1

- негативні 1

Ефективність впровадження _____

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження
Заст. гол. лікаря з лікувальної роботи

Широкий О.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
ОКЗ «Сумська обласна клінічна
інфекційна лікарня імені
З. Й. Красовицького



А. О. Сніцарь
2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб оцінки ураження клітин астроглії та прогнозу перебігу гострих пневмококових менінгітів».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Харківський національний медичний університет,
 61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
 Козько Володимир Миколайович
 Сохань Антон Васильович
 Соломенник Ганна Олегівна
 Юрко Катерина Володимирівна

3. Джерело інформації:

Сохань А.В. Рівень гліального кислого протеїну (GFAP) цереброспінальної рідини хворих на гострі пневмококові менінгіти. Журнал клінічних та експериментальних досліджень, 2016; 4(2):246-250.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

ОКЗ «Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького»

Термін впровадження: січень 2017 – вересень 2018.

Загальна кількість спостережень: 9.

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 9,
- не визначені: 0,
- негативні: 0.

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 заступник головного лікаря
 з лікувальної роботи

І. О. Троцька

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
ОКЗ «Сумська обласна клінічна
інфекційна лікарня імені
З. Й. Красовицького



А. О. Сніцарь
2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого бактеріального менінгіту».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Харківський національний медичний університет,
 61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
 Козько Володимир Миколайович
 Соломенник Ганна Олегівна
 Сохань Антон Васильович
 Юрко Катерина Володимирівна
 Зоц Яна Вікторівна
 Гаврилов Анатолій Вікторович

3. Джерело інформації:

Козько В.М., Соломенник Г.О., Сохань А.В., Зоц Я.В., Гаврилов А.В. Спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого бактеріального менінгіту / Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №164-2018, випуск 10 з проблеми «Інфекційні та паразитарні хвороби», Київ, 2018.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

ОКЗ «Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького»

Термін впровадження: квітень 2018 – жовтень 2018.

Загальна кількість спостережень: 10.

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 10,
- не визначені: 0
- негативні: 0

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 заступник головного лікаря
 з лікувальної роботи

І. О. Троцька

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

ОКЗ «Сумська обласна клінічна

інфекційна лікарня імені

З. Й. Красовицького

А. О. Сніцарь
2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб оцінки вираженості набряку головного мозку у хворих на гострі бактеріальні та вірусні менінгіти та менінгоенцефаліти».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Сохань Антон Васильович

3. Джерело інформації:

Сохань А.В. Діагностичне та прогностичне значення рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи в церебральній рідині хворих на гострі нейроінфекції. Запорозький медичний журнал, 2018; №3:349-353.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

ОКЗ «Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького»

Термін впровадження: травень 2018 – жовтень 2018.

Загальна кількість спостережень: 10

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 10,
- не визначені: 0,
- негативні: 0.

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:
заступник головного лікаря
з лікувальної роботи

І. О. Троцька

Головний лікар
Полтавської обласної
клінічної інфекційної лікарні
Свириденко Н.П.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Спосіб оцінки тяжкості ураження нейронів головного мозку та прогнозу несприятливого перебігу гострих бактеріальних менінгітів.
2. **Джерело інформації:** Сохань А.В., Козько В.М., Соломенник Г.О., Бондар О.Є., Зоц Я.В. Спосіб оцінки тяжкості ураження нейронів головного мозку та прогнозу несприятливого перебігу гострих бактеріальних менінгітів / Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №180-2017, випуск 9 з проблеми «Інфекційні хвороби», Київ, 2017.
3. **Де і коли впроваджено:** Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Полтава.
4. **Дата початку впровадження** _____
Загальна кількість спостережень _____ §
5. **Результати застосування** методу за період з січня 2018 р. по грудень 2018 р.
Позитивні (кількість спостережень) _____ §
Не визначені _____
Негативні _____
6. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб дав змогу підвищити точність оцінки ступеня тяжкості стану хворих на гострі бактеріальні менінгіти, зокрема менінгококової та пневмококової етіології та здійснити прогноз несприятливого перебігу хвороби.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає
8. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Козько Володимир Миколайович
Сохань Антон Васильович
Соломенник Ганна Олегівна
Бондар Олександр Євгенович
Зоц Яна Вікторівна

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення

Н.О. Полтавець

„_____” _____ 2018 р.

Головний лікар
Полтавської обласної
клінічної інфекційної лікарні
Свириденко Н.П.



„28” грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого бактеріального менінгіту.
2. **Джерело інформації:** Козько В.М., Соломенник Г.О., Сохань А.В., Зоц Я.В., Гаврилов А.В. Спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого бактеріального менінгіту / Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №164-2018, випуск 10 з проблеми «Інфекційні та паразитарні хвороби», Київ, 2018.
3. **Де і коли впроваджено:** Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Полтава.
4. **Дата початку впровадження** _____
Загальна кількість спостережень _____ 8
5. **Результати застосування методу** за період з вересня 2018 р. по грудень 2018 р.
Позитивні (кількість спостережень) _____ 8
Не визначені _____ -
Негативні _____ -
6. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб дав змогу підвищити точність оцінки ступеня тяжкості хвороби в хворих на гострі бактеріальні менінгіти, зокрема менінгококової та пневмококової етіології.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає
8. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Козько Володимир Миколайович
Соломенник Ганна Олегівна
Сохань Антон Васильович
Зоц Яна Вікторівна
Гаврилов Анатолій Вікторович

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення

Н.О. Полтавець

„_____” _____ 2018 р.

“Затверджую”

Перший проректор

Української медичної

академії

професор Боднар В.М.

“ 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку.
2. **Установа, що провела розробку:** ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, вул. Шевченко, 23, 36011.
3. **Джерело інформації:** Патент України на винахід «Спосіб оцінки оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку» №115637 від 27.11.2017. / авторів Сохань А.В., Козько В.М.
4. **Впроваджено:** в учбовий процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією ВДНЗУ «УМСА».
5. **Термін впровадження:** січень-березень 2018 р.

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

- д.мед.н., професор Г.М.Дубинська – завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;
- к.мед.н. В.А. Боднар – доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;
- к.мед.н. Н.П. Лимаренко – асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;

склали цей акт про те, що з січня 2018 р. на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією ВДНЗУ «УМСА» у навчальний процес впроваджено запропонований Соханем Антоном Васильовичем, спосіб оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку у практичні заняття з інфекційних хвороб під час практичних занять зі студентами 5 і 6 курсів медичного факультету: «ВІЛ-інфекція, класифікація, клінічні прояви та лікування».

Включення способу оцінки ефективності лікування хворих на гострі бактеріальні менінгіти з ураженням головного мозку надасть можливість майбутнім лікарям оцінювати тяжкість гострого бактеріального менінгіту, визначати хворих які потребують інтенсивної терапії та визначати ефективність лікування.

Запропоноване впровадження обговорено та затверджено на засіданні кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, протокол № 7 від 22 листопада 2018 року.

Голова: завідувач кафедри, професор

Г.М. Дубинська
Г.М. Дубинська

Члени комісії: доцент
асистент

В.А. Боднар
В.А. Боднар
Н.П. Лимаренко
Н.П. Лимаренко

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар КУ «Хмельницька
центральна районна лікарня»

Залецький В.А.



“ 4 ” грудня 2017 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва впровадження: «Спосіб оцінки ураження клітин астроглії та прогнозу перебігу гострих пневмококових менінгітів».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Козько Володимир Миколайович
Сохань Антон Васильович
Соломенник Ганна Олегівна
Юрко Катерина Володимирівна

3. Джерело інформації:

Сохань А.В. Рівень гліального кислого протеїну (GFAP) цереброспінальної рідини хворих на гострі пневмококові менінгіти. Журнал клінічних та експериментальних досліджень, 2016; 4(2):246-250.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КУ «Хмельницька центральна районна лікарня»

термін впровадження _____

загальна кількість спостережень 6

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень) 6

- не визначені _____

- негативні _____

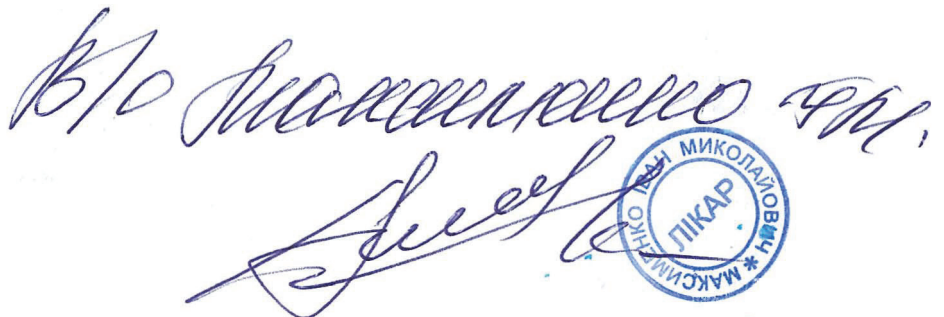
Ефективність впровадження _____

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження

Заст. гол. лікаря з лікувальної роботи

Поліщук М.О.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар КУ «Хмельницька
центральна районна лікарня»

Залецький В.А.

“ 4 ”

Гравію

2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб діагностики та прогнозу перебігу гострих менингококових менингітів».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Козько Володимир Миколайович
Сохань Антон Васильович
Соломенник Ганна Олегівна
Юрко Катерина Володимирівна
Зоц Яна Вікторівна
Гаврилов Анатолій Вікторович
Анциферова Наталія Вікторівна

3. Джерело інформації:

Козько В.М., Сохань А.В., Зоц Я.В., Гаврилов А.В., Анциферова Н.В.
Биохимические показатели цереброспинальной жидкости больных острыми менингококковыми и энтеровирусными менингитами. Міжнародний медичний журнал, 2015; 3(83): 70-73.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КУ «Хмельницька центральна районна лікарня»

термін впровадження _____

загальна кількість спостережень 6

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень) 6

- не визначені _____

- негативні _____

Ефективність впровадження _____

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження
Заст. гол. лікаря з лікувальної роботи

Поліщук М.О.