

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

УДК 616.839:616.432]+616-008:616.831.9-002]-092-085

ЗАДИРАКА Денис Анатолійович

НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ Й ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНІ
ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА СЕРОЗНІ ТА ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ І ЇХ
ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНА КОРЕКЦІЯ
В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ

14.01.13 – інфекційні хвороби

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

РЯБОКОНЬ Олена Вячеславівна,

Доктор медичних наук, професор

ЗАПОРІЖЖЯ 2016

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Сучасні уявлення про етіопатогенетичні механізми розвитку серозних та гнійних менінгітів.....	13
1.1. Особливості етіопатогенезу та клінічних проявів, підходи до діагностики й лікування серозних та гнійних менінгітів в сучасних умовах.....	13
1.2. Клініко-патогенетична роль нейрогуморальної регуляції у формуванні пристосувально-адаптаційних реакцій при нейроінфекціях.....	24
1.3. Клініко-патогенетична роль прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при нейроінфекціях.....	30
РОЗДІЛ 2. Пацієнти і методи дослідження.....	39
2.1. Клінічна характеристика хворих на серозні та гнійні менінгіти.....	39
2.2. Спеціальні методи обстеження.....	43
РОЗДІЛ 3. Клініко-біохімічна характеристика хворих на серозні та гнійні менінгіти у динаміці захворювання.....	50
3.1. Клініко-біохімічні параметри у хворих на серозні менінгіти залежно від проведеного лікування.....	50
3.2. Клініко-біохімічні параметри у хворих на гнійні менінгіти залежно від проведеного лікування.....	65
РОЗДІЛ 4. Параметри функціонального стану нейрогуморальної регуляції у хворих на серозні та гнійні менінгіти в динаміці захворювання.....	81
4.1. Показники функціонального стану вегетативної нервової системи, вмісту адренкортикотропного та соматотропного гормонів у сироватці крові хворих на серозні менінгіти залежно від лікування.....	81
4.2. Показники функціонального стану вегетативної нервової системи, вмісту адренкортикотропного та соматотропного	

гормонів у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти залежно від лікування	92
РОЗДІЛ 5 Динаміка показників стану прооксидантно- антиоксидантної регуляції у хворих на серозні та гнійні менінгіти.....	110
5.1. Показники окисної модифікації білків крові, вмісту нітритів та активності каталази в сироватці крові хворих на серозні менінгіти залежно від лікування.....	110
5.2. Показники окисної модифікації білків крові, вмісту нітритів, та активності каталази в сироватці крові хворих на гнійні менінгіти залежно від лікування.....	117
АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	126
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	145

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ	адренокортикотропний гормон
АФГ	альдегідфенілгідрозони
ВРС	варіабельність ритму серця
ІФА	імуноферментний аналіз
КУ “ОІКЛ” ЗОР	Комунальна установа “Обласна інфекційна клінічна лікарня” Запорізької обласної ради
КФГ	кетонфенілгідрозони
ОМБ	окисна модифікація білка
ПЦР	полімеразна ланцюгова реакція
СТГ	соматотропний гормон
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
HF	потужність спектра високочастотних коливань
HF norm	частка парасимпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції
Ig	імуноглобулін
LF	потужність спектра низькочастотних коливань
LF norm	частка симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції
LF/HF	індекс вегетативного балансу
NO	оксид азоту
Totalpower	загальна потужність спектра варіабельності ритму серця
VLF	потужність спектра гуморальних систем

ВСТУП

Актуальність проблеми менінгітів бактеріальної та вірусної етіології обумовлена значною частотою тяжких форм, високою летальністю, розширенням спектру етіопатогенів, труднощами лабораторної розшифровки діагнозу, що обумовлює високий відсоток етіологічно нез'ясованих менінгітів, а при ряду серозних менінгітах навіть відсутністю специфічного лікування [1-7]. Згідно даних Європейської Федерації Неврологічних Товариств, менінгіти реєструються з частотою 2-5 на 100 тис людей в країнах Європи і в десятки разів частіше в менш розвинутих країнах [8]. Незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні нейроінфекцій із застосуванням сучасної етіологічної та патогенетичної терапії, летальність від них за останні 20 років суттєво не змінилась [9]. У всьому світі нейроінфекції продовжують залишатися однією з найпоширеніших форм ураження центральної нервової системи, входячи в першу десятку причин смерті, пов'язаних з інфекційними хворобами, та займаючи друге місце серед причин первинної інвалідизації населення, поступаючись лише судинній патології головного мозку [10-14]. Незважаючи на сучасне лікування у 35-70 % реконвалесцентів менінгітів реєструється хронічна втома, депресія і порушення сну, емоційні, поведінкові та рухові розлади, когнітивна дисфункція, судоми, астено-невротичний, церебро-астеничний синдроми, що обумовлює необхідність вивчення патогенетичних механізмів, які беруть участь у пошкодженні нервових клітин та формуванні ускладнень з боку центральної нервової системи [8]

Провідну роль у перебігу інфекційних захворювань відіграє стан адаптаційно-приспосувальних можливостей організму, зниження яких призводить до метаболічних розладів, набуваючи власного патогенетичного значення [15, 16]. Особливу роль у виснаженні регуляторних та зриву адаптаційних механізмів, появі патологічної дезінтеграційної реакції має порушення балансу між симпатичним та парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи [17-19]. Відома провідна роль

нейроендокринної системи у терміновій адаптації до стресорних впливів [20], коли постійно відбувається процес урівноваження дії стрес-активуючих та стрес-лімітуючих гормонів, від оптимального співвідношення яких залежить перебіг хвороби, а порушення балансу між ними призводить до розвитку патологічних станів [21]. В останні роки з'явилися поодинокі дослідження, щодо ролі вегетативних розладів при нейроінфекціях, які є одним з основних факторів збереження залишкових явищ та обмеження пристосувальних можливостей організму [8, 22].

Сучасні погляди на патогенез нейроінфекцій свідчать про залучення великої кількості патогенетичних механізмів у їх розвиток, більшість з яких призводять до пошкодження нервових клітин, розвитку запалення мозкових оболонки та субарахноїдального простору, а також неконтрольованої системної запальної відповіді організму [23]. Одним з таких механізмів є дисбаланс у функціонуванні прооксидантно-антиоксидантної системи, який призводить до виникнення оксидативного стресу та призводить до пошкодження мембран і загибелі клітин [24-26].

Незважаючи на певну кількість наукових робіт, що присвячені нейроінфекціям, залишається недостатньо з'ясованою необхідність та можливість корекції змін нейрогуморальної та прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на серозні та гнійні менінгіти в різні періоди захворювання. Зазначене вище й обумовило напрямок нашого дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи даної кафедри на тему: «Оптимізація діагностики та патогенетичного лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання» (№ державної реєстрації 0112U005640). Здобувач є співвиконавцем цієї роботи. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією «Інфекційні та паразитарні хвороби» 13.05.2013 р. (протокол № 37).

Мета дослідження. Підвищити ефективність комплексного лікування хворих на серозні та гнійні менінгіти шляхом патогенетичного обґрунтування додаткового призначення препарату з вегетостабілізуючою та антиоксидантною дією на підставі вивчення функціонального стану вегетативної нервової системи, нейрогуморальної та оксидантно-прооксидантної регуляції.

Завдання дослідження.

1. Визначити динаміку частоти клінічних проявів вегетативної дисфункції та показник балу за опитувальником Вейна у хворих на серозні менінгіти на тлі загальноприйнятого лікування.

2. Проаналізувати частоту клінічних проявів вегетативної дисфункції та показник балу за опитувальником Вейна у хворих на гнійні менінгіти в динаміці загальноприйнятого лікування.

3. Оцінити стан нейрогуморальної регуляції у хворих на серозні менінгіти та гнійні менінгіти на тлі загальноприйнятого лікування в динаміці захворювання з урахуванням тяжкості перебігу.

4. Визначити динаміку параметрів прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на серозні та гнійні менінгіти в динаміці на тлі загальноприйнятого лікування з урахуванням тяжкості перебігу захворювання.

5. Оцінити вплив включення до комплексного лікування хворих на серозні та гнійні менінгіти мебікару на динаміку клінічних проявів вегетативної дисфункції, показника балу за опитувальником Вейна, параметрів нейрогуморальної й прооксидантно-антиоксидантної регуляції.

Об'єкт дослідження – серозні та гнійні менінгіти.

Предмет дослідження – комплекс клінічних, біохімічних, серологічних, бактеріологічних, молекулярно-біологічних, ендокринологічних, кардіоінтервалометричних параметрів у хворих на серозні та гнійні менінгіти в динаміці захворювання на тлі різних схем патогенетичного лікування.

Методи дослідження: під час роботи використовувалися загальноприйняті методи клінічного й лабораторного обстеження хворих на серозні та гнійні менінгіти; бактеріологічні та молекулярно-біологічні дослідження ліквору; серологічні дослідження крові; імуноферментні (дослідження концентрацій соматотропного (СТГ) та адренкортикотропного (АКТГ) гормонів); метод комп'ютерної кардіоінтервалометрії (визначення спектральних параметрів варіабельності ритму серця (ВРС); спектрофотометричні (дослідження параметрів окисної модифікації білків крові (ОМБ), вмісту нітритів, активності каталази); статистичні (обробка отриманих даних).

Наукова новизна отриманих результатів.

Уточнено наукові дані про частоту та термін появи ознак вегетативної дисфункції у хворих на серозні та гнійні менінгіти. Доведено, що при госпіталізації домінували прояви інтоксикаційного, загально мозкового та менінгеального синдромів при наявності окремих ознак вегетативної дисфункції у 68,8 % хворих на серозні менінгіти та у 29,6 % пацієнтів з гнійними менінгітами. З другого тижня лікування у 81,1 % хворих на серозні менінгіти та у всіх хворих на гнійні менінгіти в клінічній картині домінували ознаки вегетативної дисфункції, що підтверджувало збільшення середнього балу за опитувальником Вейна на 70 % та 115,3 % відповідно. Відзначена залежність частоти виразності цих проявів від тяжкості перебігу гнійних менінгітів. При виписці у кожного п'ятого пацієнта з серозними менінгітами та у кожного третього хворого на гнійні менінгіти зберігалися клінічні прояви вегетативної дисфункції.

Визначено функціональний стан вегетативної нервової системи та ендокринної регуляції в динаміці серозних менінгітів. Встановлено, що при госпіталізації знижені ($p < 0,01$) показники потужності ВРС основних ланок регуляції з розвитком парасимпатикотонії, знижений вміст СТГ в 2 рази ($p < 0,01$) та збільшений вміст АКТГ на 22,9 % ($p < 0,01$) у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми. На другому тижні загальноприйнятого

лікування зазначені порушення поглиблювалися за рахунок подальшого зниження вмісту СТГ ($p < 0,01$) та підвищення АКТГ ($p < 0,01$) в сироватці крові, порівняно з госпіталізацією. При виписці зберігався вегетативний дисбаланс в поєднанні низьким вмістом СТГ та високим рівнем АКТГ у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми, який корелював з показниками потужності загального спектру ВРС ($r = -0,42$, $p < 0,01$), спектру гуморальних впливів ($r = -0,48$, $p < 0,01$) та високочастотних коливань ($r = -0,38$, $p < 0,05$).

Вперше проаналізована динаміка параметрів нейрогуморальної регуляції у хворих на гнійний менінгіт в різні періоди захворювання та показана залежність змін від тяжкості перебігу. При госпіталізації у хворих з тяжким перебігом, порівняно з перебігом середнього ступеня тяжкості, зміни нейрогуморальної регуляції більш виражені за рахунок нижчих показників потужності загального спектра ВРС (в 3,7 рази, $p < 0,05$), спектрів впливу гуморальних систем (в 2,9 рази, $p < 0,05$), симпатичної активності (в 5,3 рази, $p < 0,01$) та вищого ($p < 0,05$) вмісту АКТГ в сироватці крові. В подальші терміни спостереження у хворих з тяжким перебігом гнійних менінгітів зберігалися більш виражені зміни функціонального стану вегетативної регуляції: на другому тижні лікування за рахунок нижчих показників потужності загального спектра ($p < 0,05$) та спектру симпатичних впливів ($p < 0,05$), а при виписці за рахунок нижчої потужності спектру впливу гуморальних систем ($p < 0,05$).

Поглиблено уявлення про зміни стану прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на серозні та гнійні менінгіти в динаміці захворювання. Показано наявність дисбалансу при госпіталізації зі зрушенням у бік вільнорадикального окислення, виразність якого поглиблювалася на другому тижні лікування, в подальшому на момент виписки хворих виразність цих змін зменшувалася, проте нормалізації параметрів, що вивчалися, не відбулось. Доведена залежність цих змін від тяжкості перебігу серозних менінгітів.

Вперше патогенетично обґрунтовано застосування мебікару у хворих на серозні та гнійні менінгіти з другого тижня комплексного лікування для корекції порушень показників нейрогуморальної та прооксидантно-антиоксидантної регуляції, що дало змогу поліпшити відповідні показники й зменшити клінічні прояви вегетативної дисфункції.

Практичне значення роботи.

Отримані дані про особливості змін клінічних проявів та інструментальних ознак вегетативної дисфункції в динаміці серозних та гнійних менінгітів можуть бути використані практичними лікарями для оцінки перебігу захворювання.

Включення в комплекс обстеження визначення функціонального стану вегетативної нервової системи (опитувальник Вейна, показник загальної потужності ВРС, індекс вегетативного балансу) та параметрів прооксидантно-антиоксидантної регуляції (вміст нітритів й активність каталази в сироватці крові) дозволить своєчасно індивідуалізувати патогенетичну терапію хворих на серозні та гнійні менінгіти.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб патогенетичного лікування хворих на серозні та гнійні менінгіти, який полягає у призначенні мебікару з другого тижня комплексного лікування, що дає змогу зменшити прояви вегетативної дисфункції та прооксидантно-антиоксидантних порушень.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику відділення нейроінфекцій Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, діагностичних відділень Обласної комунальної установи «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні ім. З.Й. Красовицького, Комунальної установи «Одеська міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради.

Основні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб Запорізького

державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Сумського державного університету, Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є науковою працею здобувача. Внесок автора полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, аналізі й узагальненні даних наукової літератури, розробці основних завдань дослідження, самостійному веденні та обстеженні хворих, динамічному спостереженні за пацієнтами, проведенні клінічних і організації виконання лабораторних досліджень, статистичної обробки отриманих даних. Автор особисто систематизував отримані дані, узагальнив результати дослідження, написав усі розділи роботи, сформулював висновки і практичні рекомендації, підготував до друку наукові праці, впровадив результати наукових розробок у роботу лікувально-профілактичних закладів. У наукових публікаціях за участю співавторів здобувачу належить основна частина внеску.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження оприлюднені на ІХ з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (Тернопіль, 2015); всеукраїнських науково-практичних конференціях «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб» (Суми, 2011), «Природно-осередкові інфекції» (Ужгород, 2012), «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (Харків-Тернопіль, 2014), I Міжнародній інтернет-конференції молодих вчених «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки» (Запоріжжя, 2012); всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації 2011» (Запоріжжя, 2011), «Медицина та фармація ХХІ століття – крок в майбутнє» (Запоріжжя, 2012), «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД» (Алушта, 2013); Сучасні аспекти медицини та фармації – 2013» (Запоріжжя, 2013), «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014» (Запоріжжя, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, з яких 5 статей у фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України; 1 стаття в іноземному виданні, що входить до переліку Scopus; 1 стаття у вітчизняному виданні, що включено до наукометричних баз; 10 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 180 сторінках (основний обсяг становить 144 сторінок) та складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який нараховує 313 наукові праці, з них кирилицею – 191, латиницею – 122. Дисертація ілюстрована 18 таблицями та 15 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СЕРОЗНИХ ТА ГНІЙНИХ МЕНІНГІТІВ

1.1 Особливості етіопатогенезу та клінічних проявів, підходи до діагностики й лікування серозних та гнійних менінгітів в сучасних умовах.

Інфекційні захворювання центральної нервової системи (ЦНС) – одна з найбільших проблем сучасної клінічної медицини. Питома вага нейроінфекцій у загальній патології нервової системи залежно від регіону складає від 25 % до 40 % [27], до того ж менінгіти та менінгоенцефаліти різної етіології є найбільш частими їх клінічними формами [28]. Згідно даних Європейської Федерації Неврологічних Товариств, менінгіти реєструються з частотою 2-5 випадків на 100 тис чоловік в країнах Європи і може бути в десятки разів вищою в менш розвинутих країнах [8]. Менінгіти входять в першу десятку причин смерті, пов'язаних з інфекційними хворобами в світі, та займають друге місце серед причин первинної інвалідизації населення, поступаючись лише судинній патології головного мозку [8, 10, 13].

Залежно від характеру запального процесу в оболонках мозку і, відповідно, зумовлених цим змін у складі спинномозкової рідини, менінгіти поділяють на гнійні (з переважно нейтрофільним плейоцитозом) та серозні (з переважно лімфоцитарним плейоцитозом). Перші в переважній більшості випадків викликані бактеріями, другі – вірусами, проте можуть бути обумовлені бактеріальною флорою та грибами [29, 30] .

Сучасні погляди на патогенез менінгітів свідчать про залучення великої кількості патогенетичних механізмів у їх розвитку. Більшість з цих механізмів пов'язані з порушенням нейротрофічних процесів, стресорним впливом на організм інфекційних агентів, гіпоксично-ішемічним ураженням нервової тканини, які як прямо, так й опосередковано, призводять до

пошкодження нейронів, наслідком чого є розвиток тяжких ускладнень та незворотніх змін у ЦНС [22]. Саме тому частота стійкого органічного ураження нервової системи в резидуальному періоді реєструється практично у половини реконвалесцентів [5]. Згідно з останніми дослідженнями, в Європейській популяції у 15-20 % хворих на менінгіт виникає артеріальний, а у 5-10 % – венозний інсульт, ще у 25-30 % пацієнтів спостерігаються нейропсихічні ускладнення [8]. У хворих, які вже мали резидуальні ураження ЦНС, менінгіти викликають синдром «взаємного обтяження», пошкодження перивентрикулярної області мозку, порушення венозного відтоку та аксодендритного спраутінга, діссольюцію когнітивних функцій [31, 32]. Характерні також вегетативна дисфункція, поведінкові та емоційно-вольові розлади, судоми та рухові порушення, які є одним з основних факторів зниження якості життя та обмеження пристосувальних можливостей організму до умов середовища [8, 22].

Серозні менінгіти займають провідне місце серед уражень ЦНС, питома вага яких у структурі нейроінфекцій коливається від 25 % до 70% [33-36]. Протягом останніх років дослідники відмічають збільшення захворюваності на серозні менінгіти не тільки в Україні, але й у багатьох країнах світу [37, 38].

Етіологічним чинником серозних менінгітів у 85 % хворих є ентеровіруси [39], пареховіруси з родини пікорнавірусів, які були виділені у 1990-х роках та подібні за своїми властивостями до ентеровірусів [40, 41], арбовіруси, параміксовіруси, віруси герпетичної групи [42, 43]. Збудниками серозного менінгіту можуть бути й непіогенні бактерії (*Mycobacteria*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*, *Borrelia*), атипові бактерії (*Chlamidia*, *Mycoplasma*), гриби (*Cryptococcus neoformans*). Серозний менінгіт може також асоціюватися з неопластичними процесами та васкулітами ЦНС [44].

Ентеровіруси обумовлюють понад 60 % серозних менінгітів [45-50], виникнення яких, як правило, пов'язано з представниками ентеровірусів ЕСНО30, ЕСНО6, ЕСНО9, ЕСНО11, ЕСНО13, Coxsackie А9 та В5 [33, 35, 50,

51], енцефаліти асоціюються з ентеровірусами ЕСНО 6 та 9, Coxsackie A9, B2 й B5, ентеровірусом 71 [52, 53]. В останні роки у світі є чітка тенденція активізації ентеровірусної інфекції, яка обумовлена початком циркуляції нових серотипів ентеровірусів [54, 55]. Особливістю перебігу ентеровірусних менінгітів є виявлення у більш ніж половини хворих комбінованих форм інфекції з залученням у процес інших органів та систем [56, 57]. Ентеровірусним менінгітам властиво кілька гарячкових хвиль зі значними півдобовими коливаннями температури [58], а складність у клінічній діагностиці їх, з однієї сторони, обумовлена нестійкістю та дисоціацією менінгіальних знаків [59], з іншої – частим переважанням у перші дві доби захворювання нейтрофільного плейоцитозу, який потім змінюється на лімфоцитарний [57]. Перебіг ентеровірусних нейроінфекцій частіше сприятливий, проте у пацієнтів з гіпогамаглобулінеміями виникають тяжкі ентеровірусні менінгоенцефаліти з фатальним результатом [39, 60].

Віруси герпесу займають особливе місце серед інфекційної патології нервової системи та, незважаючи на невелику питому вагу, за летальністю конкурують з тяжкими формами інших нейроінфекцій, яка при даній патології складає від 30 % до 70 % [61]. При цьому у 60-70 % пацієнтів ураження ЦНС обумовлено поєднанням декількох вірусів цього сімейства [62, 63]. Приєднання герпесвірусів до збудників інших нейроінфекцій призводить до більш тяжкого перебігу за рахунок розвитку набряку-набухання головного мозку та інфекційно-токсичного шоку [64]. Герпесвірусні менінгіти виявляються у 3 % випадків серозних менінгітів, але займають перше місце серед причин первинної інвалідізації та дезадаптації хворих [62, 65]. Неврологічний дефіцит є у понад 85 % хворих [63]. Проте близько 3 % герпесвірусних менінгітів мають малосимптомний перебіг [66]. У кожного другого хворого з оперезувальним герпесом при дослідженні ліквору визначається картина серозного менінгіту з невисоким плеоцитозом. Принаймні у 5 % хворих з інфекційним мононуклеозом Епштейн-Барр

етіології в лікворі має місце лімфоцитарний плейоцитоз і підвищення рівня білка, іноді навіть за відсутності менінгеальних симптомів [67].

Менінгіт, викликаний вірусом герпесу 2-го типу, другий за частотою серед серозних менінгітів після ентеровірусного, виникає при первинному епізоді генітального герпесу, проте не завжди супроводжується проявами останнього. У кожного п'ятого пацієнта перебіг серозного менінгіту має рецидивуючий характер (менінгіт Моларета). Причинами такого менінгіту є первинний дефіцит толл-лайн рецепторів 3, селективний дефіцит субкласу IgG, а також експресія молекули гістосумісності HLA-DRB1*01 [68, 69].

Герпетичний енцефаліт – найбільш тяжка форма ураження ЦНС, діагностується у 10–20 % від загальної кількості вірусних енцефалітів. Майже в 90 % випадків вони обумовлені вірусом простого герпесу 1-го типу [65]. Вітряночний енцефаліт, за даними літератури, виявляється у 7,5 % випадків, проте частота у загальній структурі вірусних енцефалітів сягає 35% [70, 71]. Рідко виявляються Епштейна-Барр-вірусний енцефаліт, цитомегаловірусний дифузний мікронодулярний енцефаліт [72], лімбічний енцефаліт, обумовлений вірусом герпесу 6-го типу [73-75]. Герпетичні енцефаліти виникають частіше у пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом, дефіцитом окремих субкласів IgG, дефіцитом CD19-клітин, недиференційованою Т-лімфоцитопенією та дефіцитом природних кілерів [76]. Летальність при герпетичних енцефалітах сягає 70 %, часто летальний наслідок розвивається вже протягом перших 48-72 годин захворювання від транстенторіального вклинення скроневих часток або порушення функції стовбурових центрів дихання і серцево-судинної діяльності [67, 77, 78].

Класичною тріадою герпетичних нейроінфекцій є головний біль, підвищення температури тіла та порушення ментального статусу. Особливістю клінічної картини є переважання психічних порушень над руховими, що може спричинити діагностичні помилки [79]. Тропізм герпесвірусів до нервової тканини визначає виникнення вогнищ некрозу тканини мозку, переважно у лобно-тім'яно-скроневих областях, що

призводить до розвитку грубої неврологічної симптоматики та обумовлює високу летальність [67, 80]. У хворих спостерігається дезорієнтація у просторі та часі, пригнічення або потьмарення свідомості з делірієм, виникають зорові, слухові, нюхові та смакові галюцинації й ілюзії, скронева атаксія, сенсорна афазія, підвищується агресія [67, 81]. Виникають генералізовані судоми за типом складних парціальних епілептичних нападів та розвивається оперкулярний автоматизм [67]. Дослідження ліквору дає змогу виявити незначний лімфоцитарний плейоцитоз й клітинно-білкову дисоціацію, а в деяких випадках — гіпоглікорахію та ксантохромію. Проте у багатьох пацієнтів з герметичним енцефалітом показники ліквору можуть не відрізнятися від норми, що суттєво ускладнює діагностику [77].

Проблема арбовірусних інфекцій є актуальною для багатьох країн світу. За прогнозами фахівців арбовірусні інфекції щорічно складають сотні тисяч етіологічно недиагностованих та нелікованих захворювань. Частка арбовірусів в структурі сезонних нейроінфекцій, за даними експертів, перевищує 20 % [82, 83].

Вірус лихоманки Західного Нілу є найрозповсюдженішим представником роду флавівірусів [84-86], при цьому у 60-70 % хворих переважають нейроінвазивні форми [85, 86]. В Україні циркуляція цього вірусу виявлена в 12-ти областях, а на територіях Запорізької, Херсонської, Одеської, Полтавської, Черкаської та Закарпатської областей встановлено наявність природних вогнищ [87]. Серед всіх уражень ЦНС вірусом лихоманки Західного Нілу, серозний менінгіт складає 25 % випадків, при цьому у 40-45% хворих визначається нейтрофільний плейоцитоз в лікворі протягом першого тижня хвороби [69, 84].

Кліщовий енцефаліт – класична трансмісивна інфекція, яка пов'язана з високим рівнем захворюваності в ендемічних регіонах [88]. Клінічна картина кліщових енцефалітів поліморфна [89]. Серед пацієнтів, у яких розвивається ураження ЦНС, до 10 % потребують інтенсивної терапії, 5 % - штучної вентиляції легень, а летальність сягає 2 %. В Україні переважають

легкі і середньотяжкі форми, при цьому в 40-60 % випадків реєструється вогнищева або менінгеальна форма [90].

Паротитний менінгіт спостерігається, за даними різних авторів, у 10 - 80 % хворих на епідемічний паротит [60]. Розвиток менінгіту можливий не тільки у періоді розпалу або реконвалесценції, але й навіть раніше за ураження слинних залоз [91] та обумовлений нейроалергічними факторами [92].

Лікування серозних менінгітів, у зв'язку з відсутністю етіотропних засобів для більшості збудників, основане переважно на патогенетичній та симптоматичній терапії [93, 94]. Специфічна етіотропна противірусна терапія розроблена лише для герпесвірусних уражень ЦНС, яка спрямована на елімінацію збудника за допомогою препаратів з групи ациклічних нуклеозидів. До ацикловіру найчутливіші α -герпесвіруси [44, 77]. У разі герпесвірусних нейроінфекцій, спричинених β - і γ -герпесвірусами, стартовим противірусним засобом є ганцикловір, який застосовують під контролем ліквору з переходом на прийом його пероральних форм або валганцикловіру. При резистентності до ганцикловіру, призначають фоскарнет [77].

В країнах Західної Європи та Сполучених Штатах Америки широко використовують капсидінгібуючий препарат плеконаріл, який показав свою ефективність щодо ентеровірусів [44, 95], але даний засіб не зареєстрований у нашій країні.

Відсутність специфічної етіотропної терапії призводить до поглиблення патогенетичних змін головного мозку та формування функціональних та органічних порушень ЦНС різного ступеня вираженості, що обумовлює необхідність застосування при серозних менінгітах засобів етіотропної спрямованості. Відомо, що інтерферон- α та інтерферон- γ володіють подібними властивостями й зазвичай у синергізмі посилюють прояви клітинного імунітету. Високий рівень інтерферону- α у гострому періоді хвороби та підвищення синтезу інтерферону- γ до кінця першого тижня характеризують ефективність власного противірусного захисту

організму, багато в чому обумовлюючи перебіг та результат захворювання [96]. Цим властивостям відповідають також синтетичні індуктори інтерферону, включення яких до лікування вірусних менінгітів сприяло пришвидшенню ліквідації симптомів гострого інфекційного ураження менінгеальних оболонок [96-102]. Рекомбінантні препарати α -інтерферонів продемонстрували ефективність як при герпесвірусних інфекціях, так й при серозних менінгітах невстановленої етіології [103].

Гнійні менінгіти є найпоширенішими інфекційними захворюваннями нервової системи, які завдають великих збитків економіці як розвинутих, так й країн, що розвиваються [104], займаючи особливе місце у структурі гострих нейроінфекцій [105, 106]. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України, щорічно в країні реєструється від 800 до 1200 випадків гнійних менінгітів, і хоча у 2011 році захворюваність серед населення України знизилася в 1,7 рази та склала 657 випадків [107], летальність залишилася на рівні 25 % [108, 109], досягаючи при деяких назоформах 60 % [110, 111]. Саме тому бактеріальні менінгіти входять до першої десятки серед причин смерті, пов'язаної з інфекційними хворобами в світі [9].

Аналіз етіологічної структури гнійних менінгітів виявив широкий поліморфізм збудників. В Росії та Україні з менінгококком пов'язано 60 % випадків гнійних менінгітів, пневмококком – 30 % та гемофільною паличкою типу b – 10 % [112-114]. Проте в розвинутих країнах перше місце за частотою займає *S. pneumonia* (71%), *N. meningitidis* виявляється у 12%, *H. influenza* – в 6 % випадків [115]. В осіб з імуносупресією найбільш частими чинниками є лістерія та грамнегативні бактерії. Нозокоміальний гнійний менінгіт часто спричиняється стафілококами, включаючи метицилінрезистентні штами та грамнегативні бактерії. Ентеробактерії є найбільш частими чинниками гнійних менінгітів після нейрохірургічних втручань. Змішана бактеріальна інфекція є в 1 % випадків і спостерігається у пацієнтів з переломами черепа або дуральною фістулою з виходом назовні, параменінгіальними джерелами інфекції (отит, синусит), попереднім нейрохірургічним втручанням [10, 115].

Однак з кожним роком зростає число гнійних менінгітів нез'ясованої етіології, при яких виділити збудника не вдається [112].

За даними ВООЗ менінгококова інфекція реєструється більше ніж у 150 країнах світу. В країнах Європи, де поширені серогрупи В та С, в останні роки є тенденція до зростання питомої ваги серогрупи А [116], при цьому захворюваність суттєво не змінювалася протягом останніх 30 років, а летальність значно коливалася – від 6,3 % до 14,0 % [37, 117]. Менінгококова інфекція в останні роки в країнах з помірним кліматом реєструється протягом всього року, включаючи літній період, на який припадає до 20 % від загального числа хворих, що є особливістю сучасного епідемічного процесу [91]. У структурі генералізованих зменшується частота змішаної форми та менінгококцемії при збільшенні частоти менінгіту [118, 119], з летальністю 5-13 % [120, 121].

Пневмококовий менінгіт займає 2-е рангове місце у структурі гнійного менінгіту та найчастіше викликаний серотипами 1F, 2F, 6 А, В, 12F, 18С, 19F, 23F [118, 122, 123]. В Україні пневмокок виявляється майже у кожного п'ятого хворого на гнійний менінгіт [124]. Менінгіти пневмококового генезу обумовлюють половину всіх випадків вторинних менінгітів. При цьому третина цих менінгітів мають отогенний характер, у 20% виявляється легеневе вогнище, ще у 10 % має місце ураження параназальних синусів. Проте, незважаючи на сучасні методи діагностики, в 40 % випадків встановити первинне вогнище не вдається [125]. Пневмокок також є частою причиною менінгіту у пацієнтів із травмою голови та ліквореєю [8]. Ураження ЦНС пневмококової етіології відрізняється тяжким перебігом та має найвищий, порівняно з менінгітами іншої етіології, процент летальності та інвалідизації [126-128]. Летальність при пневмококовому менінгіті 30-70 % [124, 129], сягаючи 85 % у перші 48 годин [130]. Більшість хворих потребують інтенсивної терапії та проведення реанімаційних заходів [131, 132]. Навіть при відносно сприятливому прогнозі

продовження загальномоозкового синдрому та вогнищевої симптоматики у декілька разів вища [133, 134].

Менінгіт, викликаний *Haemophilus influenzae* тип b, займає за частотою третє місце в етіологічній структурі гнійних менінгітів, обумовлюючи 5-25 % випадків [135]. За останні роки завдяки програмам вакцинації проти цієї інфекції, які діють у розвинених країнах, значно знизилася захворюваність менінгітами, обумовленими *Haemophilus influenzae* тип b [110]. Діагностика менінгіту гемофільної етіології за клінічними проявами ускладнюється завдяки переважанню у перші дні захворювання катарального та інтоксикаційного синдрому та пізньою появою неврологічної симптоматики, а також частим виявленням дисоціації менінгіальних знаків [135]. Особливістю перебігу є можливість розвитку лікворної гіпотензії, при люмбальній пункції ліквор можна отримати лише при відсмоктуванні шприцом [91]. Перебіг менінгітів гемофільної етіології найчастіше буває затяжний, з пізньою санацією ліквору чи хвилеподібним перебігом [136].

Стафілококові менінгіти займають 4-6 місце у загальній етіологічній структурі гнійних менінгітів більшості країн світу. Найчастіше ураження ЦНС викликано двома збудниками: золотистим та епідермальним стафілококами, і, як правило, є вторинними [137]. Перебіг стафілококових менінгітів завжди тяжкий з летальністю в межах 10-15 %. Вже з перших годин захворювання тяжкість стану пацієнтів визначається вираженою інтоксикацією, набряком-набуханням головного мозку, поглибленням порушення свідомості, прогресуючою грубою вогнищевою симптоматикою з парезами, паралічами, порушеннями функції тазових органів та судомним синдромом. Для стафілококового менінгіту характерний ранній розвиток гнійного вентрикуліту та лікворного блоку [138].

Частота ураження нервової системи при лістеріозній інфекції коливається від 1 % до 13 %, найчастіше реєструються у дітей 1-го року життя та дорослих старше 45-50 років, осіб з імунодефіцитними станами [139]. На відміну від бактеріального менінгіту іншої етіології, при

лістеріозному менінгіті температура тіла є субфебрильною, рідше реєструють менінгеальні знаки, в низці випадків переважає симптоматика вогнищевих уражень черепних нервів, інколи - змішаний нейтрофільно-лімфоцитарний цитоз [140], тяжкі ускладнення у вигляді вентрикуліту, абсцесу [141].

Згідно останніх практичних рекомендацій Європейської федерації неврологічних товариств з діагностики та ведення хворих на бактеріальний менінгіт [7], раннє застосування адекватної антибіотикотерапії залишається найважливішим фактором у лікуванні бактеріальних менінгітів, при цьому початкова антибіотикотерапія має бути парентеральною [I A]. Препаратом вибору при емпіричній антибіотикотерапії є цефтріаксон або цефотаксим [III B], альтернативна терапія - меропенем або хлорамфенікол [III C]. При підозрі на пеніцилін- або цефалоспоринрезистентний пневмокок, використовують цефтріаксон або цефотаксим у комбінації з ванкоміцином [IV A]. Ампіцилін/амоксицилін, якщо є підозра на лістерію [IV A]. Після встановлення збудника при пеніцилінчутливому пневмококовому менінгіті (включно інші чутливі штами стрептококів) препаратом вибору є бензилпеніцилін, або ампіцилін/амоксицилін, або цефтріаксон, або цефотаксим [IV A]. Альтернативна терапія: меропенем, або ванкоміцин у поєднанні з рифампіцином або моксифлоксацин [IV C]. При виділенні пневмококу зі зниженою чутливістю до пеніциліну та цефалоспоринів використовують цефтріаксон або цефотаксим у поєднанні з ванкоміцином та/або рифампіцином [IV]. Альтернативна терапія: моксифлоксацин, меропенем або лінезолід в поєднанні з рифампіцином [IV]. При менінгококовому менінгіті використовують бензилпеніцилін або цефтріаксон чи цефотаксим. Альтернативна терапія: меропенем, або хлорамфенікол, або моксифлоксацин [IV C]. Препаратом вибору при *Haemophilus influenzae* тип b є цефтріаксон або цефотаксим. Альтернативна терапія: хлорамфенікол або ампіцилін/амоксицилін [IV C]. Якщо з ліквору виділена лістерія, використовують ампіцилін або амоксицилін у поєднанні з гентаміцином. Альтернативна терапія: триметоприм-сульфаметоксазол або меропенем [IV,

IV C]. При менінгіті, викликаному різновидами стафілококу, використовують флуклоксацилін або ванкомицин, якщо є підозра на алергію на пеніцилін. Можна розглянути рифампіцин як додаток до будь-якого засобу і лінезолід при метицилінрезистентному стафілококовому менінгіті [IV, IV C]. Препаратом вибору при менінгітах, викликаних грамнегативними ентеробактеріями є цефтріаксон, цефотаксим, або меропенем, псевдомонадами - меропенем та/або гентаміцин [IV C].

Патогенетичне лікування менінгітів вірусної та бактеріальної етіології проводиться з дотриманням принципів, спрямованих на попередження або обмеження формування незворотніх церебральних розладів. Хворі на менінгіт повинні знаходитися на постільному режимі до остаточного одужання - повної нормалізації показників ліквору, незважаючи на нормальну температуру і зникнення патологічних симптомів. Застосовується дегідратаційна терапія, яка зменшує внутрішньочерепний тиск, використовуються препарати, які покращують кровообіг та мікроциркуляцію мозку, ноотропи, які поліпшують метаболічні процеси у клітинах ЦНС, нестероїдні протизапальні засоби, вітаміни групи В. При необхідності призначається дезінтоксикаційна та симптоматична терапія. У тяжких випадках при ускладненні менінгіту набряком-набуханням головного мозку хворий переводиться на штучну вентиляцію легень, призначається 20 % манітол, гормональна терапія [44, 98, 142, 143].

Особливе місце у комплексній терапії нейроінфекцій займають нейрометаболічні препарати. Дослідженнями доведено ефективність ноотропів нового покоління патогаму та нооклерину [125], комплексного нейропептидного препарату церебролізін [145] та цитіколінів [146]. Застосування цих препаратів, за даними досліджень, пришвидшувало нормалізацію показників крові, сприяло скороченню перебування пацієнтів у стаціонарі, зменшувало число резидуальних неврологічних наслідків.

В сучасній літературі є повідомлення про доцільність корекції імунного статусу хворих на менінгіти із застосуванням рекомбінантного

интерлейкіну-2, що дозволило дослідникам досягти кращих результатів за рахунок зменшення тривалості основних неврологічних симптомів, більш ранньої санації ліквору, пришвидшення процесу реконвалесценції [147]. В комплексному лікуванні хворих із тяжким перебігом гнійних менінгітів застосування внутрішньовенного імуноглобуліну сприяло зниженню концентрації ендотоксину в сироватці крові та позитивно впливало на відновлення функції моноцитів та гранулоцитів [148].

В останні роки особлива увага приділяється застосуванню препаратів з антиоксидантними властивостями. Зокрема застосування мексидолу забезпечувало покращення клінічного перебігу захворювання за рахунок підвищення резистентності тканини мозку до гіпоксії, покращення мікроциркуляції, відновлення ферментативної ланки антиоксидантного захисту [149]. Була показана доцільність використання біоантиоксиданту мелатоніну в комплексі лікувальних заходів у хворих на менінгіт, який скорочував тривалість гарячкового періоду й строки санації спинномозкової рідини, знижував рівень факторів інфекційного процесу, активуючи ферментативний компонент антиоксидантної системи, та маючи імуномодулюючий вплив на клітинну ланку імунітету [150]. В ряді досліджень доведено високу антиоксидантну та антигіпоксичну активність цитофлавіну та реамберину з відновленням антиоксидантного потенціалу сироватки крові та ліквору, що дозволило скоротити тривалість основних клінічних симптомів захворювання у хворих на менінгіти різної етіології [99, 151]. Проте в представлених в літературі способах патогенетичного лікування не було враховано корекцію функціональних порушень з боку вегетативної нервової системи.

1.2 Клініко-патогенетична роль нейрогуморальної регуляції у формуванні пристосувально-адаптаційних реакцій при нейроінфекціях.

Відомо, що у здійсненні компенсаторно-пристосувальних реакцій провідну роль відіграє нейрогуморальна регуляція, від резервних

можливостей якої залежить здатність організму пристосовуватися до нових і екстремальних умов життєдіяльності. Тісна взаємодія симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС) та гуморальних впливів, які регулюють гемодинамічні функції організму, дозволяє забезпечувати досягнення оптимальної адаптації до мінливих умов внутрішнього і зовнішнього середовища, тому що нейрогуморальна регуляція реагує на зміни швидше за гемодинамічні метаболічні, енергетичні відхилення, тобто дозволяє найбільш раніше визначити ознаки неблагополуччя пацієнта [152-154]. Серцевий ритм є індикатором цих змін, саме тому дослідження варіабельності ритму серця (ВРС) вважається адекватним та неінвазивним методом оцінки функціональних резервів організму, має важливе прогностичне та діагностичне значення, дає змогу спостерігати за ефективністю лікування [155-160].

ВРС є зміною тривалості інтервалів RR в часі або їх коливання щодо середнього значення при наявності синусового ритму і відображає ступінь вираженості синусової аритмії. Для оцінки ВРС використовують показники, рекомендовані Комітетом експертів Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології. У клінічних дослідженнях найчастіше використовують спектральний метод аналізу ВРС, який дає інформацію про розподіл потужності в залежності від частоти коливань [161]. Вважається, що зниження показників ВРС і/або наявність дисбалансу свідчить про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності та є несприятливими факторами для прогнозу перебігу захворювання [162].

Забезпечуючи необхідну міру діяльності організму на різних структурно-функціональних рівнях, починаючи з клітинного метаболізму і закінчуючи вищими системними відносинами, вегетативна регуляція відіграє роль контролюючого механізму, визначаючи енергетичну, трофічну, адаптаційну захисну функції організму [163, 164]. Анатомо-морфологічно у будові ВНС виділяють сегментарний (периферичні вегетативні нерви і

сплетіння, вегетативні ганглії, бічні роги спинного мозку, ядра вегетативних нервів у стовбурі головного мозку) і надсегментарний відділи (структури верхніх відділів стовбура мозку, гіпоталамус, лімбічна система та асоційовані зони кори головного мозку). Трофотропний та ерготропний впливи з центральних утворень на периферичні вегетативні еферентні системи реалізуються під контролем сегментарних структур двома шляхами – нервово-провідниковим та нейрогуморальним. Діяльність надсегментарних вегетативних утворень відрізняється інтегративним характером: забезпечує узгодження вегетативних функцій з емоційними, моторними, ендокринними реакціями для забезпечення цілісності поведінкового акту [165]. При дії подразників адаптивні симпатичні і парасимпатичні реакції здійснюються саме під контролем надсегментарних апаратів, діє принцип синергічності - посилення функції одного відділу призводить до компенсаторної напруги іншого, повертаючи функціональну систему до гомеостатичних показників [166, 167]. Однак «принцип терезів» відносно симпатичної і парасимпатичної іннервації дієвий лише у фізіологічних умовах. У стані перенапруги, зриву адаптації, порушується регуляторна функція і, відповідно, посилення активності одного відділу не призводить до відповідних змін функції іншого, що клінічно проявляється симптомами вегетативної дисфункції та є важливою ланкою патогенезу більшості захворювань [168-170].

Відомо, що термінова адаптація завжди відбувається за активної участі симпатичного відділу ВНС. Нормальна вегетативна реакція пов'язана з активацією вищих регуляторних центрів, саме тому симпатичний тип нервової регуляції розглядається як норма [171]. Порушення функції та / або структурної цілісності утворень симпатичного відділу призводить до втрати або зниження компенсаторних можливостей організму в умовах зміни гомеостазу (фізичне навантаження, крововтрата, гіпертермія та інше) під впливом зовнішніх або внутрішніх факторів або порушення функції внутрішніх органів (серцева, ниркова, печінкова недостатність, набряк-набухання головного мозку тощо), які дозволяють підтримувати

життєдіяльність організму в екстремальних ситуаціях [172]. Проте тривала парасимпатикотонія призводить до перенапруження і виснаження регуляторних механізмів, зриву адаптаційних механізмів і появи патологічних відхилень і захворювань [17]. При підвищеному парасимпатичному тонусі, за наявності патологічної вегетативної реактивності, можливе слабе зростання симпатичного тону у відповідь на подразники, або навіть ваготонічна реакція, яка у сучасній фізіології вважається патологічною формою психовегетативного синдрому, реакцією дезінтеграції [18, 19].

Технології спектрального аналізу ВСР активно застосовують в кардіології [173-175], пульмонології [175-178], нефрології [179], неврології [180-182], дерматовенерології [183-185], ендокринології [186, 187], гастроентерології [188, 189]. Останнім часом все більший інтерес представляє вегетативна дисфункція при інфекційній патології, зокрема продемонстрована роль ВНС при хронічному гепатиті С [190], хронічному бруцельозі [191], кору [192].

На сучасному етапі нейроінфекція розглядається як хвороба дезадаптації, у розвитку якої суттєвого значення набуває автономна дизрегуляція, яку спричиняють, з одного боку, деструктивні зміни у ВНС, а з іншого - функціональні порушення [193]. Враховуючи підвищену чутливість утворень ВНС до гіпоксії [194], яка є однією з провідних ланок при менінгітах, в першу чергу страждають центральні структури в області ретикулярної формації стовбура, нижніх олив довгастого мозку і червоних ядер середнього мозку, ішемія вегетативних центрів супроводжується симптомами випадіння функції симпатичного відділу ВНС на ствольовому рівні. Це призводить до недостатності вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення. Вегетативна дисфункція, що розвивається внаслідок нейроінфекцій, проявляється судинно-алгічно-трофічними порушеннями на сегментарному рівні та перманентними і пароксизмальними вегетативними розладами з дисбалансом симпатичної та парасимпатичної регуляції - на надсегментарному [195]. При тяжкому перебігу

менінгоенцефалітів мав місце значний дисбаланс стану ВНС, нестійкість як симпатикотонії, так і парасимпатикотонії, тоді як перебіг середньої тяжкості супроводжувався підвищенням активності механізмів симпатичної регуляції [196]. Враховуючи, що головний мозок є вищим інтегративним органом організму, саме вивчення характерних адаптивних реакцій мозку є важливим для визначення прогнозу розвитку захворювання, ймовірності розвитку ускладнень, контролю лікування та можливостей відновлення в реабілітаційному періоді [197].

Відомо, що термінова адаптація до стресу реалізуються перш за все через нейроендокринну систему та характеризується активацією гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної й адренергічної систем [20]. При цьому відбувається інтенсивне вивільнення відповідних гормонів і медіаторів: адренкортикотропного гормону (АКТГ), соматотропного гормону (СТГ), а також катехоламінів, глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів та інших [198].

АКТГ відноситься до протизапальних гормонів [199], активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, стимулює кору надниркових залоз, підвищуючи секрецію глюкокортикоїдних гормонів, через які впливає на адаптаційні процеси [200, 201]. Глюкокортикоїди відіграють важливу роль у забезпеченні життєдіяльності організму, регулюючи обмін речовин, харчову поведінку, активність серцево-судинної системи. Крім імуносупресивної дії, вони потенціюють захисну реакцію імунної системи. Циркадне і стрес-індуковане збільшення рівня цих гормонів необхідно для виживання нейронів гіпокампу, консолідації пам'яті, утворення збуджуючих синапсів і дендритів хребта. Захисну дію глюкокортикостероїди проявляють насамперед тим, що підвищують у крові вміст глюкози, збільшуючи тим самим енергетичні ресурси організму [202]. Проте, надлишок цих гормонів в організмі при стресі призводить до гальмування нормальної імунної відповіді, що обумовлюється поступовим руйнуванням лімфоїдної тканини, супроводжується зниженням утворення антитіл, а також зменшенням кількості лімфоцитів, базофілів і еозинофілів в крові, розвивається вторинний

стероїдний імунодефіцит. Також відомо, що вони послаблюють анаболічну дію СТГ на тканини, впливаючи не тільки синтез, але й на кінцеві ефекти інших гормонів, які є синергістами СТГ [21].

Збільшення АКТГ відображає загальну закономірність реагування ЦНС на потужний активуючий вплив, яке виражається перебудовою нейрохімічного балансу головного мозку у бік переважання холінореактивних та глутаматних систем, які є прямими активаторами процесів гіпоталамо-гіпофізарної нейросекреції [203, 204].

СТГ відноситься до стрес-лімітуючої системи організму [205], володіє вираженими імуноактивуючими властивостями, здатен оберігати імунокомпетентні клітини від супресуючої дії АКТГ та глюкокортикоїдів, а також стимулює імунну систему, активуючи проліферацію плазматичних клітин, синтез гама-інтерферону, активність макрофагів та підсилюючи активність Т-хелперів 1-го типу [206-210].

Відомо, що при стресорних впливах постійно йде процес урівноваження дії СТГ та АКТГ, саме тому від оптимального співвідношення цих гормонів залежить перебіг хвороби, а порушення балансу між ними веде до розвитку патологічних станів [21]. Дослідженнями виявлено, що гормональний дисбаланс, який характеризується низьким вмістом СТГ та високим АКТГ у сироватці крові хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, корелював зі зниженням когнитивних та мнестичних функцій у [211], а при ішемічному інсульті характеризував дисергічний тип адаптації стрес-регулюючих систем організму [212].

В сучасній літературі є невелика кількість робіт, присвячених визначенню ролі зазначених вище гормонів в перебігу захворювання. Показано, що нейроінфекції, як правило, супроводжуються значним дисбалансом гормонів стресу: АКТГ та СТГ [21]. Низький рівень СТГ та кортизолу за відсутності динаміки відновлення гормонального дисбалансу, дозволив дослідникам [213] прогнозувати несприятливий перебіг нейроінфекцій.

1.3 Клініко-патогенетична роль прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при нейроінфекціях.

У дослідженнях останніх років встановлено, що у патогенезі більшості захворювань важливу роль відіграє оксидативний стрес, який призводить до пошкодження мембран і загибелі клітин [25, 26, 214]. Оксидативний стрес можна умовно розділити на три етапи: ініціація активних форм кисню – вільнорадикальне окислення; утворення вільних радикалів; перекисне окислення ліпідів і білків [215, 216]. Вільнорадикальне та перекисне окислення є невід'ємною ланкою таких важливих біологічних процесів, як модифікація білка, транспорт електронів у дихальному ланцюзі, синтез простагландинів і лейкотрієнів, проліферація і диференціація клітин, метаболізм і синтез катехоламінів, фагоцитоз, метаболізм деяких ксенобіотиків [217].

Одним з найважливіших медіаторів внутрішньоклітинної й міжклітинної взаємодії є оксид азоту (NO) [218, 219], який є нестабільною молекулою та у результаті швидкого переходу в нітрати (NO₂) та нітроти (NO₃) має короткий період напівжиття (5-30 с), що пояснює складність виявлення його в біологічних рідинах.

NO - газоподібний месенджер, який відіграє роль універсального модулятора різноманітних функцій організму, включаючи регуляцію дихання, підтримання імунного статусу організму, серцево-судинного гомеостазу, активності макрофагів, експресії генів, пластичності нервової тканини, пам'яті, вивільнення нейротрансмітерів [219, 220, 221]. Показано важливу моделюючу роль NO при стрес-реакції, при якій останній формує швидко й тривалу адаптацію [222], тому деякі дослідники навіть виділяють NO як окрему «стресс-лімітуючу NO-систему» [223]. Відомі й антиоксидантні властивості NO, які перешкоджають перебігу перекисного окислення ліпідів та білків за рахунок інгібування радикалів та ефективної взаємодії з ними, в результаті чого знижується продукція останніх [224]. Однак властивості NO як ефектора в тих чи інших реакціях залежать від

кількості та місця продукції даного з'єднання. Таким чином, NO, залежно від конкретних умов, властиві як пошкоджуючи так й захисні функції [218, 219].

Синтез NO здійснюється з амінокислоти L-аргінін за участі ферменту NO-синтази (NOS), через індукцію якої, γ -інтерферон посилює цитотоксичність макрофагів, як імуномодулятор підвищує і / або знижує антитілоутворення, гальмує алергічну відповідь (секрецію IgE) [225].

Як відомо, NO регулює апоптоз нейтрофілів, володіє проапоптичною дією відносно пухлинних клітин, ряду бактерій та вірусів [221], виконує функції медіатора запалення: підвищує продукцію медіаторів запалення; викликає релаксацію гладком'язових клітин судин, в результаті чого збільшується судинна проникність [226], що сприяє ексудації рідини, білків плазми і лейкоцитів; стимулює синтез і вивільнення прозапальних цитокінів, лейкотрієнів, хемокінів, які, в свою чергу, стимулюють міграцію лейкоцитів у вогнище запалення [204, 227]. При септичних станах NO є ключовим медіатором активації гіпоталамо-гіпофізарної осі, і його гіперпродукцією обумовлені низькі концентрації адренкортикотропіну і вазопресину, які викликають прогресування запалення [228]. Доведено участь високоактивних сполук NO у капілярній дисфункції, гіпотензії, васкулярною гіпореактивністю до вазоконстрикторів та пошкодженні тканин, що в кінцевому підсумку призводить до поліорганної недостатності при етіологічно полімікробному (змішаному) сепсисі [229].

На противагу цьому, NO виконує також протизапальну функцію, яка пов'язана з контролем біосинтезу протизапальних цитокінів. У цьому сенсі NO є справжнім регулятором запалення, що доводить його ставлення до медіаторів регуляторної імунноенейроендокринної системи [218]. Однак при тривалому збереженні стресових станів в організмі пригнічується синтез NO, що обумовлює формування вторинних імунодефіцитних станів, а також зниження природної антиінфекційної резистентності, оскільки саме продукція макрофагами NO забезпечує їхню протимікробну активність і спроможність до руйнування патогенних мікроорганізмів [226].

Відомо, що NO бере участь у регуляції численних функцій ЦНС. NO-продукуючі клітини (нейрони, глія) широко розповсюджені в утвореннях головного та спинного мозку [230]. У ЦНС NO приймає активну участь в міжнейронному зв'язку як нейромедіатор у центральній та периферичній нервових системах, причому основна роль NO полягає в синаптичній пластичності; регуляції церебрального кровотоку, встановленні міжнейронних синаптичних зв'язків під час розвитку нервової системи [231].

Важлива роль NO в регуляції секреції збуджуючих амінокислот, глутамату та аспартату, а також нейротрансмітерів, дофаміну, норадреналіну, серотоніну, ацетилхоліну, γ -аміномасляної кислоти. Повідомляється про зростання у лікворі концентрації глутамату, аспартату і NO при запальних, травматичних, ішемічних захворюваннях головного та спинного мозку [232].

Відомо, що при гіпоксії, тавмах, нейроінфекціях та нейродегенерації, старінні у мозку зростає вироблення NO (переважно за рахунок активації синтезу індукібельної NOS (iNOS)) та / або супероксида (O_2^-), а також перекису водню. В дослідженнях показано, що активація глії при запаленні під впливом ліпосахаридів, які є структурним компонентом клітинної стінки грамнегативних бактерій, викликало експресію iNOS в астроцитах і мікроглії [222, 234]. Активовані (інфекцією, токсикозом) нервові клітини викликають загибель нейронів, особливо чутливих до високих концентрацій NO, який викликає ексайтотоксичність, стимулюючи викид глутамату [23, 235]. Таким чином, експресія гена iNOS викликає серйозні патофізіологічні зміни: збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єру, активацію клітинного складу мікроглії з розвитком імунопатологічних реакцій, що відіграє основну роль в патогенезі менінгітів різної етіології [236].

На даний момент отримані переконливі докази участі NO у патогенезі лихоманки Денге [237], хантавірусної інфекції [238, 239], персистуючих діарей [240], амебіазі [241], герпетичних інфекціях [242], лістеріозі та псевдотуберкульозі [243].

Однак у літературі мало робіт присвячених NO та його метаболітів при нейроінфекціях. Існують лише поодинокі дослідження о ролі цього бактеріальних та вірусних менінгітах у дітей [244, 245].

Відносно новим напрямком для оцінки стану вільнорадикальних процесів є дослідження окисної модифікації білків (ОМБ), що є нормальним функціональним процесом в метаболізмі клітини, з яким пов'язані антиоксидантні, захисні та адаптаційні реакції організму [246, 247].

В умовах окисного стресу при підвищенні генерації активних форм кисню на фоні зниження антиоксидантного потенціалу домінують процеси нерегульованої ОМБ, яка призводить до втрати біологічної активності клітин, сприяє появі нових антигенів, провокує імунну або аутоімунну відповідь [248-250]. Білки є не тільки мішенню окисного впливу у клітинах, але й виступають каталізаторами окисного пошкодження, відіграючи ключову роль у молекулярних механізмах окисного стресу, та запускають деструкцію інших біомолекул таких як ліпіди та дезоксирибонуклеїнова кислота клітин [251, 252]. Формування вторинних продуктів окисного стресу супроводжується появою окислювально-модифікованих білків з підвищеною імуногенністю, частковою або повною втратою функцій, які є джерелом вільних радикалів, що призводить до виснаження запасів клітинних антиоксидантів, зниження адаптаційних процесів в цілому та сприяє розвитку патологічних станів [253-256]. Продукти ОМБ мають тривалий період напіврозпаду, стабільні та специфічні, їх кількість зростає в результаті посттрансляційної ОМБ та протеолітичної деструкції, саме тому ОМБ є найбільш раннім та надійним індикатором редоксгомеостазу [257-259].

Шляхи та кінцеві продукти ОМБ складні, проте існує ряд характерних хімічних форм, які утворюються в більшості випадків. До таких продуктів відносяться карбонільні похідні групи білків, коли утворюються альдегідні (альдегіддинітрофенілгідразони) та кетоніві (кетондинітрофенілгідразони) групи амінокислотних залишків [260, 261]. При цьому оцінка спонтанного окислення білку характеризує окисний потенціал організму, тоді як

стимульована (метал-каталізована) ОМБ - ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму.

Доведено провідну роль ОМБ у етіопатогенезі ішеміко-гіпоксичних пошкоджень головного мозку різного генезу [262-264], хвороби Паркінсона, Альцгеймера та катаракти [265, 266], туберкульозу [267], гострих кишкових інфекцій [246, 268], вірусних гепатитів [269, 270].

Останнім часом відзначається роль ОМБ при ураженні ЦНС різного генезу. Одним з механізмів ушкодження нейронів є зниження активності ферментів антиоксидантного захисту мозку та збільшення продуктів ОМБ, які стимулюють синтез транскрипційного фактора та синтез прозапальних цитокінів, формуючи порочне коло вторинних ушкоджень [247, 271, 272]. Подібні зміни модифікують білкові фрагменти нейрональних мембран, погіршують чутливість та специфічність рецепторів, генерують утворення та провідність нервового імпульсу, що призводить до дисбалансу процесів гальмування та збудження в ЦНС, ініціює загибель нейроцитів шляхом апоптозу або некрозу [273]. Виявлено, що найбільш інтенсивне й тривале підсилення реакції вільнорадикального окислення ліпідів і білків спостерігається при гіпоксії, запальних та інфекційних процесах у ЦНС [274].

При нейроінфекціях проблема окисного стресу висвітлена присвячена, в основному, перекисному окисленню ліпідів. У дітей, хворих на серозні та гнійні менінгіти у гострий період захворювання зареєстровано активізація процесів перекисного окислення ліпідів як у крові так й у лікворі, що є діагностичним критерієм запального процесу мозкових оболонок [275, 276]. Доказана максимальна вираженість процесів перекисного окислення ліпідів в періоді розпалу пневмококового менінгіту за відсутності значущих морфологічних ознак поширеності некротичних та некробіотичних змін нейронів кори головного мозку [277]. Виявлено значну роль в патогенезі менінгітів та менінгоенцефалітів у дітей рівня продуктів ОМБ, який корелював з тяжкістю перебігу захворювання [247, 278, 279].

В механізмах регуляції вільнорадикальних та перекисних процесів ключову роль відіграє антиоксидантна система, яка обмежує процеси окислення білків та ліпідів, контролює рівень в організмі активних форм кисню, вільних радикалів, підтримує гомеостаз при взаємодії організму з мінливими умовами внутрішнього та зовнішнього середовища для забезпечення його життєдіяльності [280-282].

В ЦНС виділяють чотири групи антиоксидантної системи. До першої групи відносять жиророзчинні ендogenous антиоксиданти: токоферолі, убіхінон, ретинол та мелатонін. Друга група має найбільше значення саме у захисті нейронів в умовах ішміко-гіпоксичного ураження, до якої відносять антиоксидантні ферменти: супероксиддисмутазу, глутатіонредуктазу, каталазу. Третю систему складають два ферменти - глутатіонпероксидаза та глутатіонтрансфераза. Четверта захисна система існує для детоксикації двовалентного заліза і представлена церулоплазміном, трансферином, феритином та лактоферином. Вона регулює метал-каталізуючі реакції утворення гідроксил-радикала (реакції Фентона і Габера - Вейса) [271].

Каталаза - фермент, який руйнує перекис водню без участі акцепторів кисню, а донором електронів є сам перекис водню. Молекула каталази складається з чотирьох однакових субодиниць. Даний фермент присутній практично у всіх тканинах організму, але найбільша активність виявлена в еритроцитах, печінці, нирках та мозку. Каталазу відносять до ферментів, які найбільш довго зберігають високу активність, майже не вимагають енергії активації, а швидкість реакції розкладання перекису водню, лімітується лише швидкістю дифузії субстрату до активного центру ферменту. Особливістю каталази, що принципово відрізняє її від інших антиоксидантів, є виконання подвійної функції - каталазної та пероксидазної. При високих концентраціях перекису водню в клітині переважає каталазна активність, а при низьких концентраціях - пероксидазна. Кількісне співвідношення каталази і перекису водню в клітині обумовлює можливість реалізації каталазної або пероксидазної функції цього ферменту [283-285].

Каталаза забезпечує захист нейроцитів від токсичної дії активних форм кисню в умовах ішемії та гіпоксії, саме недостатня кількість цього ферменту призводить до прогресування процесів перекисного окислення ліпідів та білків та, як наслідок, збільшення зони пошкодження нервової тканини [271, 286, 287]. При нейроінфекціях у дітей, хворих на менінгіти, виявлено зниження вмісту у лікворі та крові каталази [278, 288] супероксиддисмутази, α -токоферолу [275, 276, 288], саме тому включення в комплекс терапії патологічних і критичних станів антиоксидантів вважають перспективним напрямком для підвищення якості лікування і зниженню летальності хворих [289].

РЕЗЮМЕ

Актуальність серозних та гнійних менінгітів визначається розвитком тяжких форм та ускладнень, високими показниками захворюваності та летальності при деяких клінічних формах, розширенням спектру етіологічних чинників, зростанням резистентності традиційних збудників до найбільш поширених антибактеріальних та противірусних препаратів. Крім цього у третини реконвалесцентів, не зважаючи на сучасні медикаментозні засоби, зберігаються клінічні прояви вегетативної дисфункції.

Ініціація та прогресування патологічного процесу залежить від стану функціональних резервів організму та режимів функціонування регуляторних систем, які забезпечують ефективну адаптацію до мінливих умов зовнішнього середовища. В даний час накопичено значну кількість фактів, що розглядають імунну систему спільно з нервовою та ендокринною як багатокomпонентну морфофункціональну загальнорегуляторну, взаємодія яких забезпечує нормальне функціонування організму, підтримуючи сталість його внутрішнього середовища.

Менінгіт розглядається як хвороба дезадаптації, у розвитку якої суттєвого значення набуває автономна дизрегуляція, яку спричиняють, з одного боку деструктивні зміни у вегетативній нервовій системі, а з іншого –

функціональні порушення, у тому числі пов'язані зі стресовими та емоційно-вегетативними регуляторними змінами. Вегетативна дисфункція, що розвивається внаслідок дії збудників нейроінфекцій, проявляється дисбалансом симпатичної та парасимпатичної регуляції, що може не тільки затримувати процес одужання, але й є одним з чинників, які обумовлюють збереження в періоді реконвалесценції астенічного, церебро-астенічного, лікворно-гіпертензійного синдромів.

Дослідженнями останніх років встановлено, що окислювально-відновні процеси і, головним чином, процеси вільнорадикального окислення визначають стабільність гомеостазу організму. В результаті порушення активності цієї системи накопичуються токсичні продукти, що є однією з причин розбалансування регуляції гомеостазу, які призводять до суттєвих метаболічних, гормональних та глибоких порушень в системі детоксикації, змін імунного статусу. При менінгіях висока вірогідність розвитку оксидантного стресу обумовлена, насамперед, високою інтенсивністю окиснювального метаболізму мозку, його високим забезпеченням киснем та наявністю широкого спектру ферментів, які генерують активні форми кисню.

В умовах окисного стресу й неконтрольованої реакції активних форм кисню переважають процеси нерегульованої модифікації білків, яка призводить до зростання імуногенності протеїнів та підвищення вірогідності подальшого синтезу аутоантитіл. Велику роль у формуванні та прогресуванні окисного стресу в ЦНС відіграє NO, продукція якого з одного боку призводить до розвитку пошкодження шляхом утворення радикалів і пероксидації ліпідів, а з іншого – може чинити сприятливу дію за рахунок вазодилатації і перфузії. Підвищення активності NO асоціюється із запальним процесом та обумовлює втрату селективної проникності гематоенцефалітичного бар'єру, посилює розлади мікроциркуляції, розвиток набряку тканини головного мозку.

Зазначене вище обумовило напрямок нашого дослідження, а саме комплексне визначення змін нейрогуморальної й прооксидантно-

антиоксидантної регуляції, що на наш погляд, дозволить виявити патогенетичні особливості та удосконалити патогенетичне лікування хворих на серозні та гнійні менінгіти.

РОЗДІЛ 2

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих на серозні та гнійні менінгіти

За період 2010-2013 років під спостереженням перебувало 116 хворих, у тому числі 64 пацієнти на серозні менінгіти та 52 пацієнти на гнійні менінгіти, які проходили обстеження та лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, а також у відділенні № 1 Комунальної установи “Обласна інфекційна клінічна лікарня” Запорізької обласної ради (КУ “ОІКЛ” ЗОР). Усі хворі введені до дослідження за випадковою ознакою та письмовою інформованою згодою. Серед обстежених пацієнтів на серозні менінгіти чоловіків було 38 (59,4 %), жінок – 26 (40,6 %). Серед хворих з гнійними менінгітами чоловіків було 29 (55,8 %), жінок – 23 (44,2 %). Вік хворих коливався від 18 до 74 років. При серозних менінгітах середній вік склав ($31,4 \pm 1,9$), при гнійних менінгітах – ($39,0 \pm 2,7$) років.

Діагноз серозного менінгіту встановлено за результатами клінічних даних та наявності лимфоцитарного плейоцитозу при цитологічному дослідженні ліквору. Етіологічну розшифровку серозних менінгітів проводили шляхом виявлення ДНК герпесвірусів (вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів, вірусу Епштейн-Барр та цитомегаловірусу), ДНК аденовірусів та РНК ентеровірусів у лікворі методом полімеразної ланцюгової реакції з вирощанням тест систем «ДНК технологія» (Росія). Для діагностики менінгітів, обумовлених вірусом Лихоманки Західного Нілу використовували імуноферментний аналіз з визначенням імуноглобулінів G та їх авідності у сироватці крові хворих за допомогою тест систем «Euroimmun»(Німеччина).

Діагноз гнійного менінгіту встановлено на підставі клінічних даних та наявності нейтрофільного плейоцитозу при цитологічному дослідженні ліквору. Етіологію гнійних менінгітів підтверджено бактеріологічними

дослідженнями ліквору, яке виконували відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 170 від 15.04.2005 року, а також виявленням ДНК менінгококу, пневмококу, гемофільної палички у лікворі методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням тест систем «Амплісенс» (Росія).

Серологічні, бактеріологічні, молекулярно-генетичні дослідження ліквору виконувались у лабораторії КУ «ОІКЛ» ЗОР (завідувач лабораторії – к.біол.н. Р.М. Гінзбург, свідоцтво про атестацію № М92-13 від 24.12.2012 р.).

При госпіталізації всімхворим на менінгіти проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження, що складалося з загальноклінічного, біохімічного, бактеріоскопічного дослідження ліквору; мікробіологічного дослідження крові методом «товстої» краплі та мазку ліквору; бактеріологічного дослідження ліквору та крові до початку етіотропної терапії; визначення гематологічних показників: кількості еритроцитів, гемоглобіну, загальної кількості тромбоцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів; робили загальний аналіз сечі; визначали біохімічні показники крові: рівень загального білірубіну, прямого білірубіну, активність аланінамінотрансферази, тимолову пробу, протромбіновий індекс та аутокоагуляційний тест, фібриноген, вільний гепарин, глюкозу, креатинін, сечовину, рівень загального білку та білкові фракції; інструментальних методів: рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини, електрокардіологічного дослідження серця, за необхідністю – комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну томографію головного мозку. Усі пацієнти були оглянуті суміжними спеціалістами: отоларингологом, неврологом, офтальмологом.

Усі пацієнти на серозні менінгіти у період стаціонарного лікування одержували загальноприйнятую терапію, яка включала діету № 13, ацикловір при герпетичній етіології процесу, інтерферонотерапію, глюкокортикостероїди коротким курсом до 5 діб, інфузійну терапію, діуретики, ноотропи, препарати, що покращують мозковий кровообіг,

вітамін групи В, за необхідністю в окремих випадках застосовувалися антибактеріальні препарати як терапія супроводу.

Загальноприйнята терапія хворих на гнійні менінгіти включала: діету № 13, антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру (природні та напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини III-IV покоління, карбапенеми, аміноглікозиди, глікопептиди, фторхінолони), у подальшому – згідно чутливості збудника, інфузійну терапію, діуретики, ноотропи, препарати, що покращують мозковий кровообіг, вітамін групи В, за необхідністю в окремих випадках застосовувалися глюкокортикостероїди.

Для підвищення ефективності комплексної загальноприйнятої терапії хворих на серозні та гнійні менінгіти з другого тижня лікування у стаціонарі додатково призначався мебікар, вибір якого обумовлено його нормалізуючим впливом на баланс активності різних нейромедіаторних систем мозку, вегетостабілізуючими, ноотропними та антиоксидантними властивостями. Мебікар призначався перорально по 500 мг 2 рази на добу.

Залежно від отриманого лікування хворі на серозні менінгіти були поділені на групи:

- I-A група – 35 пацієнтів, які додатково до загальноприйнятої терапії з другого тижня лікування отримали мебікар (основна група);
- I-B група – 29 хворих, які отримали загальноприйнятую терапію (група порівняння).

Пацієнти на гнійні менінгіти були розподілені наступним чином:

- II-A група – 25 хворих, які додатково до загальноприйнятої терапії з другого тижня лікування отримали мебікар (основна група);
- II-B група – 27 пацієнтів, які отримували лише загальноприйнятую терапію (група порівняння).

Традиційне клінічне й лабораторне обстеження пацієнтів проводили в динаміці протягом всього періоду стаціонарного лікування в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії, а також відділенні № 1 КУ

“ОІКЛ” ЗОР. Для оцінки динаміки цих показників нами було враховані їх зміни при надходженні в інфекційний стаціонар, через тиждень від початку лікування та при виписці.

Критеріями включення хворих до дослідження були такі:

- клінічні прояви менінгіту з наявністю лімфоцитарного плеїоцитозу для серозних менінгітів;
- клінічні прояви менінгіту з наявністю нейтрофільного плеїоцитозу для гнійних менінгітів;
- наявність письмової інформованої згоди пацієнтів.

Критеріями вилучення хворих з дослідження були такі:

- реактивні зміни ліквору на фоні патології ЦНС не інфекційного генезу;
- наявність менінгоенцефаліту;
- інфікування вірусом імунодефіциту людини;
- супутні хронічні захворювання з тяжким перебігом і в стадії декомпенсації;
- відсутність письмової інформованої згоди пацієнтів.

Характеристика контрольної групи.

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових людей, з них 16 (53,3 %) чоловіків і 14 (46,7 %) жінок віком від 18 до 68 років, середній вік склав $(31,4 \pm 0,7)$ років, мешканців Запорізького регіону України. Критеріями залучення до контрольної групи здорових людей були такі: відсутність хронічної патології з тяжким перебігом або у стадії декомпенсації, інфікування вірусом імунодефіциту людини, автоімунної або дегенеративної патології ЦНС, спадкових та психічних захворювань. Всім особам контрольної групи проводили комп'ютерну кардіоінтервалометрію, визначали вміст у сироватці крові АКТГ та СТГ, нітритів, показників спонтанної та метал-каталізованої ОМБ, активність каталази. Введення здорових осіб контрольної групи в дослідження було за інформованою письмовою згодою.

2.2. Спеціальні методи обстеження

Виконуючи роботу, були застосовні наступні спеціальні методи дослідження: імуноферментний, спектрофотометричний, інструментальний (комп'ютерна кардіоінтервалометрія) та анкетування (опитувальник Вейна).

Методом імуноферментного аналізу з використанням приладу DigiScan-400 (Австрія) в сироватці крові визначали вміст АКТГ (BIOMERICA, США) та СТГ (DBC, Канада) відповідно до методик, запропонованих виробниками.

Активність каталази в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом. Принцип методу: каталаза, що знаходиться в пробі, розкладає перекис водню, залишок перекису визначали за реакцією з молібдатом амонію. Активність ферменту оцінювали за ступенем розкладання перекису водню [290]. Реакція запускалася додаванням 0,1 мл сироватки крові до 2,0 мл 0,03 % розчину перекису водню. У контрольну пробу замість біоматеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняли через 10 хв. додаванням 1,0 мл розчину молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість перекису водню вносили 2,0 мл дистильованої води.

Активність каталази розраховували за формулою:

$$A = \frac{(E_k - E_o) \times V \times T \times K}{a}, \text{ де}$$

а

E_o и E_k – екстинції контрольної та дослідної проби,

V – об'єм проби,

T – час інкубації,

K – коефіцієнт мілімалярної екстинції перекису водню. $22,2 \times 10^{-3} \text{ мМ}^{-1} \text{ см}^{-1}$,

a – вміст білка в пробі.

Активність каталази виражали в мкат / мг / білка / хв.

Продукти окисної модифікації білків у сироватці крові досліджували методом Halliwell В [291]. У сироватці крові визначали ступінь спонтанної та метал – індукованої модифікації білка. Метод заснований на тому, що кінцеві продукти вільно-радикального окислювання білків можуть кількісно реагувати з 2,4 – днітрофенілгідразином з утворенням 2,4-днітрофенілгідразонів. Для ініціації окисної модифікації білка використовували середовище Фентона (0,1 М фосфатний буфер рН 7,4, 1 мМ Fe^{2+} , 0,3 мМ H_2O_2). Для окисної модифікації білка проводили попереднє їх осадження за допомогою 20 % розчину трихлороцтової кислоти. Для роботи брали два зразки проб: для спонтанної і для метал-індукованої реєстрації окисної модифікації і ступеня фрагментації білка.

Хід визначення: До 0,1 мл сироватки додавали 0,1 мл 2,8 % розчину $FeSO_4$ і 0,1 мл 4 % розчину H_2O_2 (у разі метал-індукованої окисної модифікації білка і 0,2 мл фізіологічного розчину в разі спонтанної модифікації). Інкубували 2 години при $t\ 37^0\ C$. Потім додавали 0,1 мл 20 % розчину трихлороцтової кислоти і центрифугували 30 хвилин при 3000 об/хв. Надосад обережно кількісно переносили у чисту пробірку і розчиняли 10 разів фізіологічним розчином. У надосадовій рідині визначали ступінь фрагментації білка в УФ-ділянці спектра при довжині хвилі 254, 272 і 280 нм. До осаду додавали 1 мл 2,2 % розчину 2,4-ДНФГ на 2 М HCl і центрифугували при 3000 об/хв. Надосад зливали, а осад промивали 3 мл етилацетату. Потім осаду давали висохнути і доливали до нього 3,0 мл 8 М сечовини і 1 мл 2 М HCl . Проби спектрофотометрували при довжині хвиль 270 нм (аліфатичні альдегіди основних амінокислотних залишків) і 363 нм (карбонільні групи основних амінокислотних залишків). Визначали відповідно альдегідфенілгідразон і кетонднітрофенілгідразон спонтанної та метал-каталізованої окисної модифікації білку.

Результат розраховували за формулою:

$$ОМБ = \frac{E \times n}{a}$$

де: E – екстинція проби,

n – розведення (у 20 разів),

a – вміст загального білка.

Активність спонтанної та метал – індукованої модифікації білка виражали в ум.од/г.білка.

Спектрофотометричним методом визначали вміст у сироватці крові нітритів [292]. Використовували реактиви: депротейнізатор (750 мг $ZnSO_4$ + 100 мг NaOH до 100 мл H_2O); реактив Грісса (10 мг у 90 мл 12,5 % оцтової кислоти).

Хід визначення: до 0,2 мл сироватки крові додавали 2,0 депротейнізатора і інкубували 15 хв при температурі 27-30 °С. Потім проби центрифугували при 1500 об/хв протягом 20 хв. Супернатант кількісно переносили у чисту пробірку і додавали 1 мл реактиву Грісса. Проби залишали на 15 хв при кімнатній температурі, після цього спектрофотометрували при довжині хвилі 540 нм. Контролем були – 2 мл дистильованої води і 1 мл реактиву Грісса. Результат обчислювали згідно з калібрувальною кривою, яка будувалася в діапазоні значень 0-200 мкмоль/л:

Результат розраховували за формулою:

$$NO_x = E (\text{оптична щільність}) \times K.$$

Вміст нітритів виражали в мкмоль/л.

Спеціальні методи дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач - д.мед.н., проф. А.В. Абрамов, свідоцтво про атестацію № 039/14 від 25.06.2014 р.).

Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження не виявлено (протокол засідання № 1 від 27.01.2016 р.).

Функціональний стан вегетативної нервової системи оцінювали методом комп'ютерної кардіоінтервалометрії, шляхом дослідження

спектральних параметрів ВРС за стандартами, розробленими робочою групою Європейського товариства кардіології й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [161]. Дослідження ВРС методом комп'ютерної кардіоінтервалометрії проводили з використанням електрокардіографічної діагностичної системи CardioLab-2000 за стандартною методикою. Програма реєстрації, зберігання, аналізу та інтерпретації параметрів серцевого ритму CardioLab-2000 працює в середовищі операційної системи Windows і дозволяє здійснювати спектральний аналіз ВРС:

- Total power, ms^2 – дисперсія R-R інтервалів на всьому сегменті 0,000-0,400 Гц, загальна потужність спектра нейрогуморальної регуляції, що характеризує загальну дію всіх спектральних компонентів на синусовий ритм;
- VLF, ms^2 – потужність у діапазоні дуже низьких частот 0,003-0,040 Гц, дуже низькочастотна складова спектра, яка відображає вплив гуморальних чинників на синусовий вузол;
- LF, ms^2 – потужність у діапазоні низьких частот 0,040-0,150 Гц, низькочастотний компонент спектра, що відображає симпатичну активність;
- HF, ms^2 – потужність у діапазоні високих частот 0,150-0,400 Гц, високочастотна складова спектра, відображає активність парасимпатичної нервової системи;
- LF norm, HF norm, % – відносні показники, які відображають внесок кожного спектрального компонента в спектр нейрогуморальної регуляції;
- LF/HF – відношення LF/HF (індекс вегетативного балансу).

Для виявлення ознак вегетативних змін у пацієнтів на серозні та гнійні менінгіти використовували опитувальник Вейна [153], який містить 11 запитань, кожна позитивна відповідь на які оцінювалася певною кількістю

балів, за негативну відповідь пацієнт отримував 0 балів. Пацієнти заповнювали опитувальник Вейна самостійно. Сума балів понад 15 свідчила про наявність вегетативної дисфункції (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін (Вейн А.М. 1998)

Запитання	Так	Ні	Сума балів
1. Чи відзначаєте Ви (при будь-якому хвилюванні) схильність до: а) почервоніння обличчя? б) блідості обличчя?	3 3	0 0	
2. Чи буває у Вас оніміння або похолодання а) пальців кистей, стоп? б) цілком кистей, стоп?	3 4	0 0	
3. Чи буває у Вас зміни кольору (почервоніння, блідість, синюшність): а) пальців кистей, стоп? б) цілком кистей, стоп?	5 5	0 0	
4. Чи часто ви відчуваєте відчуття «завмирання», «зупинки серця»?	7	0	
5. Чи відмічаєте Ви підвищену пітливість. У випадку відповіді «Так» підкресліть «постійно» чи «при хвилюванні»	4	0	
6. Чи часто Ви відчуваєте відчуття задухи при диханні: відчуття нестачі повітря, прискорене дихання? У випадку відповіді «Так» підкресліть «постійно» чи «при хвилюванні»	7	0	

Продовження таблиці 2.1

7. Чи характерно для Вас порушення функції травного тракту: схильність до закрепів, діареї, «здуттю» живота, біль?	6	0	
8. Чи буває у Вас непритомність (втрата раптово свідомості або відчуття втрати)? У випадку відповіді «Так» підкресліть умови: задушливе приміщення, хвилювання, тривале перебування у вертикальному положенні.	7	0	
9. Чи буває у Вас нападopodobний головний біль? У випадку відповіді «Так» підкресліть характер: дифузний, тільки половина голови, «уся голова», стискаючий або пульсуючий?	7	0	
10. Чи відмічаєте Ви в даний час зниження працездатності, швидку стомлюваність?	5	0	
11. Чи відмічаєте Ви порушення сну? У випадку відповіді так уточніть: а) труднощі засипання; б) поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями; в) відчуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці.	5	0	
Загальна сума балів			

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Обчислювали медіану (M_e) та інтерквартильний розмах (25-й та 75-й проценти), середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m), вираховували відсоток відхилення від відповідних у групах порівняння. Для оцінки достовірності різниці ознак між двома незалежними вибірками

застосовували непараметричні статистичні методи: критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод χ^2 – для якісних ознак. Для оцінки достовірності різниці ознак між двома залежними вибірками застосовували непараметричний критерій Вілкоксона. Для оцінки ступеня зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчислення коефіцієнту кореляції (r), враховували характер і силу кореляційного зв'язку [293] (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Схема оцінки характеру і сили кореляційного зв'язку за коефіцієнтом кореляції (r)

Сила зв'язку	Характер зв'язку	
	Прямий (+)	Зворотній (-)
Сильна	від +1 до +0,7	від -1 до -0,7
Середня	від +0,69 до +0,3	Від -0,69 до -0,3
Слабка	від +0,29 до 0	від -0,29 до 0
Зв'язок відсутній	0	0

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СЕРОЗНІ ТА ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ У ДИНАМІЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ

3.1. Динаміка клініко-біохімічних параметрів у хворих на серозні менінгіти залежно від проведеного лікування

В цьому підрозділі проведений аналіз динаміки клініко-біохімічних параметрів у хворих на серозні менінгіти в такі терміни: при госпіталізації, на початку другого тижня лікування та при виписці. Протягом першого тижня лікування всі пацієнти (64 хворих) одержували загальноприйнятну терапію. З другого тижня лікування пацієнти основної групи додатково отримували мебікар. Залежно від проведеного лікування хворі на серозні менінгіти були поділені на групи:

- I-A група – 35 пацієнтів, які додатково до загальноприйнятої терапії з другого тижня лікування отримали мебікар (основна група);
- I-B група – 29 хворих, які отримали загальноприйнятну терапію (група порівняння).

В результаті проведеного дослідження виявлено, що хворі на серозні менінгіти були госпіталізовані в інфекційний стаціонар з 1 по 10 добу захворювання. При цьому більшість пацієнтів (37 – 57,8 %) госпіталізовано у перші три доби захворювання, 17 (26,6 %) обстежених – на 4-5-у добу, пізніше 5-ої доби захворювання – 10 (15,6 %) хворих. При надходженні до стаціонару стан 57 (89,1 %) пацієнтів був розцінений як середнього ступеня тяжкості, 7 (10,9 %) хворих – як тяжкий, обумовлений клінічними проявами токсичної енцефалопатії (6) та вираженого лікворно-гіпертензійного синдрому (1).

За даними анамнезу життя у 23 (35,9 %) хворих на серозні менінгіти виявлено несприятливі фактори ризику. При цьому у 4 (6,3 %) пацієнтів

zareєстровано поєднання двох факторів, у 2 (3,1 %) – трьох факторів. 13 (20,3 %) хворих за 1-2 тижні до розвитку серозного менінгіту вказували на гостре респіраторне захворювання; у 14 (21,9 %) пацієнтів в анамнезі була черепно-мозкова травма, пошкодження хребта або судомний синдром, з приводу чого вони лікувалися у неврологічних відділеннях. На перенесену раніше нейроінфекцію вказували 4 (6,3 %) пацієнта, зокрема арахноенцефаліт (1), серозний менінгіт невстановленої етіології (1), гнійний менінгіт менінгококової етіології (1), гнійний менінгіт невстановленої етіології (1).

Супутня патологія була відзначена у 14 (21,9 %) хворих на серозні менінгіти. При цьому у 5 (7,8 %) пацієнтів виявлено поєднання двох, у 4 (6,3 %) хворих – трьох супутніх захворювань. У 8 (12,5 %) пацієнтів в анамнезі мали місце цереброваскулярні захворювання: минущі порушення мозкового кровообігу (1), дисциркуляторна енцефалопатія 1-2 ступеня (5), церебральний атеросклероз 1-2 ступеня (2). Хронічна патологія серцево-судинної системи була відзначена у 8 (12,5 %) пацієнтів: серцева недостатність 1-2 ступеня (1), гіпертонічна хвороба 1-2 ступеня (5), ішемічна хвороба серця (1), кардіоміопатія у стадії компенсації (1). Хронічна патологія шлунково-травневого тракту у стадії компенсації мала місце у 3 (4,7 %) хворих: хронічний панкреатит (1), хронічний гастродуоденіт (1), синдром Жильберу (1). Крім того, в поодиноких випадках відзначено наявність такої супутньої патології як дифузний токсичний зоб 1 ступеня (1), поліартрит (1), синдром Рейно (1), хронічного уретриту (1), варикозного розширення вен нижніх кінцівок (1), хронічного грибкового ураження шкіри (1). У 2 (3,1 %) пацієнтів серозний менінгіт розвинувся на фоні гострої легеневої патології, а саме гострого бронхіту (1) та ексудативного плевриту (1).

Аналіз впливу несприятливих факторів та супутньої патології на тяжкість перебігу серозних менінгітів показав, що у хворих з тяжким перебігом гіпертонічна хвороба в анамнезі життя виявлялася частіше, порівняно з пацієнтами, які мали перебіг середньої тяжкості: у 28,6 % проти 5,3 % ($\chi^2=4,70$, $p<0,05$).

При надходженні хворих на серозні менінгіти в інфекційний стаціонар в середньому на $(3,5 \pm 0,3)$ добу захворювання в клінічній картині домінували загальноінтоксикаційний, загально мозковий, менінгіальний, вестибуло-атактичний синдроми, у частини хворих була виявлена вогнищева неврологічна симптоматика.

Клінічними проявами загально-інтоксикаційного синдрому була лихоманка, яка зареєстрована у 62 (96,9 %) пацієнтів. Слід зазначити, що у більшості хворих відзначено підвищення температури тіла до фебрильних цифр (23 – 35,9 %) або гіпертермію (23 – 35,9 %), однак у кожного четвертого пацієнта температура тіла підвищувалася лише до субфебрильного рівня (16 – 25,0 %). У 2 (3,1 %) пацієнтів на момент госпіталізації підвищення температури тіла не було виявлено. Лихоманка супроводжувалася загальною слабкістю (51 – 79,7 %) та зниженням апетиту (41 – 64,1 %). Підвищення температури тіла як до субфебрильних цифр, так й до фебрильних цифр, і гіпертермія зустрічалися з однаковою частотою у пацієнтів з тяжким та середньої тяжкості перебігом. Проте у хворих на серозні менінгіти з тяжким перебігом загально-інтоксикаційний синдром частіше супроводжувався зниженням апетиту, порівняно з хворими з перебігом середньої тяжкості: 100 % проти 59,6 % ($\chi^2=4,41$, $p<0,05$).

Загально мозкова симптоматика характеризувалася у всіх хворих на серозні менінгіти вираженою цефалгією із переважною локалізацією у лобно-скроневій ділянці. Нудоту відмічали 39 (60,9 %) хворих, одноразову чи повторну блювоту, яка не приносила полегшення – 27 (42,2 %) пацієнтів, на болючість при русі або пальпації очних яблук та фотофобію скаржилися 35 (54,7 %) хворих. Не виявлено різниці у частоті виявлення нудоти ($\chi^2=0,36$, $p>0,05$), блювоти ($\chi^2=0,72$, $p>0,05$) та болючості при русі, пальпації очних яблук ($\chi^2=2,16$, $p>0,05$) залежно від тяжкості перебігу серозних менінгітів.

Аналіз наявності та ступеня виразності менінгеальних симптомів показав, що у більшості хворих на серозні менінгіти наявність менінгеального синдрому не викликала сумніву (54 – 84,4 %), проте у 34

(53,1 %) хворих була дисоціація менінгіальних симптомів, у 5 (7,8 %) пацієнтів ці симптоми були сумнівні. Слід зазначити, що у 5 (7,8 %) хворих на серозні менінгіти менінгеальні симптоми були негативними, в цих випадках лише стійка цефалгія в поєднанні з лихоманкою дали змогу обґрунтувати необхідність люмбальної пункції. Так, позитивний симптом ригідності потиличних м'язів виявлявся у 53 (82,8 %), був сумнівним – у 4 (6,3 %), негативним – у 7 (10,9 %) пацієнтів. Симптом Керніга позитивним був у 21 (32,8 %), сумнівним – у 23 (35,9 %), негативним – у 20 (31,3 %) пацієнтів. Симптом Брудзинського (верхній, нижній або їх поєднання) виявився позитивним лише у 5 (7,8 %) хворих. Порівнюючи наявність та ступінь виразності менінгіальних симптомів, не було виявлено достовірної ($p > 0,05$) різниці частоти реєстрації останніх у хворих залежно від ступеня тяжкості серозних менінгітів.

Вестибуло-атактичний синдром хворих на серозні менінгіти характеризувався запамороченням (28 – 43,8 %), горизонтальним установочним ністагмом або ністагмоїдними поштовхами у крайніх відведеннях (56 – 87,5 %), атаксією різного ступеня виразності у позі Ромбергу (33 – 51,6 %), промахом з однієї або двох сторін при виконанні координаційної пальце-носової проби (16 – 25,0 %). Порівнюючи частоту реєстрації симптомів вестибуло-атактичного синдрому у хворих на серозні менінгіти з тяжким та середнього ступеня перебігом, не виявлено різниці у частоті виявлення запаморочення ($\chi^2=0,57$, $p > 0,05$), ністагму ($\chi^2=0,02$, $p > 0,05$), атаксії ($\chi^2=0,10$, $p > 0,05$), промаху при виконанні пальце-носової проби ($\chi^2=1,34$, $p > 0,05$).

При госпіталізації вогнищева неврологічна симптоматика виявлена у 15 (23,4 %) хворих на серозні менінгіти, при цьому у 3-х пацієнтів мало місце поєднанні декількох вогнищевих симптомів. Порушення конвергенції відзначено у 14 (21,9 %) пацієнтів, девіацію язика – у 3 (4,7 %) хворих, в поодиноких випадках – птоз (2 – 3,1 %) та слабкість м'язів мимічної мускулатури (1 – 1,6 %). Слід зазначити, що слабкість м'язів мимічної мускулатури реєструвалася

лише у пацієнтів з тяжким перебігом. Не виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) у частоті реєстрації вогнищевої симптоматики у хворих на серозні менінгіти з тяжким та середнього середньотяжким ступенем перебігу.

На тлі вищезазначеної клінічної симптоматики при надходженні в інфекційний стаціонар у 44 (68,8 %) хворих на серозні менінгіти при об'єктивному обстеженні було виявлено ознаки вегетативної дисфункції у вигляді пастурального тремору верхніх кінцівок, повік та язика. Достовірної різниці у частоті розвитку даного симптому у хворих на серозні менінгіти з тяжким та середньотяжким ступенем важкості не виявлено ($p>0,05$).

У всіх хворих за результатами аналізу ліквору виявлено лімфоцитарний плеоцитоз до 154,5 (59,5; 287) клітин/мкл. У 24 (37,5 %) хворих плеоцитоз не перевищував 100 клітин/мкл; у 30 (46,9 %) – коливався у межах від 101 до 500 клітин/мкл; у 5 (7,8 %) – був в межах від 500 до 1000 клітин/мкл; у 5 (7,8 %) – від 1000 до 3200 клітин/мкл. Аналіз структури цитозу показав чітке переважання лімфоцитів до 92 (78,5; 99) %, частка яких склала від 55 % до 100 % загальної кількості клітин. Вміст білка у 59 (92,2 %) хворих не перевищував загальноприйнятої норми, у 6 (7,8 %) пацієнтів білок був підвищений від 0,49 г/л до 1,65 г/л. У всіх хворих на серозні менінгіти показники вмісту глюкози та хлоридів в лікворі не перевищували показники загальноприйнятої норми і склали 2,85 (2,35; 3,35) ммоль/л та 116 (110; 120) ммоль/л, відповідно. Слід зазначити, що у 4 (6,3 %) пацієнтів при первинній люмбальній пункції патологічних змін не було виявлено. У цих хворих лише повторна люмбальна пункція через 2-4 доби, підставою для якої стали лихоманка, цефалгія та менінгіальні знаки, що зберігалися, дала змогу встановити діагноз.

Порівняння результатів дослідження ліквору у хворих на серозні менінгіти залежно від ступеня тяжкості показало, що у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання вміст хлоридів був ($p<0,05$) нижче, порівняно з аналогічним показником пацієнтів з перебігом середньої тяжкості (табл. 3.1).

Порівняння показників ліквору у хворих на серозні менінгіти залежно від тяжкості перебігу Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Хворі на серозні менінгіти	
	Середньої тяжкості перебіг (n=57)	Тяжкий перебіг (n=7)
Реакція Панді	1 (1; 1)	2 (1; 2)
Білок, г/л	0,16 (0,13; 0,26)	0,26 (0,13; 0,66)
Цитоз, клітин/мкл	160 (74; 273)	69 (40;1280)
Лімфоцити, %	92 (77; 99)	88(86; 98)
Глюкоза, ммоль/л	2,8 (2,3; 3,2)	3,0 (2,8; 3,8)
Хлориди, ммоль/л	116 (110; 120)	107,2 (103; 110) *

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з хворими з перебігом середньої тяжкості (обчислено за критерієм Манна-Уїтні).

Аналіз результатів досліджень щодо етіологічної розшифровки серозних менінгітів дав змогу зазначити, що виявити етіологічний чинник вдалося у 16 (25,0 %) хворих. У 4 (6,3 %) пацієнтів зафіксовано герпесвірусний менінгіт (у 3 обстежених обумовлений вірусом Епштейна-Барр, у 1 хворого – вірусом простого герпесу 2 типу). У 7 (10,9 %) пацієнтів етіологічним чинником був вірус лихоманки Західного Нілу. В 2 (3,1 %) випадках серозний менінгіт був обумовлений ентеровірусом Коксакі В₅, в 1 (1,6 %) хворого – аденовірусом, ще у 2 (3,1 %) - мікст-вірусною інфекцією Епштейна-Барр та Коксакі В₅. Проте у більшості обстежених (48 – 75,0 %) встановити етіологічний чинник не вдалося (рис. 3.1). Не виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) впливу етіологічного чинника на тяжкість перебігу серозних менінгітів.

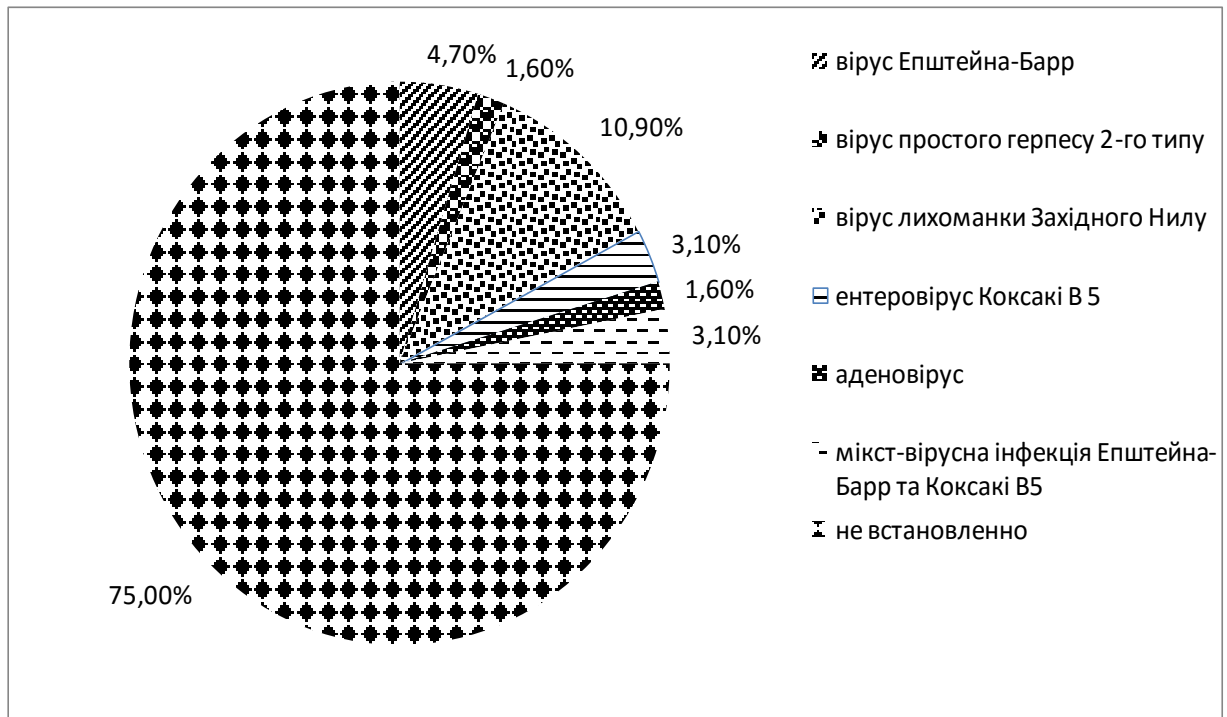


Рисунок 3.1. Етіологічна структура хворих на серозні менінгіти.

При аналізі результатів гемограми у 19 (29,7 %) хворих на серозні менінгіти показники лейкоцитів та лейкоцитарної формули відповідали віковій нормі. У 16 (25 %) пацієнтів виявлено лейкоцитоз у межах від $9,1 \times 10^9/\text{л}$ до $22 \times 10^9/\text{л}$, зсув лейкоцитарної формули ліворуч та нейтрофіліоз у межах від 67 % до 92 % як за рахунок паличкоядерних форм від 7 % до 15 % (9), так і за рахунок сегментоядерних форм від 74 % до 85 % (7). У 18 (28,1 %) хворих на фоні нормальних показників лейкоцитів мав місце зсув лейкоцитарної формули ліворуч та нейтрофіліоз у межах від 66 % до 93 % як за рахунок паличкоядерних форм від 9 % до 16 % (10), так і за рахунок сегментоядерних форм від 74 % до 90 % (8). У 6 (9,4 %) пацієнтів виявлено лише лейкоцитоз в межах від $9,5 \times 10^9/\text{л}$ до $14 \times 10^9/\text{л}$ без змін лейкоцитарної формули; у 3 (4,7 %) хворих на фоні нормальних показників лейкоцитів виявлявся лімфоцитоз у межах 55-60 %; у 1 (1,6 %) пацієнта лімфоцитоз виявлено на фоні лейкоцитозу. Гемограма 1 (1,6 %) хворого характеризувалася нормальними показниками лейкоцитів, підвищенням паличкоядерних форм до 11 % та лімфоцитозом до 58 %.

У хворих на серозні менінгіти з тяжким перебігом лейкоцитоз у поєднанні зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч та нейтрофіліозом виявлявся частіше, порівняно з обстеженими з перебігом середнього ступеня тяжкості: 42,9 % проти 10,5 % ($\chi^2=5,39$, $p<0,05$).

За результатами аналізу біохімічних досліджень крові у розпал захворювання у 15 (23,4 %) хворих на серозні менінгіти виявлено зниження вмісту загального білку від 54,9 до 64,7 г/л, у 41 (64,1 %) – підвищення вмісту креатинину до 168,2 мкмоль/л. Порівняльний аналіз не виявив достовірної ($p>0,05$) різниці вмісту загального білку, сечевини та креатинину крові у хворих на серозні менінгіти з тяжким перебігом, порівняно з пацієнтами з перебігом середнього ступеня тяжкості.

Аналізуючи показники печінкових проб, виявлено, що у 6 (9,4 %) хворих на серозні менінгіти показники загального білірубіну перевищували норму та коливалися у межах від 23,6 ммоль/л до 55,6 ммоль/л. У 13 (21,9 %) пацієнтів зареєстровано підвищення активності аланінамінотрансферази від 0,7 ммоль/год·л до 3,3 ммоль/год·л при незміненому показнику тимолової проби. Не виявлено достовірного ($p>0,05$) впливу тяжкості перебігу на показники печінкових проб у хворих на серозні менінгіти.

При аналізі показників коагулограми у 9 (14,1 %) хворих на серозні менінгіти виявлено зниження протромбінового індексу від 78 % до 55 %. У 10 (15,6 %) пацієнтів зареєстровано підвищення вмісту фібриногену від 4,2 г/л до 6,2 г/л, а у 1 (1,6 %) хворого зниження цього показника до 1,8 г/л. Не виявлено різниці ($p>0,05$) між показниками коагулограми у хворих з перебігом середньої тяжкості, порівняно з пацієнтами з тяжким перебігом.

Динамічне спостереження за 64 хворими на серозні менінгіти на тлі загальноприйнятого лікування протягом першого тижня показало певний регрес клінічної симптоматики. У пацієнтів з тяжким перебігом прояви токсичної енцефалопатії та лікворно-гіпертензійного синдрому зникли в середньому на $(5,0\pm 0,3)$ добу лікування, вираженої загальної слабкості – на $(5,7\pm 0,2)$ добу, апетит відновився на $(3,6\pm 0,3)$ добу стаціонарного лікування.

Температура тіла нормалізувалася у 57 (89,1 %) обстежених на $(2,7 \pm 0,2)$ добу, у інших залишався субфебрилітет.

Загальноприйняте лікування приводило до зникнення блювоти у всіх хворих протягом першої доби лікування, ознаки нудоти та болючості при русі або пальпації очних яблук й фотофобія регресували на $(1,7 \pm 0,1)$ та $(2,6 \pm 0,2)$ добу відповідно. Триваліше зберігалася цефалгія – до $(5,2 \pm 0,2)$ доби лікування.

Огляд пацієнтів показав, що через тиждень лікування знизилася частота виявлення менінгеальних симптомів з 84,4 % до 54,7 % ($\chi^2=13,31$, $p<0,01$), ністагму з 87,5 % до 40,6 % ($\chi^2=29,73$, $p<0,01$), нестійкості у позі Ромбергу – з 51,6 % до 32,7 % ($\chi^2=12,14$, $p<0,01$), запаморочення – з 43,8 % до 18,8 % ($\chi^2=9,31$, $p<0,01$). Тривалість порушень при виконанні пальцевоносової проби склали $(4,4 \pm 0,4)$ доби.

Тривалість вогнищевої симптоматики у вигляді девіації язика та порушення конвергенції склали $(5,0 \pm 1,5)$ та $(4,4 \pm 0,6)$ діб відповідно, слабкості мимічної мускулатури – 6 діб, птоз не виявлявся на $(4,0 \pm 2)$ добу. У хворих на серозні менінгіти зазначені вище клінічні прояви регресували протягом першого тижня лікування, що дало змогу розцінити дану клінічну симптоматику як енцефалітичну реакцію. В окремих хворих для виключення ураження тканини головного мозку проводили магнітно-резонансну томографію або комп'ютерну томографію головного мозку.

Починаючи з другого тижня загальноприйнятої терапії, в клінічній симптоматиці відзначено переважання як суб'єктивних так й об'єктивних ознак вегетативної дисфункції у більшості пацієнтів (57 – 89,1 %). Так, 46 (71,9 %) пацієнтів почали відмічати підвищену стомлюваність переважно у другій половині доби, пов'язуючи її з фізичним навантаженням, половина (32 – 50,0 %) обстежених скаржилися на періодичний цефалічний синдром та метеочутливість. У 24 (37,5 %) хворих виявлені розлади сну, у 44 (68,8 %) пацієнтів зберігався пастуральний тремор повік, верхніх кінцівок та язика. Наявність вегетативної дисфункції на початку другого тижня лікування

підтверджено сумою балів ($25,5 \pm 0,6$) за опитувальником Вейна, яка перевищувала референтне значення на 70 %.

Порівняльний аналіз частоти реєстрації симптомів вегетативної дисфункції у хворих на серозні менінгіти з тяжким та середнього ступеня перебігом не виявив різниці у частоті виявлення періодичного цефалічного синдрому та метеочутливості ($\chi^2=1,44$, $p>0,05$), підвищеної стомлювальності ($\chi^2=0,02$, $p>0,05$), пастурального тремору верхніх кінцівок, повік та язика ($\chi^2=0,03$, $p>0,05$). Проте у пацієнтів на серозні менінгіти з тяжким перебігом розлади сну виявлялися частіше ($\chi^2=3,86$, $p<0,05$), порівняно з хворими з перебігом середньої тяжкості: 71,4 % проти 33,3 %. При подальшому порівняльному аналізі не виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) між сумою балів за опитувальником Вейна у хворих з тяжким перебігом, порівнюючи з пацієнтами з перебігом середнього ступеня тяжкості: ($28,3 \pm 1,2$) та ($25,2 \pm 0,6$) балів відповідно.

З урахуванням переважання суб'єктивних та об'єктивних клінічних ознак вегетативної дисфункції над проявами загальноінтоксикаційного, загально мозкового й менінгіального синдромів у хворих на серозні менінгіти починаючи з другого тижня лікування, нами була оцінена ефективність додаткового призначення мебікару починаючи з цього терміну спостереження.

До призначення мебікару частота виявлення клінічних ознак вегетативної дисфункції у хворих I-A та I-B груп статистично не відрізнялася ($p>0,05$). Так, клінічні ознаки вегетативної дисфункції виявлено у 30 (85,7 %) хворих I-A групи та у 27 (93,1 %) пацієнтів I-B групи. При цьому пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок зареєстровано у 25 (71,4 %) та у 19 (65,5 %) хворих відповідно до I-A та I-B груп; підвищену стомлюваність переважно у другій половині доби, пов'язану з фізичним навантаженням відмічали 23 (65,7 %) та 23 (79,3 %) пацієнтів; періодичний цефалічний синдром та метеочутливість – 17 (48,6 %) та 15 (51,7 %); розлади сну – 13 (37,1 %) та 11 (37,9 %) хворих I-A та I-B групи відповідно. Сума балів за

опитувальником Вейна перевищувала референтні значення на 71,3 % та на 72,7 % відповідно до хворих I-A та I-B групи, та склала $(25,7 \pm 0,8)$ балів у хворих I-A групи та $(25,9 \pm 0,9)$ балів у пацієнтів I-B групи. Цей показник у хворих зазначених груп достовірно ($p > 0,05$) не відрізнявся в зазначений період спостереження.

Додаткове призначення мекікару хворим на серозні менінгіти з другого тижня лікування сприяло більш швидкому регресу вегетативних розладів у хворих I-A групи, порівняно з пацієнтами I-B групи, які продовжували загальноприйняте лікування ($p < 0,01$). Так, стомлювальність зникала на $(12,0 \pm 0,3)$ добу проти $(15,7 \pm 0,6)$ доби; цефалгія та метеочутливість на $(12,3 \pm 0,3)$ добу проти $(14,9 \pm 0,3)$ доби; розлади сну на $(12,2 \pm 2)$ добу проти $(15,8 \pm 0,3)$ доби; пастуральний треморповік та верхніх кінцівок на $(11,0 \pm 0,5)$ добу проти $(14,4 \pm 1,0)$ доби лікування (рис 3.2).

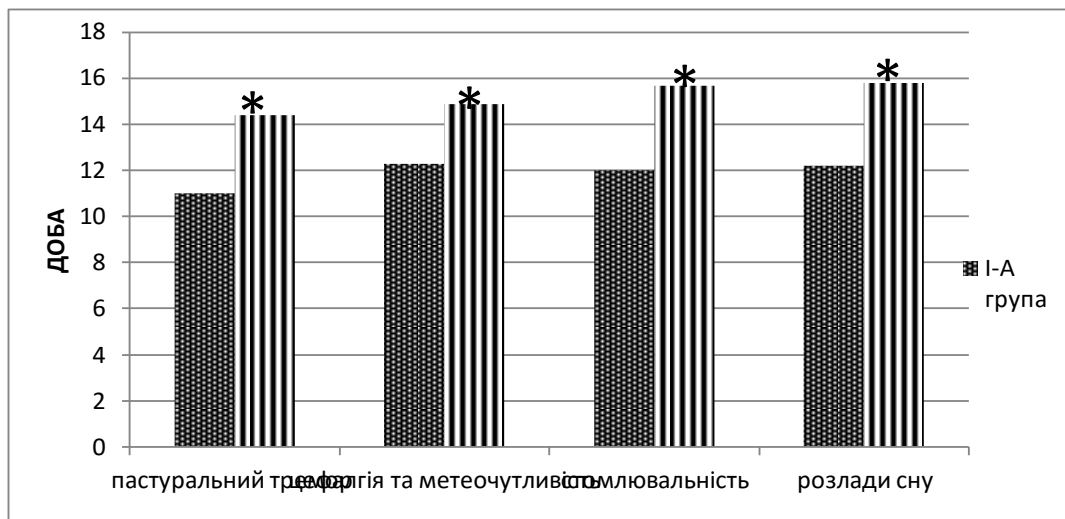


Рисунок 3.2 Порівняння строків зникнення клінічних ознак вегетативної дисфункції у хворих на серозні менінгіти на тлі різного лікування (* – різниця достовірна порівняно з хворими I-A групи ($p < 0,01$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні).

Подальший аналіз дав змогу виявити, що вищезазначені ознаки частіше залишалися на момент виписки у хворих на серозні менінгіти I-Б групи: стомлювальність – у 4 (13,8 %) хворих ($\chi^2=5,15$, $p<0,05$), цефалгія та метеочутливість у 3 (10,3 %) пацієнтів ($\chi^2=3,8$, $p<0,05$), пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок у 3 (10,3 %) хворих ($\chi^2=3,8$, $p<0,05$) проти відсутності цих проявів у пацієнтів I-А групи. Порухення сну на момент виписки зі стаціонару відзначали лише 2 (6,9 %) хворих, які отримали загальноприйняте лікування.

На момент виписки зі стаціонару у хворих обох груп зареєстроване достовірне ($p<0,01$) зменшення суми балів за опитувальником Вейна, порівняно з попереднім періодом спостереження. Проте у хворих I-А групи, які додатково отримали в комплексному лікуванні мебікар, порівняно з пацієнтами I-Б групи, даний показник був достовірно нижчим: ($14,4\pm 0,8$) балів проти ($17,4\pm 1,1$) балів ($p<0,05$) (рис. 3.3).

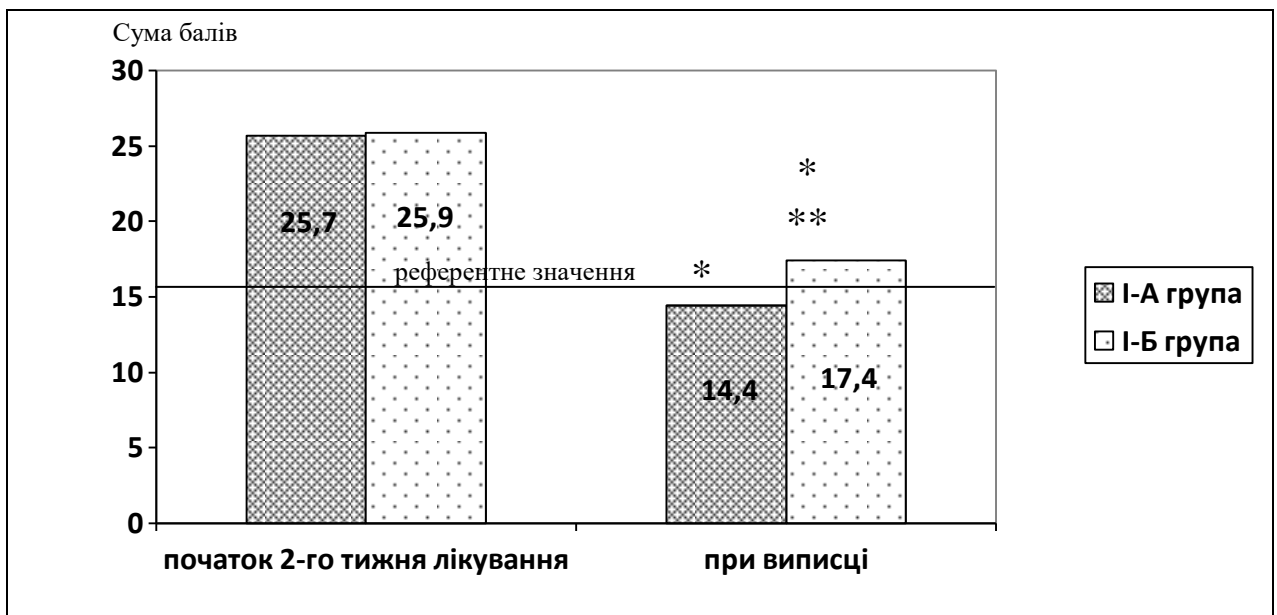


Рис. 3.3. Динаміка показника суми балів за опитувальником Вейна у хворих на серозні менінгіти залежно від лікування (* – різниця достовірна порівняно з показником на початку 2-го тижня лікування відповідної групи, ** – різниця достовірна порівняно з показником I-А групи).

Контрольну люмбальну пункцію хворим на серозні менінгіти було проведено, в середньому, на $(12,5 \pm 1,2)$ добу лікування. У пацієнтів на серозні менінгіти I-A та I-B груп в динаміці лікування достовірно збільшилася ($p < 0,01$) відносна частка лімфоцитів та достовірно зменшилися показники плеоцитозу ($p < 0,01$) та вмісту білку ($p < 0,01$) при виписці, порівняно з госпіталізацією, інші показники не мали статистично значущих відмінностей.

Проте порівняльний аналіз показників ліквору на момент виписки не виявив достовірної ($p > 0,05$) різниці показників ліквору у хворих, які додатково отримували мебікар, порівняно з пацієнтами, що лікувалися загальноприйнятими засобами (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Показники ліквору у хворих на серозні менінгіти на момент виписки
залежно від проведеного лікування Me (Q₂₅; Q₇₅)**

Показник	Хворі на серозні менінгіти	
	I-A група (n=35)	I-B група (n=29)
Реакція Панді	1 (1; 1)	1 (1; 1)
Білок, г/л	0,12 (0,07; 0,17)	0,13 (0,09; 0,17)
Цитоз, кл/мкл	50 (22; 106)	29 (14; 75)
Лімфоцити, %	98 (92; 100)	100 (98; 100)
Глюкоза, ммоль/л	2,85 (2,5; 3,2)	2,6 (2,2; 3,3)
Хлориди, ммоль/л	112 (107,5; 119)	112 (110; 118)

Примітка. Достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$) між показниками I-A та I-B груп, обчисленої за критерієм Манна-Уїтні.

Наводимо клінічне спостереження. Хвора С., 1948 р. н. (карта стаціонарного хворого № 2221), надійшла у діагностичне відділення № 1 КУ «ОІКЛ» ЗОР 16.03.2013р. на 2-у добу захворювання зі скаргами на підвищення температури тіла до 38°C , виражений головний біль у лобно-скроневій ділянці, запаморочення, загальну слабкість та зниження апетиту.

За два тижні до цього захворювання хвора вказувала на перенесену гостру респіраторну вірусну інфекцію, яка тривала протягом 3-4 днів, лікувалася самостійно, за медичною допомогою не зверталася. З анамнезу життя відомо, що пацієнтка перехворіла на гнійний менінгіт невстановленої етіології 10 років тому та 5 років тому лікувалася в нейрохірургічному відділенні з приводу черепно-мозкової травми. Крім того, протягом останніх 7-8 років періодично лікувалася з приводу варикозно-розширених вен нижніх кінцівок.

При надходженні до стаціонару стан хворої був розцінений як тяжкий, обумовлений клінічними проявами токсичної енцефалопатії. При огляді виявлено, що пацієнтка загальмована, дезорієнтована у місці та часі, були позитивні симптоми ригідності потиличних м'язів та Кернігу, горизонтальний установочний ністагм у крайніх відведеннях, атаксія у позі Ромбергу. Вогнищева симптоматика відсутня. У дебюті захворювання у пацієнтки виявлено об'єктивні клінічні ознаки вегетативної дисфункції у вигляді пастурального тремору повік, язика та верхніх кінцівок при виконанні пальце-носової проби.

При дослідженні ліквору: цитоз 60 клітин/мкл, 98 % лімфоцити, білок – 0,07 г/л, реакція Панді +, глюкоза 2,8 ммоль/л, хлориди – 105,8 ммоль/л. При дослідженні ліквору методом ПЛР: DNA-HSV 1/2 типів – не виявлено, DNA-CMV – не виявлено, DNA-EBV – не виявлено. При дослідженні ліквору бактеріологічним методом отримані негативні результати. У загальному аналізі крові еритроцити – $4,15 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 130 г/л, лейкоцити – $6,0 \times 10^9$ /л, еозинофіли 3 %, паличкоядерні нейтрофіли – 2 %, сегментоядерні нейтрофіли – 62 %, лімфоцити – 28 %, моноцити – 5 %, тромбоцити – $210,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 12 мм/год. У печінкових пробах: загальний білірубін – 15,7 мкмоль/л, активність АЛАТ – 0,33 ммоль/год·л, показник тимолової проби – 3,1 од. У коагулограмі: протромбіновий індекс – 103 %, рівень фібриногену – 3,55 г/л. Інші біохімічні дослідження крові: креатинин – 90,2 ммоль/л, сечовина – 5,9 ммоль/л. Глюкоза – 4,3 ммоль/л.

Пацієнтці було призначено загальноприйняте лікування: інтерферонотерапія, глюкокортикостероїди коротким курсом (5 діб), сечогінні засоби, препарати калію, засоби, що покращують мозковий кровообіг, ноотропи, вітаміни групи В, інфузійну терапію. Через тиждень на тлі терапії, що проводилася, зникли прояви загальноінтоксикаційного та загально мозкового синдромів, при об'єктивному обстеженні менінгіальні знаки не виявлялися, значно зменшилась вираженість запаморочення та атаксії у позі Ромбергу, зберігався горизонтальний установочний ністагм. Проте, починаючи з другого тижня загальноприйнятого лікування, у хворої превалювали суб'єктивні клінічні прояви вегетативної дисфункції у вигляді періодичного цефалічного синдрому та метеочутливості, підвищеної стомлювальності переважно у другій половині доби, розладів сну у вигляді труднощів при засипанні, зберігався пастуральний тремор повік, язика та верхніх кінцівок. Наявність вегетативної дисфункції підтверджував й показник за опитувальником Вейна, який склав 28 балів, що перевищував референтне значення на 86,7 %.

Продовження загальноприйнятого лікування супроводжувалось регресом запаморочення та атаксії у позі Ромбергу на 10-у добу стаціонарного лікування. Однак стійко зберігалися вищевказані вегетативні розлади, про що свідчив підвищений до 22 балів показник за опитувальником Вейна, який перевищував референтні значення на 46,7 %.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої серозний менінгіт мав тяжкий перебіг, що розвинувся на тлі несприятливих факторів та супутньої патології. В дебюті захворювання переважали клінічні прояви загальноінтоксикаційного, загально мозкового, менінгіального та вестибуло-атактичного синдромів за наявності окремих клінічних ознак вегетативної дисфункції у вигляді пастурального тремору повік, язика та верхніх кінцівок. На тлі загальноприйнятої терапії, починаючи з другого тижня лікування, в клінічній картині домінували суб'єктивні й об'єктивні клінічні ознаки вегетативної дисфункції, які зберігалися й на момент виписки.

3.2. Динаміка клініко-біохімічних параметрів у хворих на гнійні менінгіти залежно від проведеного лікування

У цьому підрозділі проаналізована динаміка змін клініко-біохімічних параметрів у хворих на гнійні менінгіти при госпіталізації, на початку другого тижня лікування та при виписці. Протягом першого тижня лікування всі пацієнти (52 хворих) одержували загальноприйнятту етіотропну та патогенетичну терапію. Починаючи з другого тижня лікування пацієнти основної групи додатково отримували мебікар. Залежно від проведеного лікування хворі на гнійні менінгіти були поділені на групи:

- II-A група – 25 пацієнтів, які додатково до загальноприйнятої терапії з другого тижня лікування отримали мебікар (основна група);
- II-B група – 27 хворих, які отримали загальноприйнятту терапію (група порівняння).

Аналіз 52 хворих на гнійні менінгіти показав, що вони були госпіталізовані в інфекційний стаціонар з 1 по 9 добу захворювання, в середньому на $(3,4 \pm 0,3)$ добу. Більшість пацієнтів (35 – 67,3 %) госпіталізовані у перші три доби від початку захворювання, на 4-5-у добу – 9 (17,3 %) пацієнтів, після 5-ої доби – 8 (15,4 %) хворих. При надходженні до стаціонару стан 30 (57,7 %) хворих був розцінений як тяжкий, обумовлений клінічними проявами токсичної енцефалопатії (19), набряку-набухання головного мозку (10), синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (6), ендотоксикозу (4), респіраторного дистрес-синдрому (1), інфекційно-токсичного шоку (1), гострої ниркової недостатності (1). Стан середньої тяжкості на момент госпіталізації був у 22 (42,3 %) пацієнтів. Порівняльний аналіз не виявив достовірної ($p > 0,05$) різниці між тяжкістю перебігу та терміном госпіталізації.

В анамнезі життя у 37 (71,2 %) хворих на гнійні менінгіти були несприятливі фактори ризику та/або супутня патологія. Майже у третини (16 – 30,8 %) пацієнтів було поєднання декількох факторів: 7 (13,5 %) хворих

мали комбінацію двох факторів, 9 (17,3 %) пацієнтів – трьох факторів. У 5 (9,6 %) хворих на гнійні менінгіти за 1-2 тижня до захворювання мало місце гостре респіраторне захворювання, 9 (17,3 %) пацієнтів вказували на раніше перенесену черепно-мозкову травму, пошкодження хребта або судомний синдром у вигляді епілепсії, з приводу чого вони проходили стаціонарне лікування у відділеннях неврології чи нейрохірургії; 1 хворий вказував на перенесену раніше нейроінфекцію у вигляді менінгоенцефаліту невстановленої етіології. У кожного десятого пацієнта (6 – 11,5 %) була супутня гостра або хронічна отоларингологічна патологія, зокрема нейросенсорна туговухість (2), гострий отит (3), хронічний гайморит (2). У 4 (7,7 %) хворих гнійний менінгіт розвинувся на фоні гострої або хронічної патології легень: позагоспітальної пневмонії (2), гострого бронхіту (1), бронхіальної астми (1).

Слід зазначити, що у 7 хворих було поєднання хронічної цереброваскулярної патології та хронічних захворювань серцево-судинної системи. Супутню цереброваскулярну патологію мали 8 (15,4 %) хворих у вигляді дисциркулярної енцефалопатії (6), церебрального атеросклерозу (3) та нейродисциркуляторної дистонії (1). У 12 (23,1 %) пацієнтів гнійний менінгіт перебігав на тлі хронічної патології серцево-судинної системи, зокрема ішемічної хвороби серця у стадії компенсації (5), гіпертонічної хвороби 1-2 ступеня (12), хронічної серцевої недостатності 1-2 ступеня (2). Подальший аналіз виявив, що у хворих з тяжким перебігом гнійного менінгіту гіпертонічна хвороба виявлялася частіше, ніж у пацієнтів з перебігом середнього ступеня тяжкості: 33,3 % проти 9,1 % ($\chi^2=4,2$, $p<0,05$).

Крім вищезазначеної супутньої патології у хворих на гнійні менінгіти відзначено також перебіг захворювання на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи (5 – 9,6 %): хронічного гепатиту С (3), хронічного гепатиту В (1), синдрому Жильбера (1); хронічної патології венозної системи (3 – 5,8 %): хронічного геморою (2), варикозного розширення вен нижніх кінцівок (1); хронічної патології крові (5 – 9,6 %): залізодефіцитної анемії (4),

автоімунної гемолітичної анемії у стадії компенсації (1). В окремих хворих гнійний менінгіт перебігав на тлі хронічної патології нирок в стадії ремісії (2), псоріазу (1).

При аналізі клінічного перебігу гнійних менінгітів виявлено, що у всіх пацієнтів відзначено гострий початок хвороби з домінуванням загальноінтоксикаційного, загально мозкового, менінгіального, вестибуло-атактичного синдромів, з наявністю в поодиноких випадках вогнищевої неврологічної симптоматики.

Серед симптоматики загальноінтоксикаційного синдрому лихоманку відмічали всі хворі на гнійні менінгіти, при цьому домінували пацієнти з підвищенням температури до фебрильних цифр (33 – 63,4 %), субфебрильна температура тіла мала місце у 7 (13,5 %) хворих, гіпертермія – у 12 (23,1 %) пацієнтів. На загальну слабкість скаржилися 42 (80,8 %) хворих, зниження апетиту відмічали 43 (82,7 %) пацієнтів.

Загально мозкова симптоматика у хворих на гнійні менінгіти характеризувалася наявністю цефалгічного синдрому, який виявлявся у всіх хворих та локалізувався у лобно-скроневій області з іррадіацією в очні яблука. На нудоту скаржилися 35 (67,3 %) пацієнтів, одноразову чи повторну блювоту на фоні цефалгії та лихоманки відмічали 31 (59,6 %) хворий. Біль при пальпації чи русі очних яблук виявлялася у 22 (42,3 %) пацієнтів. Порівняльний аналіз не виявив достовірної різниці у частоті виявлення нудоти ($\chi^2=0,51$, $p>0,05$), блювоти ($\chi^2=0,26$, $p>0,05$), болочості при пальпації або русі очних яблук ($\chi^2=0,15$, $p>0,05$) у хворих з перебігом різного ступеня тяжкості гнійного менінгіту.

Аналізуючи наявність та ступінь вираженості менінгіального синдрому виявлено, що позитивні менінгіальні знаки виявлялися на момент госпіталізації у більшості (50 – 96,2 %) пацієнтів. В окремих хворих менінгіальні знаки були сумнівні (1) або не виявлялися (1), тому у цих хворих стійке збереження лихоманки в поєднанні з вираженою цефалгією протягом перших годин спостереження в умовах відділення нейроінфекцій

обумовило необхідність проведення люмбальної пункції. Проте слід зазначити, що у цих пацієнтів протягом першої доби після проведення діагностичної люмбальної пункції наявність менінгіального синдрому не викликала сумніву.

У половини (26 – 56 %) хворих на гнійні менінгіти виявлено дисоціацію менінгіальних знаків. У структурі менінгіального синдрому виявлявся позитивний симптом ригідності потиличних м'язів у 48 (92,4 %) пацієнтів, проте цей симптом був негативний – у 2 (3,8 %) хворих, сумнівний – у 2 (3,8 %) пацієнтів. Позитивний симптом Керніга реєструвався у половини хворих (26 – 50 %), був негативний – у 14 (26,9 %) пацієнтів, сумнівний – у 12 (23,1 %) хворих. Симптом Брудзинського (верхній, нижній або їх поєднання) був позитивний тільки у 12 (23,1 %) пацієнтів, негативний – у 37 (71,1 %) хворих, сумнівний – у 3 (5,8 %) пацієнтів. Порівняльний аналіз наявності та ступеня виразності менінгіальних знаків не виявив достовірної ($p > 0,05$) різниці між частотою їх виявлення та тяжкістю перебігу гнійного менінгіту.

Вестибуло-атактичний синдром у хворих на гнійні менінгіти характеризувався наявністю запаморочення (24 – 46,2 %), атаксії (15 – 28,8 %), горизонтального установочного ністагму або ністагмоїдних поштовхів у крайніх відведеннях (46 – 88,5 %), промахом з однієї чи обох сторін при виконанні пальце-носової проби (27 – 51,9 %). Аналіз частоти виявлення окремих проявів вестибуло-атактичного синдрому залежно від ступеня тяжкості перебігу гнійних менінгітів показав, що у хворих з тяжким перебігом промах при виконанні пальце-носової проби виявлялися частіше, ніж у пацієнтів із перебігом середнього ступеня: 70 % проти 27,3 % ($\chi^2 = 3,99$, $p < 0,05$). Проте атаксія була частіше у хворих з перебігом середнього ступеня, порівняно з пацієнтами з тяжким перебігом гнійних менінгітів: 50 % проти 23,3 % ($\chi^2 = 9,28$, $p < 0,01$).

На момент госпіталізації вогнищеву неврологічну симптоматику виявлено у половини хворих на гнійні менінгіти (27 – 51,9 %), при цьому у 11

(21,2 %) пацієнтів мала місце комбінація декількох симптомів. Порушення конвергенції виявлено у 17 (32,7 %) хворих, девіацію язика – у 11 (21,2 %) пацієнтів, слабкість мимічної мускулатури – у 8 (15,4 %) хворих. Птоз виявлено у 4 (7,7 %) пацієнтів лише з тяжким перебігом. Не виявлено різниці в частоті реєстрації порушення конвергенції ($\chi^2=1,72$, $p>0,05$), девіації язика ($\chi^2=2,6$, $p>0,05$), слабкості мимічної мускулатури ($\chi^2=0,23$, $p>0,05$) у хворих з тяжким перебігом, порівняно з пацієнтами з перебігом середньої тяжкості.

Слід зазначити, що на момент госпіталізації у 14 (26,9 %) хворих на гнійні менінгіти виявлялися клінічні ознаки вегетативної дисфункції у вигляді пастурального тремору повік, язика, верхніх кінцівок на тлі типової симптоматики, частота виявлення яких не залежала ($\chi^2=1,41$, $p>0,05$) від тяжкості перебігу гнійних менінгітів.

Проведений аналіз змін в лікворі хворих на гнійні менінгіти показав наявність у всіх хворих нейтрофільного плеоцитозу до 1084 (224; 4593) клітин/мкл, який коливався в межах від 50 до 18688 клітин/мкл. При цьому у 8 (15,4 %) пацієнтів плеоцитоз не перевищував 100 клітин/мкл, у 12 (23,1 %) хворих – коливався у межах від 101 до 500 клітин, у 4 (7,7 %) пацієнтів – від 501 до 1000 клітин, у 22 (42,3 %) – від 1001 до 10000 клітин, а у кожного десятого хворого (6 – 11,5 %) – перевищував 10000 клітин. У структурі цитозу переважали нейтрофіли, які склали 76,5 (60; 94,5) %. Вміст білку у лікворі хворих на гнійні менінгіти у 24 (46,2 %) пацієнтів не перевищував вікової норми, у інших був підвищеним до 1,32 (0,68; 1,98) г/л, та коливався у межах від 0,39 г/л до 3,3 г/л. Не відрізнялися від референтних значень вміст у лікворі хворих глюкози та хлоридів, які склали 2,55 (2; 3,2) ммоль/л та 108 (104; 115) ммоль/л відповідно.

Порівняння змін основних показників в лікворі хворих на гнійні менінгіти з різним ступенем тяжкості дав змогу виявити, що у пацієнтів з перебігом середньої тяжкості цитоз у межах від 101 до 500 клітин/мкл реєструвався частіше, ніж у хворих з тяжким перебігом: 36,4 % проти 3,3 % ($\chi^2=9,68$, $p<0,01$); тоді як у хворих з тяжким перебігом цитоз у межах від 1001

до 10000 кл/мкл та понад 10000 кл/мкл виявлялися частіше, порівняно з пацієнтами з перебігом середнього ступеня: 60 % проти 18,2 % ($\chi^2=9,09$, $p<0,01$) та 20 % проти 0 % ($\chi^2=4,97$, $p<0,05$). У хворих з тяжким перебігом підвищений вміст білку у лікворі виявлявся частіше, ніж у пацієнтів з перебігом середньої тяжкості: 70 % проти 27,3 % ($\chi^2=9,28$, $p<0,01$).

У хворих на гнійні менінгіти з тяжким перебігом були вищими ($p<0,01$) значення реакції Панді, вмісту білку, цитозу та процентний вміст нейтрофілів, а вміст хлоридів нижче ($p<0,01$), порівняно з хворими з перебігом середньої тяжкості гнійних менінгітів (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Порівняння показників ліквору хворих на гнійні менінгіти
залежно від тяжкості перебігу Me (Q₂₅; Q₇₅)**

Показник	Хворі на гнійні менінгіти	
	Середньої тяжкості перебіг (n=22)	Тяжкий перебіг (n=30)
Реакція Панді	1 (1; 2)	3 (2; 3) *
Білок, г/л	0,17 (0,09; 0,66)	0,91 (0,33; 1,65) *
Цитоз, кл/мкл	231,5 (76; 727)	2944 (1402; 9045) *
Нейтрофіли, %	64 (54; 86)	87,5 (74; 97) *
Глюкоза, ммоль/л	2,9 (2,1; 3,2)	2,4 (1,6; 3)
Хлориди, ммоль/л	115 (107; 118)	107 (103; 111) *

Примітка. * – різниця достовірна ($p<0,05$), порівняно з показниками хворих з середньотяжким перебігом гнійних менінгітів, обчислено за критерієм Манна-Уїтні.

Проведений аналіз результатів досліджень щодо етіологічної розшифровки діагнозу показав, що встановити етіологічний чинник вдалося у 25 (48,1 %) хворих, у 27 (51,9 %) пацієнтів етіологія гнійного менінгіту залишилася не встановленою. Частіше етіологічним чинником гнійного менінгіту були *Neisseria meningitidis* (12 – 23,1 %) та *Streptococcus*

pneumoniae (11 – 21,2 %). В поодиноких випадках етіологічними чинниками гнійних менінгітів виявилися *Staphylococcus aureus* (1 – 1,9 %) та *Pseudomonas sepacia* (1 – 1,9 %) (рис. 3.4).

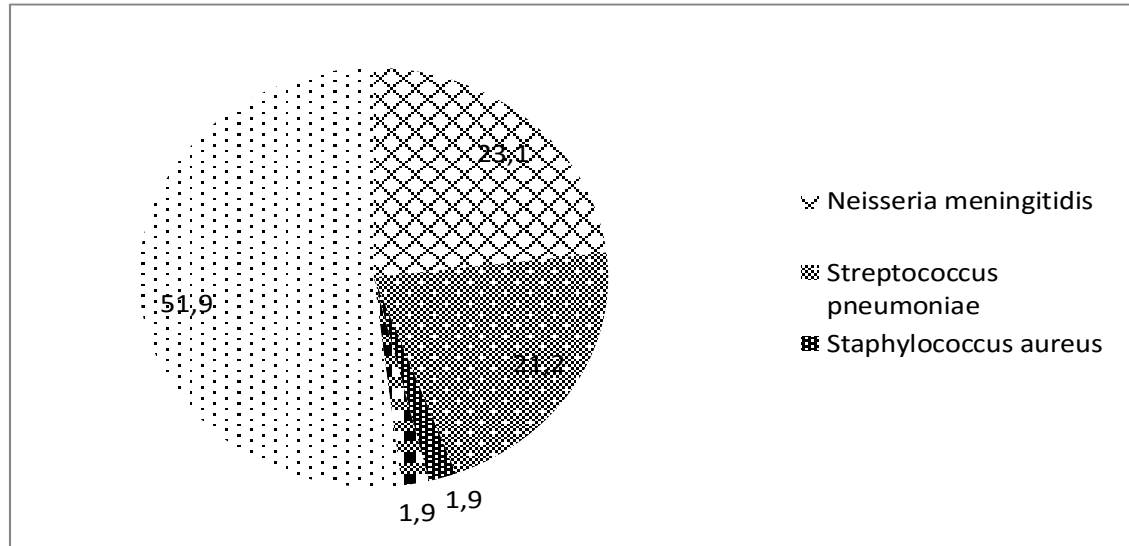


Рисунок 3.3 Етіологічна структура хворих на гнійні менінгіти.

Слід зазначити, що етіологічний чинник частіше вдалося виявити у хворих з тяжким перебігом гнійного менінгіту, порівняно з пацієнтами з перебігом середнього ступеня: 76,7 % проти 9,1 % ($\chi^2=23,2$, $p<0,01$). Менінгококовий менінгіт у всіх пацієнтів мав тяжкий перебіг.

При аналізі гемограми хворих на гнійні менінгіти у більшості (45 – 86,5 %) пацієнтів виявлено лейкоцитоз у межах від $9,1 \times 10^9/\text{л}$ до $32 \times 10^9/\text{л}$, який поєднувався: зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч за рахунок паличкоядерних форм від 7 % до 36 %, нейтрофіліозом у межах від 65 % до 97 % (26); з нормальною лейкоцитарною формулою (6); зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч за рахунок сегментоядерних форм від 74 % до 85 %, нейтрофіліозом у межах від 77 % до 90 % (3); зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч за рахунок метамієлоцитів від 1 % до 4 %, нейтрофіліозом у межах від 77 % до 97 % (5). У 1 пацієнта кількість лейкоцитів відповідала віковій нормі, поєднуючись зі зсувом лейкоцитарної

формули ліворуч за рахунок паличкоядерних форм від 10 % до 12 %, нейтрофільозом у межах від 72 % до 91 %. У 1 хворого на фоні лейкопенії не виявлено змін лейкоцитарної формули. У 5 (9,6 %) пацієнтів показники гемограми відповідали віковій норми.

Порівняльний аналіз гемограми у хворих на гнійні менінгіти залежно від тяжкості перебігу захворювання виявив, що у пацієнтів з тяжким перебігом частіше реєструвався лейкоцитоз, який поєднувався зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч за рахунок паличкоядерних форм та нейтрофільозом, порівняно з пацієнтами з перебігом середнього ступеня тяжкості: 66,7 % проти 27,3 % ($\chi^2=7,88$, $p<0,01$).

Подальший аналіз виявив у 5 (9,6 %) хворих тромбоцитопенію від $145 \times 10^9/\text{л}$ до $176 \times 10^9/\text{л}$, у 3 (5,8 %) – тромбоцитоз від $374 \times 10^9/\text{л}$ до $390 \times 10^9/\text{л}$. У кожного п'ятого (11 – 21,2 %) виявлено анемію зі зниженням кількості еритроцитів від $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$ до $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$ та показника гемоглобіну від 85 г/л до 118 г/л.

Серед біохімічних показників печінкових проб у 6 (11,5 %) хворих виявлено підвищення рівня загального білірубіну від 21,2 мкмоль/л до 56,2 мкмоль/л, у 21 (40,4 %) пацієнтів – активності аланінамінотрансферази від 0,72 ммоль/год.л до 2,4 ммоль/год.л при незміненому показнику тимолової проби. Крім того, за результатами біохімічних досліджень у 8 (15,4 %) хворих виявлено підвищення вмісту сечовини від 9,0 ммоль/л до 12,6 ммоль/л, у 34 (65,4 %) пацієнтів – рівня креатинину крові від 137,7 мкмоль/л до 214,9 мкмоль/л, у 18 (34,6 %) хворих – зменшення рівня загального білку від 54,9 до 64,7 г/л. Коагулограма 11 (21,2 %) хворих характеризувалася зниженням протромбінового індексу від 55 % до 76 %, 11 (21,1 %) – підвищенням вмісту фібриногену від 4,9 г/л до 7,5 г/л, зниженням рівня фібриногену до 1,88 г/л зафіксовано у 1 (1,9 %) пацієнта.

Спостереження у динаміці за 52 хворими на гнійні менінгіти на фоні загальноприйнятої терапії дало змогу зафіксувати певну позитивну динаміку. У пацієнтів з тяжким перебігом захворювання тривалість клінічних проявів

токсичної енцефалопатії склала $(4,4 \pm 0,3)$ доби, ознак набряку-набухання головного мозку – $(5,0 \pm 0,3)$ діб, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові – $(5,8 \pm 0,3)$ діб, ознак ендотоксикозу – $(5,5 \pm 0,9)$ діб, респіраторного дистрес-синдрому – 5 діб, інфекційно-токсичного шоку – 6 діб, гострої ниркової недостатності – 7 діб.

Аналізуючи динаміку регресу ознак загальноінтоксикаційного синдрому виявлено, що у більшості (47 – 90,4 %) хворих тривалість лихоманки склала $(2,9 \pm 0,3)$ діб, у інших пацієнтів зберігалася підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. Регрес загальної слабкості у 29 (55,8 %) хворих відзначено на $(5,5 \pm 0,3)$ добу, відновлення апетиту на $(5,5 \pm 0,2)$ добу відмічав 31 (59,6 %) пацієнт.

Загальноприйнята терапія сприяла зникненню блювоти у хворих на гнійні менінгіти протягом першої доби. Тривалість нудоти та болючості при пальпації та русі очних яблук склали, відповідно, $(1,4 \pm 0,1)$ та $(3,1 \pm 0,3)$ діб. Більшість (46 – 88,5 %) пацієнтів на $(4,9 \pm 0,3)$ добу заперечували наявність постійного цефалгічного синдрому.

Протягом першого тижня загальноприйнятого лікування у хворих на гнійні менінгіти зареєстровано зниження частоти виявлення менінгіальних знаків зі 100 % до 86,4 % ($\chi^2=8,67$, $p<0,01$) та горизонтального установочного ністагму з 88,5 % до 61,5 % ($\chi^2=10,05$, $p<0,01$). Частота реєстрації запаморочення мала лише тенденцію до зниження, проте достовірно не відрізнялась від показників при госпіталізації: 34,6 % проти 46,2 % ($\chi^2=1,44$, $p>0,05$). Загальноприйнята терапія не впливала на частоту виявлення атаксії, частота якої не відрізнялася ($p>0,05$) від попереднього періоду спостереження. Тривалість порушень при виконанні пальце-носової проби склала $(4,9 \pm 0,3)$ діб.

На початку другого тижня лікування серед проявів вогнищевої симптоматики, знизилася лише частота виявлення девіації язика з 21,2 % до 5,8 % ($\chi^2=5,28$, $p<0,05$). Частота виявлення порушення конвергенції, птозу та слабкості мимічної мускулатури мали лише тенденцію до зниження, проте

достовірно не відрізнялася від показників попереднього періоду та склали відповідно: 32,7 % проти 19,2 % ($\chi^2=0,71$, $p>0,05$), 7,7 % проти 3,8 % ($\chi^2=2,45$, $p>0,05$) та 15,4 % проти 7,7 % ($\chi^2=1,51$, $p>0,05$).

Починаючи з другого тижня лікування у всіх хворих на гнійні менінгіти виявлялися як об'єктивні так й суб'єктивні ознаки вегетативної дисфункції, спектр і частота яких збільшилися з 26,9 % до 100 % ($p<0,01$), порівняно з попереднім періодом спостереження. Більшість (49 – 94,2 %) пацієнтів відмічали періодичний цефалгічний синдром, частіше пов'язаний зі зміною метеоумов, та астенію після фізичного навантаження переважно у другій половині доби. Розлади сну виявлено у кожного другого (27 – 51,9 %) пацієнта, пастуральний тремор повік, язика та верхніх кінцівок – у 30 (57,7 %) хворих, частота якого збільшилася з 26,9 % до 57,7 % ($\chi^2=10,08$, $p<0,01$), порівняно з госпіталізацією. Наявність клінічних ознак вегетативної дисфункції у пацієнтів на гнійні менінгіти в зазначений термін спостереження підтверджено сумою балів ($32,3\pm 1,2$) за опитувальником Вейна, що перевищувало референтні значення на 115,3 %.

Порівняльний аналіз частоти виявлення клінічних проявів вегетативної дисфункції у хворих на гнійні менінгіти, залежно від тяжкості перебігу захворювання, показав, що у хворих з тяжким перебігом цефалгічний синдром та розлади сну виявлялися частіше, порівняно з пацієнтами з перебігом середньої тяжкості: 100 % проти 86,4 % ($\chi^2=4,34$, $p<0,05$) та 66,7 % проти 31,8 % ($\chi^2=6,17$, $p<0,01$). Не виявлено достовірної різниці у частоті виявлення астенії ($\chi^2=0,77$, $p>0,05$) та пастурального тремору повік, язика й верхніх кінцівок ($\chi^2=0,92$, $p>0,05$) у хворих з перебігом різного ступеня тяжкості. Подальший аналіз не виявив достовірної ($p>0,05$) різниці між сумою балів за опитувальником Вейна у пацієнтів з тяжким перебігом, порівняно з хворими з перебігом середньої тяжкості гнійних менінгітів, які відповідно складали ($33,4\pm 1,6$) та ($30,7\pm 1,6$) балів.

Враховуючи, що у хворих на гнійні менінгіти з другого тижня загальноприйнятої етіотропної й патогенетичної терапії на тлі регресу

симптомів загальноінтоксикаційного, загально мозкового, вестибуло-атактичного синдромів домінували клінічні ознаки вегетативної дисфункції, ми оцінювали ефективність додаткового призначення мебікару починаючи з цього терміну спостереження.

Досліджуючи частоту виявлення клінічних ознак вегетативної дисфункції у хворих на гнійні менінгіти на початку другого тижня лікування виявлено, що вищезазначена симптоматика зареєстрована у всіх пацієнтів обох досліджуваних груп. При цьому періодичний цефалгічний синдром та метеочутливість відмічали 24 (96,0 %) та 25 (92,6 %) хворих; підвищену стомлюваність переважно у другій половині доби, пов'язану з фізичним навантаженням – 23 (92,0 %) та 26 (96,3 %); розлади сну – 13 (52 %) та 14 (51,9 %) хворих відповідно II-A та II-B груп. Пастуральний тремор повік та язика виявлявся у 16 (64,0 %) пацієнтів II-A групи та у 14 (51,9 %) хворих II-B групи. Порівняльний аналіз не виявив достовірної ($p > 0,05$) різниці у частоті реєстрації окремих клінічних ознак вегетативної дисфункції у хворих на гнійні менінгіти на початку другого тижня лікування.

На наявність вегетативної дисфункції у хворих на гнійні менінгіти у розпалі захворювання вказувала сума балів за опитувальником Вейна, яка у пацієнтів II-A групи складала $(31,2 \pm 1,8)$ балів, перевищуючи референтні значення на 108 %, у хворих II-B групи – $(33,3 \pm 1,5)$ балів, перевищуючи референтні значення на 122 %. Порівняння суми балів за опитувальником Вейна у хворих на гнійні менінгіти досліджуваних груп показало відсутність статистично значущої різниці ($p > 0,05$) на початку другого тижня лікування

На тлі комплексного лікування з додатковим включенням мебікару, порівняно з загальноприйнятою терапією, у хворих на гнійні менінгіти відзначено пришвидшення темпів регресу клінічних проявів вегетативної дисфункції: цефалгії та метеочутливості на $(13,1 \pm 0,3)$ добу проти $(15,7 \pm 0,6)$ доби ($p < 0,01$), стомлювальності на $(14,3 \pm 0,5)$ добу проти $(16,3 \pm 0,6)$ доби ($p < 0,01$), пастурального тремору повік та верхніх кінцівок на $(15,2 \pm 1,1)$ добу проти $(19,5 \pm 1,1)$ доби ($p < 0,01$). Регресування симптомів порушення сну мало

лише тенденцію до пришвидшення у хворих II-A групи, порівняно з пацієнтами II-B групи та достовірно не відрізнялося: на $(13,4 \pm 0,6)$ добу проти $(15,1 \pm 0,7)$ доби ($p > 0,05$) (рис. 3.5).

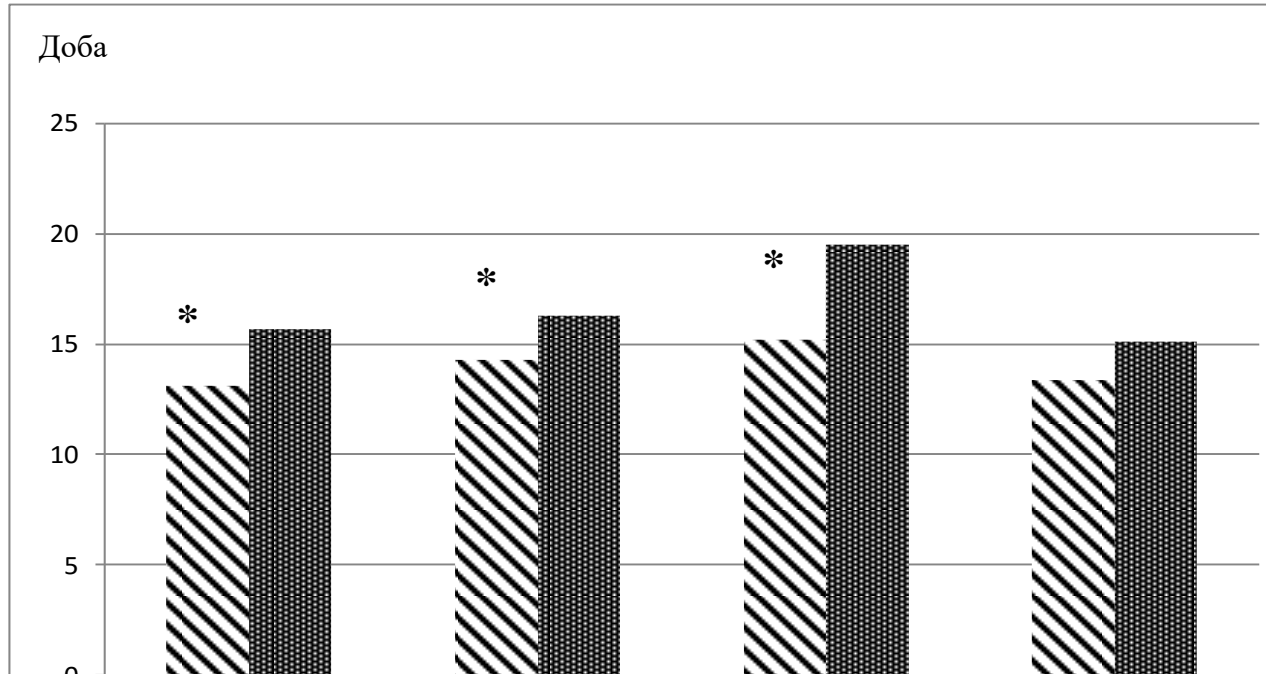


Рисунок 3.5. Динаміка регресу клінічних ознак вегетативної дисфункції у хворих на гнійні менінгіти залежно від лікування (* – різниця достовірна порівняно з хворими II-B групи ($p < 0,01$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні).

При подальшому аналізі виявлено, що клінічні ознаки вегетативної дисфункції на момент виписки частіше залишалися у пацієнтів II-B групи, порівняно хворими II-A групи: 19 (70,4 %) проти 4 (16 %) ($\chi^2 = 15,56$, $p < 0,01$). Пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок на момент виписки виявляли частіше у хворих, що отримували загальноприйнятту терапію, порівняно з пацієнтами, які додатково отримували мебікар: 3 (21,4 %) проти відсутності ($\chi^2 = 3,81$, $p < 0,05$). Не виявлено достовірної різниці у частоті реєстрації періодичної цефалгії та метеочутливості, підвищеної стомлюваності переважно у другій половині доби, порушення сну на момент виписки у хворих II-A групи, порівняно з пацієнтами II-B групи: у 1 (4,2 %) проти 5

(20 %) хворих ($\chi^2=2,86$, $p>0,05$); у 1 (4,3 %) проти 4 (15,4 %) ($\chi^2=1,62$, $p>0,05$); у 2 (15,4 %) проти 7 (50 %) пацієнтів ($\chi^2=3,63$, $p>0,05$), відповідно.

Про переважання клінічних ознак вегетативної дисфункції на момент виписки зі стаціонару у хворих, які отримували лише загальноприйнятту терапію, порівняно з пацієнтами, які додатково отримували мебікар, свідчив й більш високий показник суми балів за опитувальником Вейна, який складав, відповідно, $(20,7\pm 1,1)$ балів проти $(15,2\pm 0,9)$ балів ($p<0,01$) (рис. 3.6).

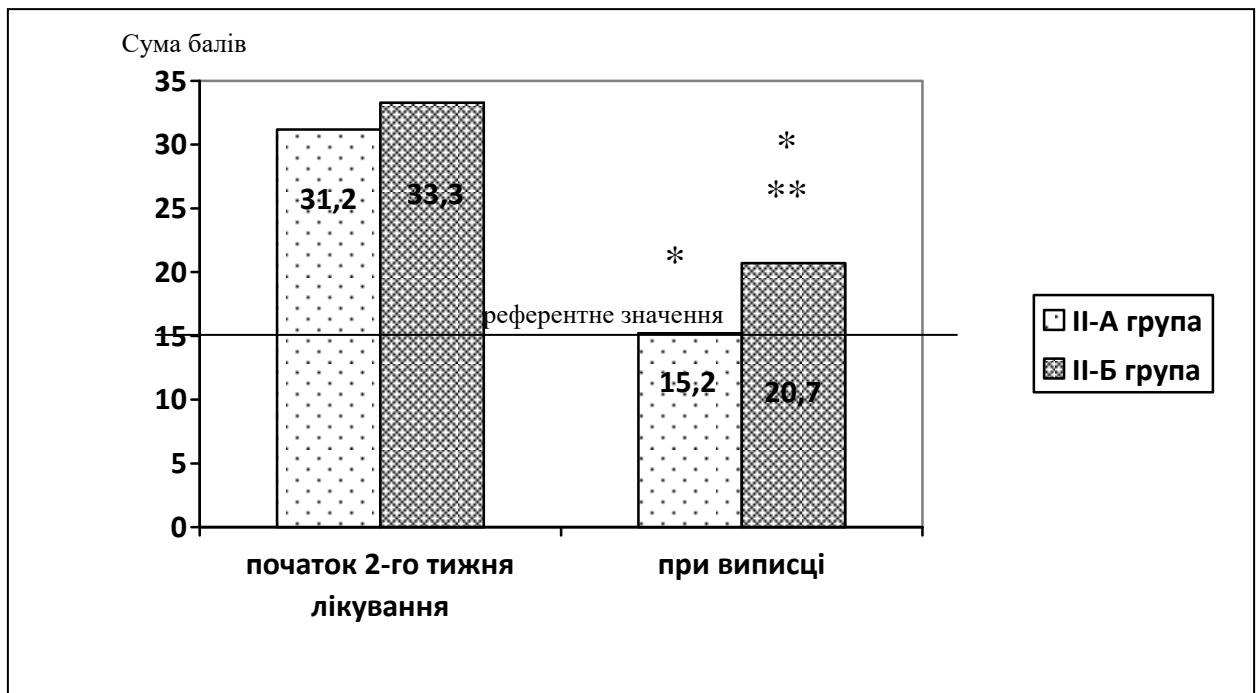


Рисунок 3.6. Динаміка показника суми балів за опитувальником Вейна у хворих на гнійні менінгіти залежно від лікування (* - порівняно з показником на початку 2-го тижня лікування відповідної групи; ** – порівняно з показником II-A групи).

На тлі проведення лікування у хворих обох груп в показниках ліквору відбулося достовірне ($p<0,01$) зменшення показників цитозу, вмісту білка й реакції Панді та рівня нейтрофілів, порівняно з відповідними показниками при госпіталізації. Не виявлено різниці ($p>0,05$) у строках санації ліквору, яка відбувалася на $(9,1\pm 0,6)$ добу та $(10,2\pm 0,9)$ відповідно до хворих II-A та II-B груп.

При проведенні порівняльного аналізу показників ліквору хворих на гнійні менінгіти на момент виписки не виявлено залежності від додаткового застосування мебікару (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Порівняння показників ліквору у хворих на гнійні менінгіти при виписці залежно від проведеного лікування Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Хворі на гнійні менінгіти	
	II-A (n=25)	II-B (n=27)
Реакція Панді	1 (1; 1) *	1 (1; 1) *
Білок, г/л	0,17 (0,09; 0,33) *	0,17 (0,09; 0,26) *
Цитоз, кл/мкл	26 (21; 50) *	35 (19; 69) *
Нейтрофіли, %	0 (0; 3) *	0 (0; 2) *
Глюкоза, ммоль/л	2,5 (2,3; 2,9)	2,6 (2,3; 3,1)
Хлориди, ммоль/л	110 (110; 118)	110 (110; 117)

Примітка. * – різниця достовірна ($p < 0,01$) порівняно з показниками при госпіталізації, обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

** – різниці не виявлено ($p > 0,05$) між показниками I-A та I-B груп, обчисленої за критерієм Манна-Уїтні.

РЕЗЮМЕ

Серозний менінгіт переважно мав середньотяжкий перебіг (89,1 %), в анамнезі у кожного третього пацієнта були несприятливі фактори ризику (35,9 %) або супутня патологія (21,9 %). При госпіталізації домінували клінічні ознаки загальноінтоксикаційного, загально мозкового, менінгіального, вестибуло-атактичного синдромів, на тлі переважання яких у 68,8 % пацієнтів виявлялися клінічні ознаки вегетативної дисфункції. На початку 2-го тижня загальноприйнятої лікування у 81,1 % хворих, незалежно від тяжкості перебігу захворювання, виявлені суб'єктивні та об'єктивні клінічні ознаки вегетативної дисфункції у вигляді періодичного цефалгічного синдрому та метеочутливості, підвищеної стомлюваності переважно у другій

половині дня, розладів сну, пастурального тремору язика, повік та верхніх кінцівок, що підтверджувало перевищення середнього балу за опитувальником Вейна на 70 %. Додаткове призначення мебікару хворим на серозні менінгіти з другого тижня лікування сприяло більш швидкому ($p < 0,01$) регресу вегетативних розладів у хворих I-A групи, порівняно з пацієнтами I-B групи, які продовжували загальноприйняте лікування. Вегетативні розлади частіше залишалися на момент виписки у хворих на серозні менінгіти I-B групи: стомлювальність – у 4 (13,8 %) хворих ($\chi^2 = 5,15$, $p < 0,05$), цефалгія та метеочутливість у 3 (10,3 %) пацієнтів ($\chi^2 = 3,8$, $p < 0,05$), пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок у 3 (10,3 %) хворих ($\chi^2 = 3,8$, $p < 0,05$) проти відсутності цих проявів у пацієнтів I-A групи. На момент виписки у хворих I-A групи, які додатково отримали в комплексному лікуванні мебікар, порівняно з пацієнтами I-B групи, сума балів за опитувальником Вейна була достовірно нижчою: $(14,4 \pm 0,8)$ балів проти $(17,4 \pm 1,1)$ балів ($p < 0,05$).

Гнійний менінгіт переважно мав у хворих тяжкий перебіг (57,7 %). У більшості пацієнтів (71,2 %) в анамнезі були несприятливі фактори ризику та/або супутня патологія, при цьому у кожного третього (30,8 %) хворого виявлена комбінація декількох факторів. При госпіталізації домінували клінічні ознаки загальноінтоксикаційного, загально мозкового, менінгіального, вестибуло-атактичного синдромів. При госпіталізації у кожного четвертого пацієнта мали місце клінічні ознаки вегетативної дисфункції. На тлі загальноприйнятої терапії з другого тижня лікування у всіх хворих, незалежно від тяжкості перебігу захворювання та етіології гнійного менінгіту, виявлені суб'єктивні та об'єктивні клінічні ознаки вегетативної дисфункції у вигляді періодичного цефалгічного синдрому та метеочутливості, підвищеної стомлювальності переважно у другій половині доби, розладів сну, пастурального тремору язика, повік та верхніх кінцівок, що підтверджувало підвищення середнього балу за опитувальником Вейна на 115,3 %.

Додаткове включення мекікару в комплексне лікування хворих на гнійні менінгіти починаючи з другого тижня захворювання сприяла пришвидшенню ($p<0,01$) темпів регресії клінічних ознак вегетативної дисфункції у хворих II-A групи, порівняно з пацієнтами II-B, які отримували загальноприйнятту терапію. При цьому на момент завершення лікування вегетативні розлади частіше реєстрували у хворих II-B групи, порівняно пацієнтами I-A групи: 19 (70,4 %) проти 4 (16 %) ($\chi^2=15,56$, $p<0,01$). Пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок на момент виписки зі стаціонару виявляли лише у хворих, що отримували загальноприйнятту терапію (3 – 21,4 %).

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу.

1. Задирака Д. А. Клінічні особливості перебігу серозних і гнійних менінгітів / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Запорізький медичний журнал. – 2013. – № 1 (76). – С. 19-21 (*Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співатор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу*).

РОЗДІЛ 4

ПАРАМЕТРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА СЕРОЗНІ ТА ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ В ДИНАМІЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ

4.1. Показники функціонального стану вегетативної нервової системи, вмісту адренокортикотропного та соматотропного гормонів у сироватці крові хворих на серозні менінгіти залежно від проведеного лікування

В цьому підрозділі проаналізовано результати дослідження спектральних параметрів ВРС та кількісного вмісту АКТГ та СТГ у сироватці крові хворих на серозні менінгіти в такі терміни: при госпіталізації, на початку другого тижня лікування та при виписці. Протягом першого тижня лікування всі пацієнти (64 хворих) одержували загальноприйнятту терапію. З другого тижня лікування пацієнти основної групи додатково отримували мебікар. Залежно від проведеного лікування хворі на серозні менінгіти були поділені на групи:

- I-A група – 35 пацієнтів, які додатково до загальноприйнятої терапії з другого тижня лікування отримали мебікар (основна група);
- I-B група – 29 хворих, які отримали загальноприйнятту терапію (група порівняння).

Дослідження функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на серозні менінгіти при госпіталізації показало зниження, порівняно з показниками здорових людей, показників загальної потужності спектра ВРС Total power на 38,2 % ($p < 0,05$), потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF) на 53,7 % ($p < 0,01$), а також потужності спектра низькочастотних коливань (LF) на 63,8 % ($p < 0,01$) та потужності спектра високочастотних коливань (HF) на 47,3 % ($p < 0,05$), які відображають,

відповідно, активність симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка спектральних показників ВРС у хворих на серозні менінгіти на тлі загальноприйнятого лікування Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на серозні менінгіти (n=64)	
		при госпіталізації (n=64)	на початку 2-го тижня лікування (n=64)
Total power, мс ²	1952,3 (1394,8; 2671,5)	1207,0 [*] (641,6; 2205)	1407 [*] (360,3; 2221)
VLf, мс ²	868,6 (665,1; 1594,7)	402,1 [*] (266; 870)	355,9 [*] (148,5; 681,9)
LF, мс ²	847,1 (563,7; 1289)	307,6 [*] (170; 609,6)	358,6 [*] (107,7; 606,6)
LF norm, %	61,2 (52,9; 69,2)	51,5 [*] (35,8; 66,9)	52,7 [*] (32,6; 63,9)
HF, мс ²	681 (417,9; 889)	359,4 [*] (84,4; 790,1)	362,4 [*] (72; 717,9)
HF norm, %	38,8 (30,9; 50,3)	48,5 [*] (33,1; 64,2)	47,3 [*] (36,1; 64,7)
LF/HF	1,6 (1; 2,3)	1,05 [*] (0,6; 2)	1,1 [*] (0,5; 2,3)

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами (p<0,05), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

2. Достовірної різниці між показниками хворих при госпіталізації та на початку 2-го тижня лікування не встановлено (p>0,05), обчислено за критерієм Вілкоксона.

Подальший аналіз спектральних параметрів ВРС показав наявність вегетативного дисбалансу в бік парасимпатикотонії у хворих на серозні менінгіти в зазначений термін спостереження, який проявився збільшенням на 25,0 % ($p < 0,05$) частки парасимпатичних впливів (HF norm) та зниженням на 15,8 % ($p < 0,05$) частки симпатичних впливів (LF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції й індексу вегетативного балансу на 34,4 % ($p < 0,01$), порівняно з відповідними параметрами здорових осіб (табл. 4.1).

Проведений порівняльний аналіз показників ВРС у хворих на серозні менінгіти залежно від тяжкості перебігу захворювання на момент госпіталізації не виявив статистично достовірної різниці ($p > 0,05$) між відповідними параметрами пацієнтів з тяжким та середньотяжким перебігом захворювання на момент госпіталізації (рис. 4.1).

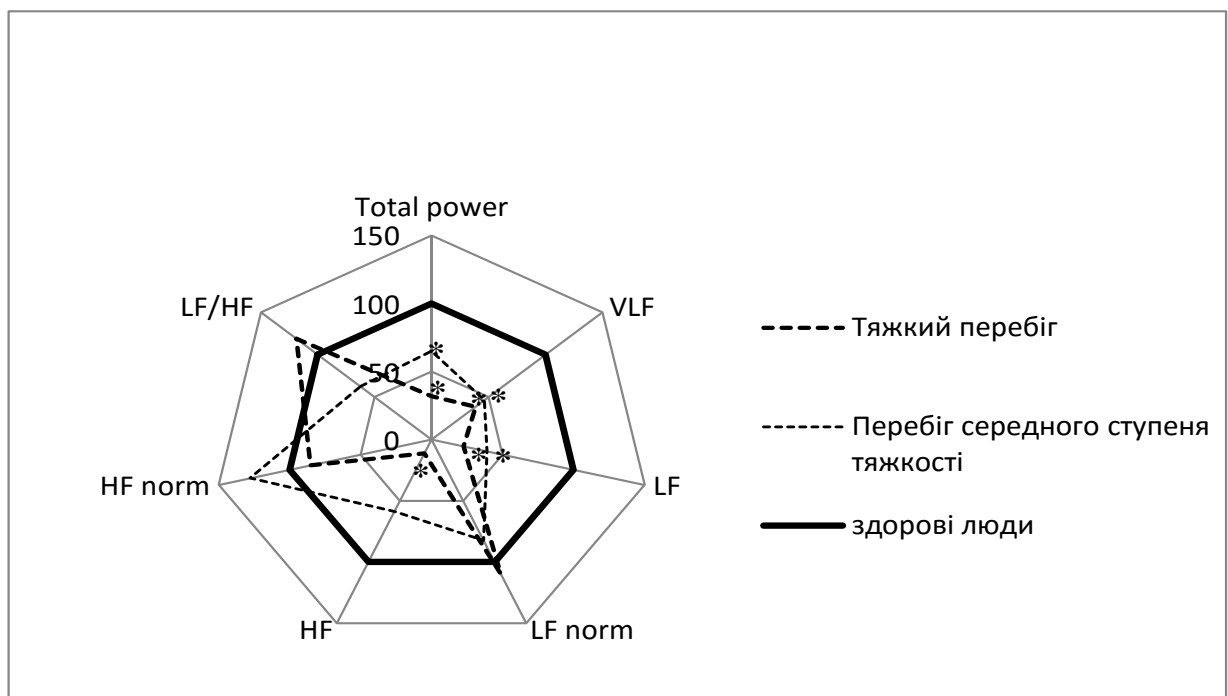


Рисунок 4.1 Порівняння параметрів ВРС у хворих на серозні менінгіти залежно від тяжкості перебігу при госпіталізації (* - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні; достовірності різниці між показниками хворих з різною тяжкістю перебігу не виявлено ($p > 0,05$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні).

На початку другого тижня загальноприйнятого лікування хворих зафіксовано тенденцію ($p > 0,05$) до підвищення показників загальної потужності спектра ВРС, потужності спектра низькочастотних коливань, частки симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції та індексу вегетативного балансу, порівняно з попереднім періодом спостереження, проте ці показники залишались достовірно нижчими ($p < 0,05$), порівняно зі здоровими людьми (табл. 4.1).

Порівняння спектральних параметрів ВРС у хворих на серозні менінгіти на початку другого тижня загальноприйнятого лікування залежно від тяжкості перебігу виявило, що лише показники потужності впливу гуморальних систем та потужності спектру високочастотних коливань у хворих з середньотяжким перебігом були достовірно вищими ($p < 0,05$), порівняно з пацієнтами з тяжким перебігом (рис. 4.2).

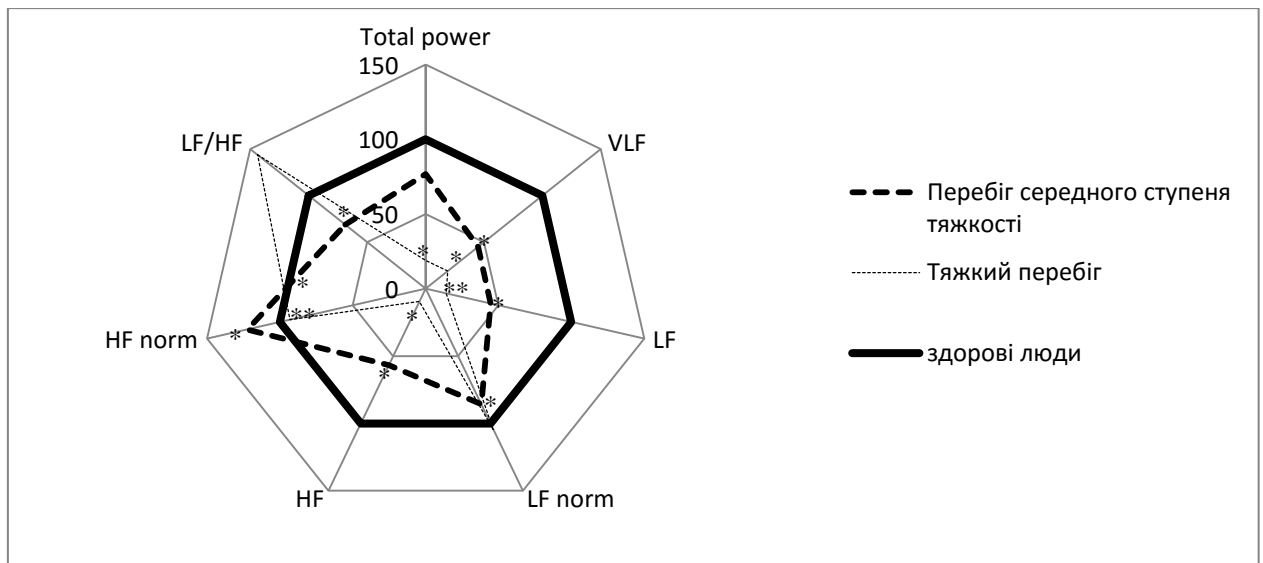


Рисунок 4.2 Порівняння спектральних параметрів ВРС у хворих на серозні менінгіти на початку другого тижня загальноприйнятого лікування залежно від тяжкості перебігу захворювання (* - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні; ** - різниця достовірна порівняно з хворими з тяжким перебігом ($p < 0,05$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні).

З урахуванням збереження вегетативного дисбалансу у бік парасимпатикотонії у хворих на серозні менінгіти на початку другого тижня лікування, нами була оцінена ефективність додаткового призначення мебікару починаючи з цього терміну спостереження.

На початку другого тижня загальноприйнятого лікування порівняльний аналіз не виявив ($p>0,05$) достовірної різниці між спектральними параметрами хворих I-A та I-B груп (рис. 4.3).

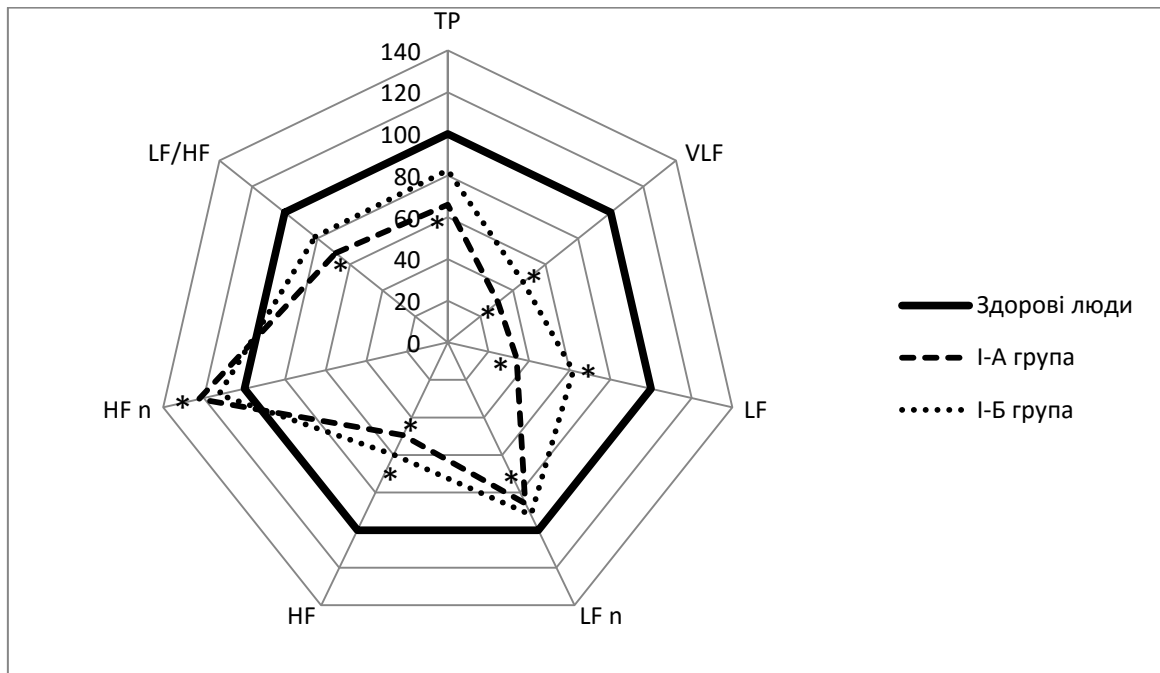


Рисунок 4.3. Спектральні показники ВРС у хворих на серозні менінгіти на початку другого тижня загальноприйнятого лікування (* – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p<0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні; ** - різниці не виявлено ($p>0,05$) між спектральними показниками I-A та I-B груп, обчислено за критерієм Манна-Уїтні).

В цей термін спостереження у хворих I-A групи, порівняно з параметрами здорових людей, виявлено зниження ($p<0,01$) показників загальної потужності спектра ВРС (Total power), потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF), а також потужності спектра низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) коливань. Подальший аналіз спектральних

параметрів ВРС показав наявність у пацієнтів І-А групи вегетативного дисбалансу в бік парасимпатикотонії, який характеризувався збільшенням ($p < 0,01$) частки парасимпатичних впливів (HF norm) та зниженням ($p < 0,01$) частки симпатичних впливів (LF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції й індексу вегетативного балансу ($p < 0,05$). У хворих І-Б групи виявлено зниження ($p < 0,05$) параметрів потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF), потужності спектра низькочастотних коливань (LF) та потужності спектра високочастотних коливань (HF) порівняно з відповідними параметрами здорових осіб (рис. 4.3).

Додаткове включення мебікару до комплексного загальноприйнятого лікування хворих на серозні менінгіти супроводжувалося нормалізацією спектральних показників ВРС, які достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$) від аналогічних параметрів здорових осіб на момент виписки. В цей термін спостереження показник загальної потужності спектра ВРС (Total power) не тільки підвищився ($p < 0,01$), порівняно з початком другого тижня лікування, але й був достовірно ($p < 0,05$) вищим за аналогічний показник здорових осіб (табл. 4.2).

Порівняння спектральних показників ВРС при виписці показало, що у хворих, які додатково отримували мебікар (І-А група), показники загальної потужності спектра ВРС, потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF), потужності спектра низькочастотних (LF), частки симпатичних впливів (LF norm) та індексу вегетативного балансу були достовірно вищими ($p < 0,01$), а показник частки парасимпатичних впливів (HF norm) нижчим ($p < 0,01$) за аналогічні параметри пацієнтів І-Б групи (табл. 4.2).

У хворих І-Б групи, які лікувалися за загальноприйнятою комплексною терапією, при виписці спектральні показники достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$) за відповідні параметри на другому тижні лікування. При виписці показники потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF), потужності спектра низькочастотних коливань (LF), частки симпатичних впливів (LF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції й

індексу вегетативного балансу залишалися достовірно нижчими ($p < 0,05$), а показник частки парасимпатичних впливів (HFnorm) у загальному спектрі вегетативної регуляції – вищим ($p < 0,05$), порівняно з відповідними показниками здорових осіб (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Порівняння спектральних показників варіабельності ритму серця у хворих на серозні менінгіти залежно від лікування Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на серозні менінгіти			
		І-А група (n=35)		І-Б група (n=29)	
		початок 2-го тижня	при виписці	початок 2-го тижня	при виписці
Total power, мс ²	1952,3 (1394,8; 2671,5)	1290,3* (305,5; 2318,5)	2766,2* ** *** (2050,8; 3029,1)	1613,0* (1234; 2221)	1842,6 (1243,2; 2380,4)
VLF, мс ²	868,6 (665,1; 1594,7)	278* (144,9; 597)	992* ** *** (793,3; 1160,6)	402,2* (270,2; 827,2)	521,4* (328,5; 666,4)
LF, мс ²	847,1 (563,7; 1289)	296,4* (107,7; 576,3)	758,3* ** *** (562,9; 943,9)	523,4* (269; 778,1)	581,3* (219,4; 773,5)
LF norm, %	61,2 (52,9; 69,2)	52,5* (32,6; 62,2)	64,1* ** *** (57,90; 73,3)	56,3 (32,6; 70,7)	52,5* (43; 60,6)
HF, мс ²	681,0 (417,9; 889)	346,6* (64,7; 725,9)	397,6* ** (266,1; 673,2)	407,8* (158,9; 717,9)	527,6 (325,1; 795,6)
HF norm, %	38,8 (30,9; 50,3)	47,5* (37,8; 64,7)	35,9* ** *** (26,7; 42,1)	43,7 (29,3; 64,7)	47,5* (39,4; 57)

Продовження таблиці 4.2

LF/HF	1,6 (1; ,25)	1,1 [*] (0,5; 1,6)	1,8 ^{**} *** (1,4; 2,7)	1,3 (0,5; 2,5)	1,1 [*] (0,8; 1,5)
-------	-----------------	--------------------------------	-------------------------------------	-------------------	--------------------------------

Примітки: 1. ^{*} – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

2. ^{**} – порівняно з параметрами відповідної групи на початку другого тижня захворювання ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Вілкоксона;

3. ^{***} – порівняно з хворими І-Б групи ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні.

При дослідженні ендокринних показників у хворих на серозні менінгіти на момент госпіталізації виявлено зниження вмісту в сироватці крові СТГ майже в 2 рази ($p < 0,01$) та підвищення вмісту у сироватці крові АКТГ на 22,9 % ($p < 0,01$), порівняно з аналогічними показниками здорових людей (рис. 4.4).

Аналіз динаміки вмісту досліджуваних гормонів в сироватці крові на початку другого тижня загальноприйнятого лікування у хворих на серозні менінгіти показав подальше достовірне ($p < 0,01$) зниження вмісту у сироватці крові СТГ до 1,43 (0,84; 2,07) нг/мл та прогресуюче підвищення ($p < 0,01$) вмісту АКТГ у сироватці крові до 10,8 (9,54; 13,21) нг/мл, порівняно з госпіталізацією (рис. 4.4).

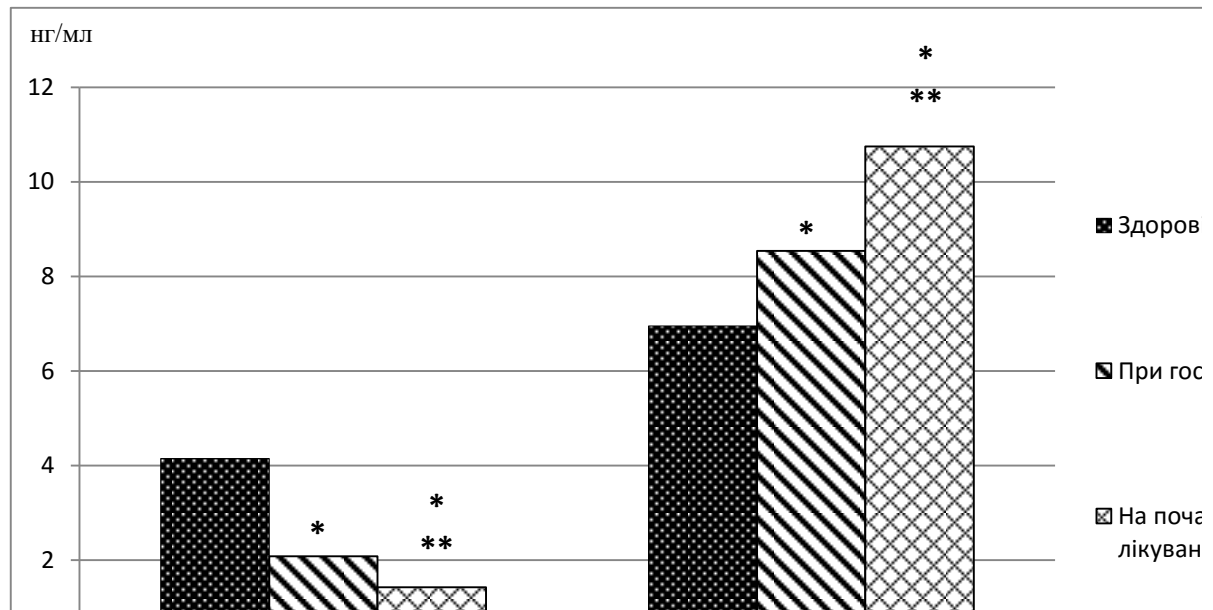


Рисунок 4.4. Вміст СТГ та АКТГ у сироватці крові хворих на серозні менінгіти в динаміці загальноприйнятого лікування (*– різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні; ** – порівняно з показниками при госпіталізації ($p < 0,01$), обчислено за критерієм Вілкоксона).

Порівняльний аналіз вмісту СТГ та АКТГ в сироватці крові хворих на серозні менінгіти залежно від тяжкості перебігу захворювання в різні періоди спостереження показав, що на момент госпіталізації ці показники не мали статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Проте при подальшому проведенні порівняльного аналізу вмісту в сироватці крові зазначених вище гормонів в термін спостереження на початку другого тижня загальноприйнятої терапії виявлено, що у хворих з тяжким перебігом серозного менінгіту вміст СТГ у сироватці крові був достовірно нижчим ($p < 0,05$), порівняно з хворими з перебігом середнього ступеня тяжкості і склав, відповідно 1,0 (0,58; 1,18) нг/мл проти 1,54 (0,91; 2,19) нг/мл. При цьому вміст в сироватці крові АКТГ не залежав від тяжкості перебігу серозного менінгіту в цей термін спостереження ($p > 0,05$).

Враховуючи виявлені зміни ендокринних показників у хворих на серозні менінгіти, нами була оцінена динаміка вмісту АКТГ та СТГ в

сироватці крові залежно від додаткового призначення мебікару починаючи з другого тижня лікування.

Порівняльний аналіз не виявив достовірної різниці ($p > 0,05$) вмісту у сироватці крові АКТГ та СТГ у хворих I-A та I-B груп в цей період спостереження. При цьому вміст АКТГ у сироватці крові хворих виявив його підвищення на 57,7 % ($p < 0,01$) у хворих I-A групи та на 50,1 % ($p < 0,01$) у пацієнтів I-B групи, порівняно зі здоровими людьми. Вміст СТГ у сироватці крові хворих обох груп був достовірно нижчим ($p < 0,01$), порівняно зі здоровими людьми (рис. 4.5).

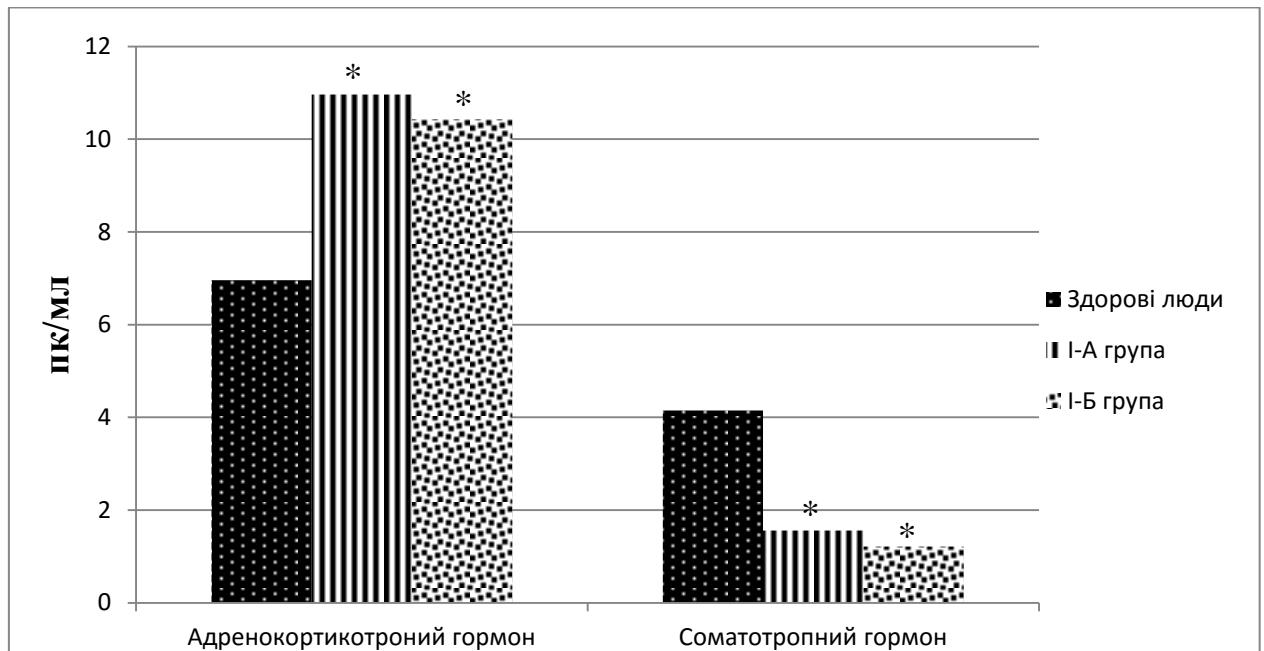


Рисунок 4.5. Вміст у сироватці крові хворих на серозні менінгіти АКТГ та СТГ на початку другого тижня загальноприйнятого лікування (* – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні; статистично достовірної різниці не виявлено між показниками I-A та I-B груп ($p > 0,05$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні).

На момент виписки у хворих обох досліджуваних груп вміст АКТГ в сироватці крові знизився ($p < 0,01$), а СТГ – підвищився ($p < 0,01$), порівняно з відповідними показниками на початку другого тижня лікування, однак і на момент виписки зі стаціонару вміст у сироватці крові АКТГ залишався

вищим ($p < 0,05$), а СТГ – нижчим ($p < 0,05$), порівняно з відповідними показниками здорових осіб (табл. 4.3).

Порівняльний аналіз показав, що у пацієнтів І-А групи, які додатково отримали лікування мебікаром, на момент виписки вміст АКТГ у сироватці крові був достовірно нижчим (на 13,4 %, $p < 0,01$), а СТГ вищим (на 8,0 %, $p < 0,05$), порівняно з пацієнтами І-Б групи, які отримали курс загальноприйнятого лікування (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Порівняння вмісту АКТГ та СТГ у сироватці крові хворих на серозні менінгіти залежно від проведеного лікування Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на серозні менінгіти			
		І-А група (n=35)		І-Б група (n=29)	
		початок 2-го тижня	при виписці	початок 2-го тижня	при виписці
АКТГ, пк/мл	6,95 (5,33; 7,64)	10,96* (9,84; 13,46)	7,64* ^{***} (6,99; 8,54)	10,43* (9,23; 12,73)	8,67* ^{**} (7,77; 9,76)
СТГ, пк/мл	4,15 (3,6; 5,28)	1,56* (1,08; 2,51)	3,12* ^{**} (2,23; 4,86)	1,21* (0,73; 1,71)	2,87* ^{**} (1,44; 3,81)

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

2. ** – порівняно з показниками відповідної групи на початку другого тижня лікування ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Вілкоксона;

3. *** – порівняно з пацієнтами І-Б групи ($p < 0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні.

Проведений кореляційний аналіз дав змогу зареєструвати наявність зворотної слабкої сили кореляції між вмістом білку в лікворі та показником потужності спектра низькочастотних коливань (LF) ($r = -0,39$, $p < 0,05$) у хворих на серозні менінгіти. Функціональні зв'язки між параметрами нейрогуморальної регуляції у хворих на серозні менінгіти підтвердили

виявлені середньої сили зворотні зв'язки між вмістом у сироватці крові АКТГ та показниками потужності загального спектру вегетативної регуляції ($r = -0,42$, $p < 0,05$), показником VLF ($r = -0,48$, $p < 0,05$) та параметром HF ($r = -0,38$, $p < 0,05$).

4.2. Показники функціонального стану вегетативної нервової системи, вмісту адренокортикотропного та соматотропного гормонів у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти залежно від лікування

В цьому підрозділі проведений аналіз результатів комплексного дослідження стану нейрогуморальної регуляції у хворих на гнійні менінгіти. Визначені спектральні параметри ВРС, вміст АКТГ та СТГ у сироватці крові при госпіталізації, на початку другого тижня лікування та при виписці. Протягом першого тижня лікування всі пацієнти (52 хворих) одержували загальноприйнятую етіотропну та патогенетичну терапію. Починаючи з другого тижня лікування пацієнти основної групи додатково отримували мебікар. Залежно від проведеного лікування хворі на гнійні менінгіти були поділені на групи:

- II-A група – 25 пацієнтів, які додатково до загальноприйнятої терапії з другого тижня лікування отримали мебікар (основна група);
- II-B група – 27 хворих, які отримали загальноприйнятую терапію (група порівняння).

За результатами аналізу параметрів функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на гнійні менінгіти при госпіталізації виявлено, що, порівняно з показниками здорових людей, були достовірно зниженими параметри загальної потужності спектра ВРС на 57,7 % ($p < 0,05$), потужності спектра впливу гуморальних систем на 40,8 % ($p < 0,01$), а також потужності спектрів симпатичної активності в 4,7 рази ($p < 0,01$) та парасимпатичної активності в 5 разів ($p < 0,01$) (табл. 4.4).

**Динаміка спектральних показників ВРСхворих на гнійні менінгіти
на тлі загальноприйнятого лікуванняMe (Q₂₅; Q₇₅)**

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на гнійні менінгіти (n=52)	
		при госпіталізації (n=52)	на початку 2-го тижня лікування (n=52)
Total power, мс ²	1952,3 (1394,8; 2671,5)	826,4* (320,45; 2449,5)	1098* (380,2; 2632)
VLf, мс ²	868,6 (665,05; 1594,7)	514,05* (197,25; 1119,3)	295,8* (195,7; 779,5)
LF, мс ²	847,1 (563,7; 1289)	180,9* (38,85; 598,6)	209,5* (47,7; 435,3)
LF norm, %	61,2 (52,9; 69,15)	54,65* (30,25; 66,35)	51,95* (33,3; 69,05)
HF, мс ²	681 (417,9; 889)	136,0* (41; 474,3)	176,05* (43,2; 614,3)
HF norm, %	38,8 (30,9; 50,3)	45,35* (33,65; 69,75)	48,05* (31,6; 66,7)
LF/HF	1,6 (1; 2,25)	1,2* (0,4; 2)	1,05* (0,5; 2,3)

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p<0,05), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

2. Достовірної різниці між параметрами при госпіталізації та на початку 2-го тижня лікування не виявлено (p>0,05), обчислено за критерієм Вілкоксона.

Аналіз спектральних параметрів, які характеризують баланс вегетативної регуляції, показав при госпіталізації наявність ознак вегетативного дисбалансу в бік парасимпатикотонії, про що свідчило

збільшення на 16,9 % ($p < 0,05$) частки парасимпатичних впливів (HF norm) та зменшення на 11,1 % ($p < 0,05$) частки симпатичних впливів (LF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції, а також зниження на 25,0 % ($p < 0,05$) індексу вегетативного балансу (табл. 4.4).

При дослідженні функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на гнійні менінгіти на початку 2-го тижня загальноприйнятої терапії, порівняно з параметрами при госпіталізації, не було зареєстровано статистично значущих змін ($p > 0,05$) показників загальної потужності спектра ВРС, потужності спектрів симпатичної та парасимпатичної активності. Про подальше поглиблення вегетативного дисбалансу свідчила тенденція до зниження ($p > 0,05$), порівняно з параметрами попереднього періоду спостереження, частки симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції та індексу вегетативного балансу, а також чітка тенденція до підвищення ($p > 0,05$) частки парасимпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції. Слід зазначити, що на початку 2-го тижня лікування всі спектральні показники ВРС достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від аналогічних параметрів здорових людей (табл. 4.4).

Порівняння спектральних показників ВРС у хворих на гнійні менінгіти залежно від тяжкості перебігу захворювання в різні терміни спостереження виявило більш виражені зміни функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих з тяжким перебігом гнійних менінгітів. Так, на момент госпіталізації у хворих на гнійні менінгіти з тяжким перебігом, порівняно з пацієнтами з перебігом середнього ступеня тяжкості, показник загальної потужності ВРС виявився нижче в 3,7 рази ($p < 0,05$), потужності спектра впливу гуморальних систем – нижче в 2,9 рази ($p < 0,05$), потужності спектру симпатичної активності – нижче в 5,3 рази ($p < 0,01$) (рис. 4.6).

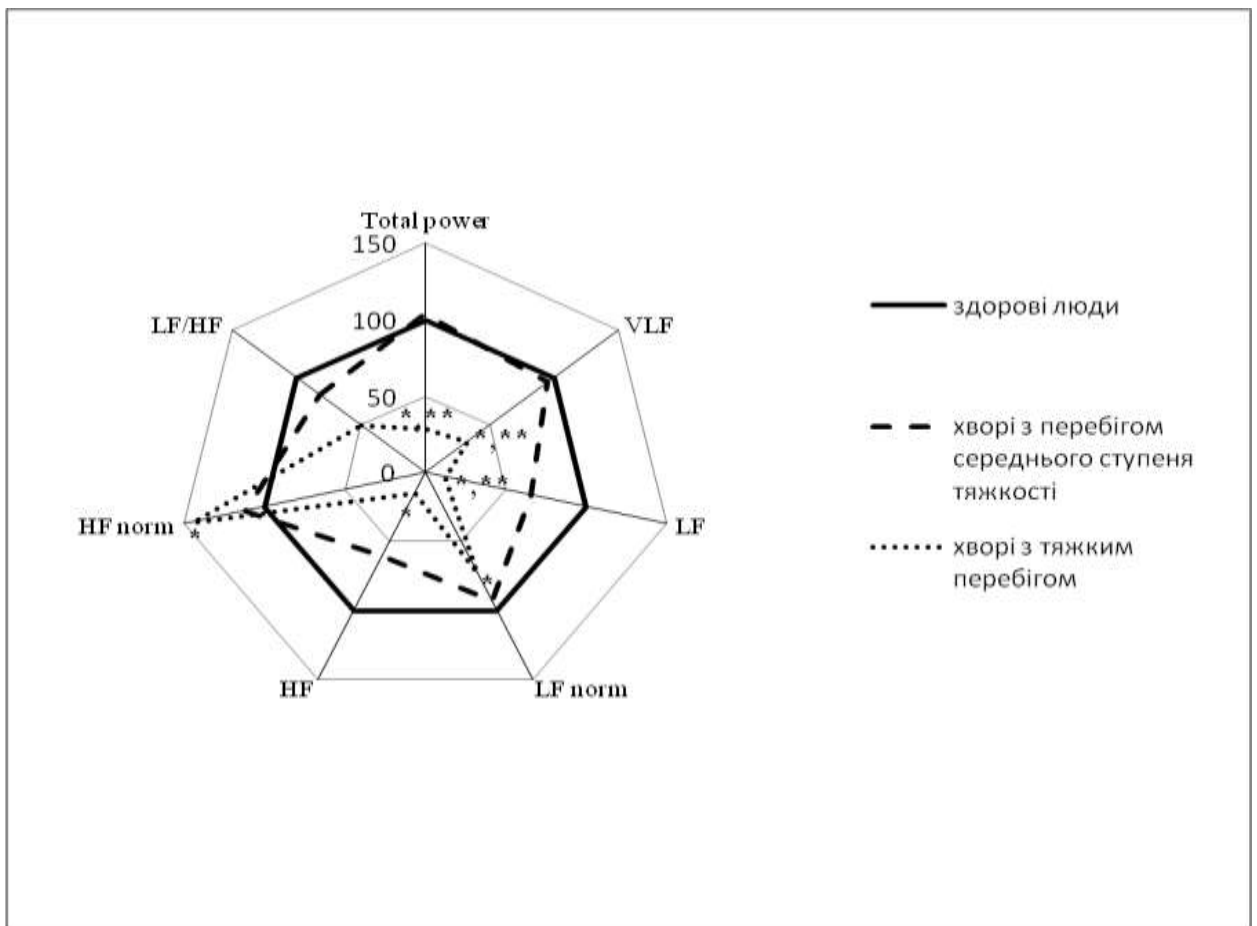


Рисунок 4.6. Порівняння спектральних показників ВРС у хворих на гнійні менінгіти з різним ступенем тяжкості на момент госпіталізації (* - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні; ** - порівняно з показниками хворих з перебігом середньої тяжкості ($p < 0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні).

Слід зазначити, що у хворих на гнійні менінгіти з перебігом середнього ступеня тяжкості на момент госпіталізації всі спектральні показники ВРС, що досліджувались, статистично не відрізнялися ($p > 0,05$) від аналогічних параметрів здорових людей. Тоді як у пацієнтів з тяжким перебігом, порівняно зі здоровими людьми, зареєстровано зниження показника загальної потужності спектра ВРС в 3,5 рази ($p < 0,01$), потужності спектра впливу гуморальних систем – в 3,1 рази ($p < 0,01$), потужності спектрів симпатичної – в 7,9 рази ($p < 0,01$) та парасимпатичної активності – в 6,7 рази ($p < 0,01$) (рис. 4.6).

Подальший аналіз параметрів ВРС у хворих на гнійні менінгіти з тяжким перебігом виявив при госпіталізації парасимпатикотонію, що проявлялася підвищенням показника частки парасимпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції на 44,3 % ($p < 0,01$) та зменшенням показників частки симпатичних впливів у загальному спектрі регуляції на 28,1 % ($p < 0,05$), а також індексу вегетативного балансу – на 50 % ($p < 0,01$), порівняно з відповідними параметрами ВРС здорових людей (рис. 4.6).

На початку другого тижня загальноприйнятого лікування у хворих з тяжким перебігом гнійних менінгітів показники загальної потужності спектра ВРС ($p < 0,05$) та потужності спектру симпатичних впливів ($p < 0,05$) залишалися нижчими, ніж у хворих з перебігом середнього ступеня тяжкості гнійних менінгітів (рис. 4.7).

В цей період у хворих на гнійні менінгіти з середньотяжким перебігом, порівняно зі здоровими людьми, зареєстровано зменшення показників потужності спектра впливу гуморальних систем на 42,7 % ($p < 0,05$), потужності впливу симпатичної – у 3 рази ($p < 0,01$) та парасимпатичної активності – у 2,6 рази ($p < 0,01$). У хворих на гнійні менінгіти з тяжким перебігом на початку 2-го тижня загальноприйнятої терапії, порівняно зі здоровими людьми, залишалися достовірно нижчими показники загальної потужності спектра ВРС в 3,1 рази ($p < 0,01$), потужності спектра впливу гуморальних систем – в 3,1 рази ($p < 0,01$), потужності спектрів симпатичної – в 7,3 рази ($p < 0,01$) та парасимпатичної активності – в 7,4 рази ($p < 0,01$) (рис 4.7).

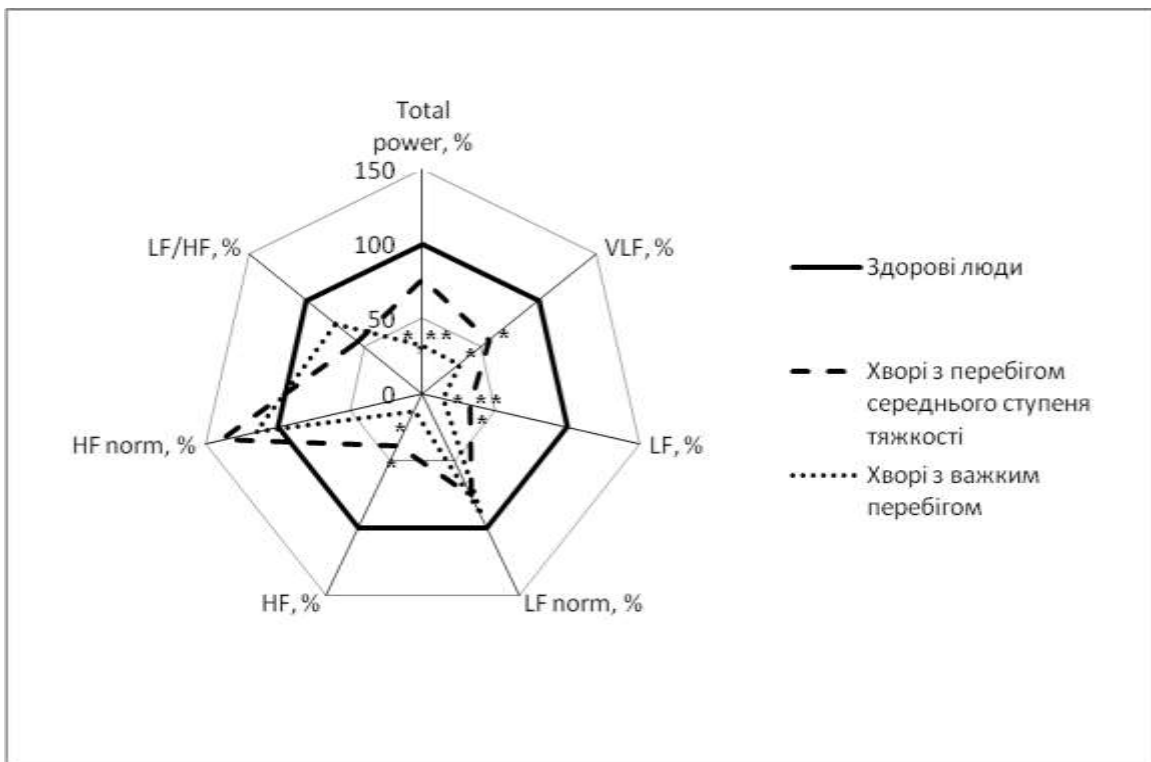


Рисунок 4.7. Порівняння спектральних показників ВРС у хворих на гнійні менінгіти з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання на початку 2-го тижня загальноприйнятої терапії (* - різниця достовірна порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні; ** - порівняно з показниками хворих з перебігом середньої тяжкості ($p < 0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні).

Враховуючи, що у хворих на гнійні менінгіти з другого тижня загальноприйнятої етіотропної й патогенетичної терапії в клініці почали домінувати вегетативні порушення, а за даними дослідження спектральних параметрів ВРС поглиблювався вегетативний дисбаланс, ми оцінювали ефективність додаткового призначення мєбікару починаючи з цього терміну спостереження.

У хворих а гнійні менінгіти досліджуваних II-A і II-B груп на початку другого тижня лікування спектральні параметри ВРС достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялися (рис. 4.8).

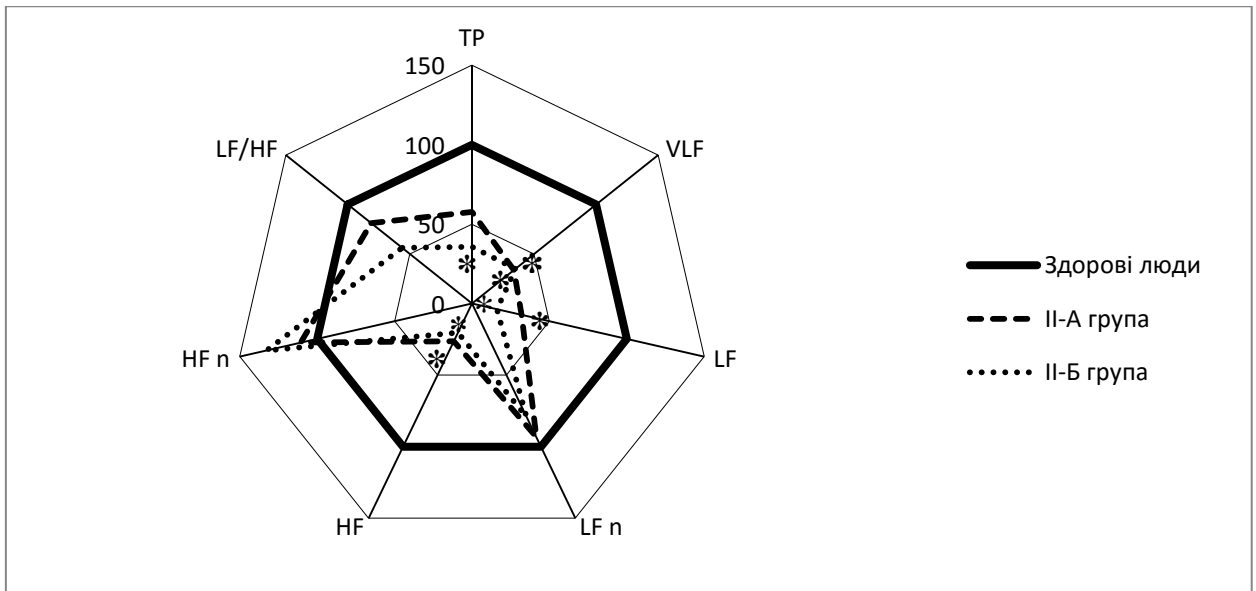


Рисунок 4.8. Порівняння спектральних показників ВРС у хворих на гнійні менінгіти на початку другого тижня лікування (* – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні; достовірної різниці між спектральними показниками II-A та II-B груп не виявлено ($p > 0,05$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні).

У хворих II-A групи на початку другого тижня захворювання виявлено достовірне ($p < 0,01$) зниження показників потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF), потужності спектра низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) коливань, порівняно з аналогічними параметрами здорових осіб. У хворих II-B групи показники загальної потужності спектра ВРС (Totalpower), потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF), потужності спектра низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) коливань були достовірно нижче ($p < 0,05$) за відповідні параметри здорових осіб (рис. 4.8).

Дослідження спектральних параметрів на момент виписки хворих на гнійні менінгіти показало, що додаткове включення мебікару до комплексного лікування сприяло нормалізації показника потужності спектра впливу гуморальних систем (VLF), який в цей термін спостереження достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) за відповідний показник здорових осіб. У хворих II-A групи виявлено достовірне підвищення ($p < 0,05$) частки

симпатичних впливів (LF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції й індексу вегетативного балансу, яке поєднувалося зі зниженням ($p < 0,05$) частки парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції, порівняно з аналогічними параметрами періоду розпалу. На момент виписки у хворих, які додатково отримували мебікар, показники потужності спектра низькочастотних коливань (LF) та потужності спектра високочастотних коливань (HF) залишалися достовірно нижчими ($p < 0,01$) за відповідні параметри здорових осіб (табл. 4.5).

При порівняльному аналізі виявлено, що у хворих II-A групи, порівняно з пацієнтами II-B групи, на момент виписки показники частки симпатичних впливів (LFnorm) у загальному спектрі вегетативної регуляції й індексу вегетативного балансу залишалися вищими ($p < 0,05$), а показник частки парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції – нижчим ($p < 0,05$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Порівняння спектральних показників варіабельності ритму серця у хворих на гнійні менінгіти залежно від лікування Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на серозні менінгіти			
		II-A група (n=25)		II-B група (n=27)	
		на початку 2-го тижня	при виписці	на початку 2-го тижня	при виписці
Total power, mc^2	1952,3 (1394,8; 2671,5)	1127,3 (361,3; 2703,7)	1632,1 (912,7; 3547,8)	697,5* (387,4; 2407)	1254,9* (427; 2140,5)
VLF, mc^2	868,6 (665,05; 1594,7)	293,5* (202,1; 757,4)	887,1 (349,4; 1218)	295,8* (188,5; 900,5)	457,7* (175,9; 776,9)
LF, mc^2	847,1 (563,7; 1289)	272,1* (57,9; 425,5)	423,8* (219,4; 754,5)	137,4* (47,4; 435,3)	423,5* (122,8; 881)

Продовження таблиці 4.5

LF norm, %	61,2 (52,9; 69,15)	57,1 (33,3; 68,4)	65,8 ^{**} ^{***} (47,2; 75,9)	48,5 (33,3; 69,8)	50,1 [*] (41,3; 63,4)
HF, мс ²	681 (417,9; 889)	179,4 [*] (36,2; 585)	289,6 [*] (151,8; 395,3)	138,7 [*] (45,9; 626,6)	245,5 [*] (97,5; 588,6)
HF norm, %	38,8 (30,9; 50,3)	42,9 (31,6; 66,7)	34,9 ^{**} ^{***} (24,1; 52,8)	51,5 (31,9; 66,7)	49,9 [*] (37,2; 58,8)
LF/HF	1,6 (1; 2,25)	1,3 (0,5; 2,1)	1,9 ^{**} ^{***} (0,9; 3,2)	0,9 (0,5; 2,25)	1,0 [*] (0,7; 1,7)

Примітки: 1. ^{*} – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні;

2. ^{**} – порівняно з параметрами на початку другого тижня лікування хворих відповідної групи ($p < 0,05$), обчислено за критерієм Вілкоксона;

3. ^{***} – порівняно з хворими II-Б групи ($p < 0,01$) при виписці, обчислено за критерієм Манна-Уїтні.

Зміни функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на гнійні менінгіти поєднувалися зі змінами параметрів ендокринної регуляції. На момент госпіталізації у хворих на гнійні менінгіти вміст в сироватці крові СТГ був в 2,9 рази нижчим ($p < 0,01$), а вміст АКТГ в 1,4 рази вищим ($p < 0,01$), порівняно з показниками здорових осіб (табл. 4.6).

На початку другого тижня загальноприйнятої терапії у хворих на гнійні менінгіти, порівняно з аналогічними показниками при госпіталізації, виявлено подальше достовірне зниження вмісту у сироватці крові СТГ на 20,5 % ($p < 0,01$) та підвищення вмісту АКТГ у сироватці крові на 9,7 % ($p < 0,01$) (табл. 4.6).

**Вміст СТГ та АКТГ в сироватці крові хворих на гнійні менінгіти
в динаміці загальноприйнятого лікування Me (Q₂₅; Q₇₅)**

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на гнійні менінгіти (n=52)	
		при госпіталізації (n=52)	на початку 2-го тижня лікування (n=52)
СТГ, нг/мл	4,15 (3,6; 5,28)	1,44 * (1,05; 2,14)	1,15 ** (0,77; 0,17)
АКТГ, нг/мл	6,95 (5,33; 7,64)	9,76 * (6,68; 13,71)	10,71 ** (8,57; 14,41)

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

2. ** – з показниками при госпіталізації ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Вілкоксона.

Порівняльний аналіз вмісту досліджуваних гормонів у хворих на гнійні менінгіти залежно від тяжкості захворювання показав, що у пацієнтів з тяжким перебігом, порівняно з хворими з перебігом середнього ступеня тяжкості, на момент госпіталізації вміст АКТГ в сироватці крові виявився достовірно вищим ($p < 0,05$) і склав, відповідно, 11,47 (7,09; 15,65) нг/мл проти 8,75 (6,09; 9,99) нг/мл. При цьому в зазначений термін спостереження не було статистично значущої ($p > 0,05$) різниці між вмістом СТГ у хворих на гнійні менінгіти з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання. При проведенні подальшого порівняльного аналізу вмісту досліджуваних гормонів на початку другого тижня загальноприйнятого лікування та при виписці не виявлено достовірної ($p > 0,05$) різниці між вмістом у сироватці крові СТГ та АКТГ у хворих на гнійні менінгіти з тяжким перебігом, порівняно з пацієнтами з перебігом середнього ступеня тяжкості.

З урахуванням поглиблення гормонального дисбалансу у хворих на гнійні менінгіти на початку другого тижня лікування, нами була оцінена ефективність додаткового призначення мебікару починаючи з цього терміну спостереження.

Порівняльний аналіз не виявив достовірної ($p > 0,05$) різниці вмісту досліджуваних гормонів у обох груп хворих на гнійні менінгіти на початку другого тижня лікування. Вміст АКТГ у сироватці крові хворих досліджуваних груп перевищував ($p < 0,01$) показник здорових осіб. Аналіз вмісту СТГ у хворих на гнійні менінгіти виявив його зменшення у 2,9 рази ($p < 0,01$) у пацієнтів II-A групи та у 3,7 рази ($p < 0,01$) у хворих II-B групи, порівняно з показником здорових осіб. (рис. 4.9).

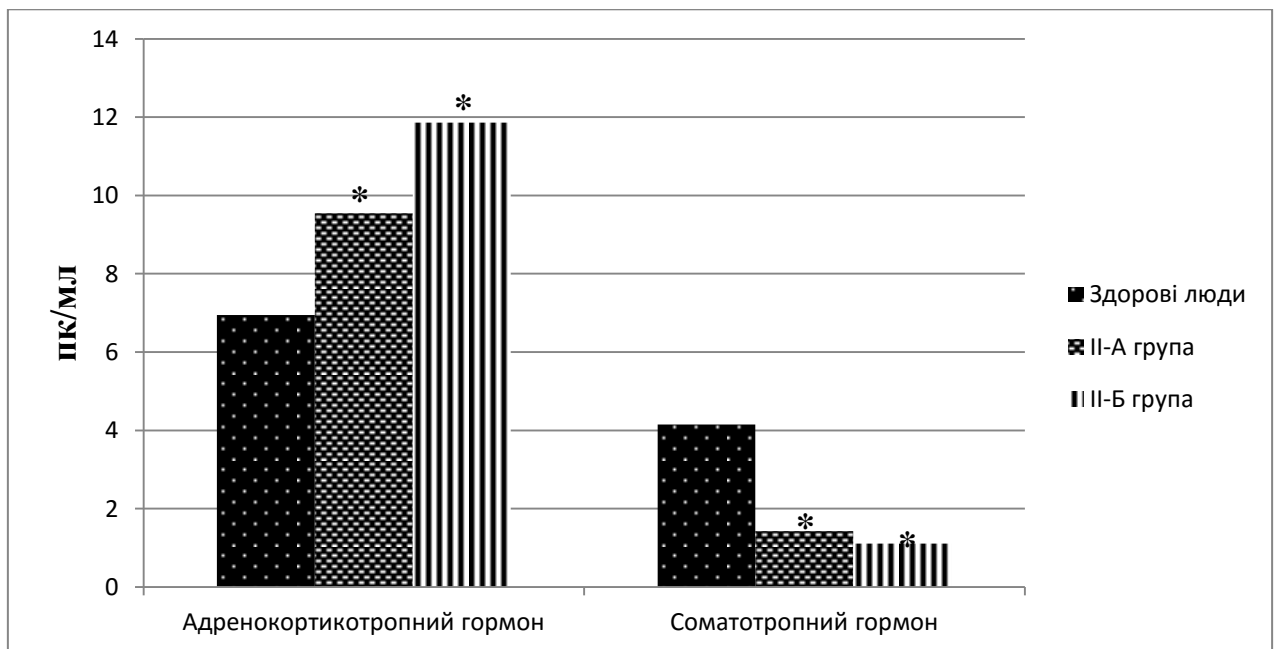


Рисунок 4.9. Порівняння вмісту у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти АКТГ та СТГ на початку другого тижня лікування (* – різниця достовірною, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні; статистично достовірної різниці не було ($p > 0,05$) між показниками II-A та II-B груп, обчисленої за критерієм Манна-Уїтні).

Встановлено, що при виписці зі стаціонару вміст АКТГ у сироватці крові хворих II-A групи, які додатково отримали лікування мебікаром,

достовірно не відрізнявся за показник здорових людей, тоді як у пацієнтів II-Б групи, які отримали тільки загальноприйняте лікування, залишався у 1,3 рази вищим ($p < 0,01$) (табл. 4.7).

Вміст СТГ у хворих на гнійні менінгіти обох груп при виписці був достовірно вищим ($p < 0,01$) за відповідні показники на початку другого тижня лікування та залишався нижчим ($p < 0,05$), ніж показник здорових осіб. Порівняльний аналіз не виявив достовірної ($p > 0,05$) різниці вмісту СТГ в сироватці крові хворих II-А та II-Б груп (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Порівняння вмісту АКТГ та СТГ у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти залежно від проведеного лікування Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на серозні менінгіти			
		II-А група (n=35)		II-Б група (n=29)	
		на початку 2-го тижня	при виписці	на початку 2-го тижня	при виписці
АКТГ, пк/мл	6,95 (5,33; 7,6)	9,55* (8,34; 12,9)	6,55** (6,09; 8,91)	11,86* (9,18; 15,5)	9,28** (8,72; 11,88)
СТГ, пк/мл	4,15 (3,6; 5,28)	1,43* (0,89; 1,71)	2,3** (1,74; 4,86)	1,11* (0,61; 1,44)	1,7** (1,15; 2,33)

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні;

2. ** – порівняно з показниками на початку другого тижня лікування відповідної групи ($p < 0,05$), обчислено за критерієм Вілкоксона;

3. *** – порівняно з пацієнтами II-Б групи ($p < 0,01$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні.

Клініко-патогенетичну роль нейрогуморальної регуляції в перебігу гнійних менінгітів підтверджувала наявність прямої середньої сили кореляції між вмістом у сироватці крові СТГ та вмістом глюкози у лікворі ($r = +0,43$, $p < 0,05$).

Функціональні зв'язки між параметрами нейрогуморальної регуляції у хворих на гнійні менінгіти підтверджували прямі середньої сили зв'язки між вмістом у сироватці крові СТГ та показником загальної потужності спектра ВРС ($p < 0,01$), потужності спектра впливу гуморальних систем ($p < 0,01$), потужності спектрів симпатичних ($p < 0,01$) та парасимпатичних впливів ($p < 0,01$) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Кореляційні взаємозв'язки між показниками нейрогуморальної регуляції у хворих на гнійні менінгіти (r)

Показник	СТГ	АКТГ
Total power, mc^2	$r = +0,53^*$	$r = -0,66^*$
VLF, mc^2	$r = +0,51^*$	$r = -0,68^*$
LF, mc^2	$r = +0,55^*$	$r = -0,67^*$
LF norm, %	$r = +0,22$	$r = -0,26$
HF, mc^2	$r = +0,46^*$	$r = -0,54^*$
HF norm, %	$r = -0,22$	$r = +0,27$
LF/HF	$r = +0,19$	$r = -0,25$

Примітка. * – кореляція розрахована методом Спірмена ($p < 0,01$).

Подальший аналіз дав змогу зареєструвати зворотні середньої сили кореляційні зв'язки між вмістом у сироватці крові АКТГ та показником загальної потужності спектра ВРС ($p < 0,01$), потужності спектра впливу гуморальних систем ($p < 0,01$), потужності спектрів симпатичних ($p < 0,01$) та парасимпатичних впливів ($p < 0,01$) (табл. 4.8).

РЕЗЮМЕ

У хворих на серозні менінгіти при госпіталізації, порівняно зі здоровими людьми, зміни нейрогуморальної регуляції характеризувалися зниженням потужності спектральних показників ВРС ($p < 0,01$) з наявністю вегетативного дисбалансу в бік парасимпатикотонії зі збільшенням на 25,0 %

($p < 0,05$) частки парасимпатичних впливів та зниженням на 15,8 % ($p < 0,05$) частки симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції й індексу вегетативного балансу ($p < 0,05$), нижчим вмістом у сироватці крові СТГ в 2 рази ($p < 0,01$) та вищим вмістом АКТГ на 22,9 % ($p < 0,01$), який корелював з показниками потужності загального спектру вегетативної регуляції ($r = -0,42$, $p < 0,01$), спектру гуморальних систем ($r = -0,48$, $p < 0,01$), та спектру високочастотних коливань ($r = -0,38$, $p < 0,05$).

На початку другого тижня загальноприйнятої терапії у хворих на серозні менінгіти на тлі стабільно незмінених ($p > 0,05$) спектральних показників ВРС, відбулося подальше зниження вмісту СТГ у сироватці крові (на 31,5 %, $p < 0,01$) та підвищення вмісту АКТГ (на 25,9 %, $p < 0,01$), порівняно з госпіталізацією. В цей термін у хворих з тяжким перебігом серозного менінгіту вміст СТГ у сироватці крові був достовірно нижчим ($p < 0,05$), порівняно з хворими з перебігом середнього ступеня тяжкості.

У хворих на серозні менінгіти за умов додаткового лікування мебікаром показники загальної потужності ВРС, потужності спектру впливу гуморальних систем (VLF), спектра низькочастотних (LF), частки симпатичних впливів (LF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції, індексу вегетативного балансу, вмісту СТГ в сироватці крові були достовірно вищими ($p < 0,01$), а показники частки парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції та вміст АКТГ – нижчими ($p < 0,01$) за аналогічні параметри пацієнтів, які не отримали відповідного лікування.

У хворих на гнійні менінгіти при госпіталізації, порівняно зі здоровими людьми, зміни параметрів вегетативної регуляції характеризувалися зниженням потужності спектральних показників ВРС з наявністю ознак вегетативного дисбалансу в бік парасимпатикотонії ($p < 0,01$), нижчим вмістом у сироватці крові СТГ в 2,9 рази ($p < 0,01$) та вищим вмістом АКТГ в 1,4 рази ($p < 0,01$). Вміст СТГ корелював ($p < 0,01$) з показниками загальної потужності ВРС ($r = +0,53$), потужності спектра впливу гуморальних систем ($r = +0,51$), симпатичних ($r = +0,55$) та парасимпатичних

впливів ($r = +0,46$), а вміст АКТГ корелював ($p < 0,01$) з показником загальної потужності ВРС ($r = -0,66$), потужності спектра гуморальних систем ($r = -0,68$), спектрів симпатичних ($r = -0,67$) та парасимпатичних впливів ($r = -0,54$).

На початку другого тижня загальноприйнятої терапії у хворих на гнійні менінгіти на тлі стабільно незмінених ($p > 0,05$) спектральних показників ВРС, порівняно з госпіталізацією, зареєстровано подальше зниження вмісту СТГ у сироватці крові (на 21,5 %, $p < 0,01$) та підвищення вмісту АКТГ (на 9,7 %, $p < 0,01$), порівняно з госпіталізацією.

Виразність змін нейрогуморальної регуляції залежала від тяжкості перебігу гнійних менінгітів. При госпіталізації у хворих з тяжким перебігом, порівняно з пацієнтами з перебігом середнього ступеня тяжкості, показник загальної потужності ВРС виявився в 3,7 рази нижче ($p < 0,05$), потужності спектра впливу гуморальних систем – нижче в 2,9 рази ($p < 0,05$), спектру симпатичної активності – нижче в 5,3 рази ($p < 0,01$), достовірно вищим ($p < 0,05$) виявлявся й вміст АКТГ в сироватці крові. На початку другого тижня загальноприйнятого лікування у хворих на гнійні менінгіти з тяжким перебігом показники загальної потужності ВРС ($p < 0,05$) та потужності спектру симпатичних впливів ($p < 0,05$) залишалися нижчими, ніж у хворих з перебігом середнього ступеня тяжкості.

У хворих на гнійні менінгіти на тлі лікування мебікаром при виписці зі стаціонару показники частки симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції й індексу вегетативного балансу ($p < 0,05$), були вищими, а показник частки парасимпатичних впливів ($p < 0,05$), вміст АКТГ (у 1,4 рази $p < 0,01$), були нижчими порівняно з пацієнтами, які отримували загальноприйнятту терапію.

Перелік публікацій, опублікованих за матеріалами даного розділу:

1. Задирака Д. А. Динаміка клініко-лабораторних показників і функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на серозні менингіти на тлі лікування мебікаром / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 4 (74). – С. 46-50. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

2. Задирака Д. А. Клинико-патогенетическая роль нейрогуморальной регуляции в формировании вегетативной дисфункции у больных гнойным менингитом / Д. А. Задирака, Е. В. Рябоконт // GEORGIAN MEDICAL NEWS. – 2014. – № 9 (234). – С. 79-85. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

3. Задирака Д. А. Особливості функціонального стану нейрогуморальної регуляції у хворих на серозні менингіти в динаміці захворювання // Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт, А. В. Абрамов // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 1 (69). – С. 32-36. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

4. Задирака Д. А. Роль функціонального стану вегетативної нервової системи у клінічному перебігу гнійних менингітів / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Патологія. – 2014. – № 1. – С. 80-83. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

5. Рябоконт О. В. Стан компенсаторно-адаптаційних механізмів у хворих на гнійні менінгіти в динаміці захворювання / О. В. Рябоконт, Д. А. Задирака // Актуальна інфектологія. – 2014. – № 2 (3). – С. 53-57. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співатор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

6. Задирака Д. А. Динаміка спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму у хворих на серозний менінгіт на тлі лікування адаптолом / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб», 2011 р., м. Суми. – Суми, 2011. – С. 196-197. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співатор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

7. Задирака Д. А. Динаміка спектральних показників варіабельності серцевого ритму у хворих на гнійні менінгіти / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Матеріали конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2011», 2011 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2011. – С. 92-93.

8. Задирака Д. А. Динаміка показників варіабельності серцевого ритму у хворих на серозний менінгіт / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів «Природно-осередкові інфекції», 2012 р., м. Ужгород. – Ужгород, 2012. – С. 187-189. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співатор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

9. Задирака Д. А. Деякі особливості клінічних та ендокринних змін у хворих на серозні та гнійні менінгіти / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД», 2013 р., м. Алушта. – Алушта, 2013. – С. 242-243. *(Автор*

провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).

10. Задирака Д. А. Вміст адренкортикотропного та соматотропного гормонів у хворих на серозний менінгіт в динаміці захворювання / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Матеріали 73 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013», 2013 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2013. – С. 93. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

11. Задирака Д. А. Зміни показників нейрогуморальної регуляції у хворих на гнійний менінгіт у динаміці захворювання / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб», м. 2014 р., м. Харків-Тернопіль. – Харків-Тернопіль, 2014. – С. 82-84. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

12. Задирака Д. А. Зміни компенсаторно-адаптаційних механізмів у хворих на гнійні менінгіти в динаміці захворювання / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Матеріали 74 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014», 2014 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2014. – С. 80. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

РОЗДІЛ 5

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СТАНУ ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА СЕРОЗНІ ТА ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ

5.1. Показники окисної модифікації білків крові, вмісту нітритів та активності каталази в сироватці крові хворих на серозні менінгіти в динаміці залежно від лікування

В цьому підрозділі у хворих на серозні менінгіти досліджено вміст у сироватці крові показників альдегідфенілгідрозонів (АФГ) та кетонфенілгідрозонів (КФГ) спонтанної, а також метал-каталізованої окисної модифікації білку (ОМБ) в такі терміни: при госпіталізації, на початку другого тижня лікування та при виписці. Протягом першого тижня лікування всі пацієнти (64 хворих) одержували загальноприйнятту терапію. З другого тижня лікування пацієнти основної групи додатково отримували мебікар. Залежно від проведеного лікування хворі на серозні менінгіти були поділені на групи:

- I-A група – 35 пацієнтів, які додатково до загальноприйнятої терапії з другого тижня лікування отримали мебікар (основна група);
- I-B група – 29 хворих, які отримали загальноприйнятту терапію (група порівняння).

У результаті проведених досліджень було виявлено, що у хворих на серозні менінгіти при госпіталізації показники спонтанної та метал-каталізованої ОМБ були вище ($p < 0,01$), ніж у здорових людей. Так, показники АФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ перевищували ($p < 0,01$) відповідно на 28,4 % та 37,9 % показники здорових осіб. Параметри КФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ також були вищими ($p < 0,01$) відповідно на 20,4 % та 20,0 % за аналогічні показники здорових осіб (табл. 5.1).

На момент госпіталізації вміст нітритів у сироватці крові перевищував у 1,9 рази ($p < 0,01$) відповідний показник здорових осіб та склав 8,04 (6,81; 9,61) мкмоль/л проти 4,31 (3,98; 5,14) мкмоль/л (табл. 5.1). При цьому рівень їх підвищення не залежав ($p > 0,05$) від тяжкості перебігу захворювання в зазначений період спостереження.

Таблиця 5.1

Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантної регуляції хворих на серозні менінгіти на тлі загальноприйнятого лікування Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на серозні менінгіти (n=64)	
		При госпіталізації (n=64)	На початку 2-го тижня лікування (n=64)
АФГ спонтанної ОМБ, опт.од/г білка	3,36 (2,85; 3,52)	4,33* (3,86; 4,79)	4,99** (4,51; 5,35)
КФГ спонтанної ОМБ, опт.од/г білка	2,45 (2,18; 2,67)	2,95* (2,75; 3,38)	3,61** (3,25; 3,87)
АФГ метал-каталізованої ОМБ, опт.од/г білка	5,83 (5,51; 6,33)	8,06* (7,54; 8,89)	9,48** (8,66; 10,76)
КФГ метал-каталізованої ОМБ, опт.од/г білка	2,8 (2,50; 3,04)	3,36* (3,11; 3,67)	3,79** (3,54; 4,09)
Нітрити, мкмоль/л	4,31 (3,98; 5,14)	8,04* (6,81; 9,61)	9,0** (7,77; 11,1)
Каталаза, мкат/мг білка/хв	0,28 (0,26; 0,30)	0,19* (0,16; 0,23)	0,15** (0,12; 0,195)

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

2. ** - різниця достовірна порівняно з показниками при госпіталізації ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Вілкоксона.

За результатами порівняння показників ОМБ крові у хворих на серозні менінгіти при госпіталізації виявлено залежність виразності цих змін від тяжкості перебігу захворювання. У хворих з тяжким перебігом, порівняно з пацієнтами з перебігом середнього ступеня тяжкості серозних менінгітів, показник АФГ метал-каталізованої ОМБ був достовірно вище ($p < 0,05$) та склав 9,99 (8; 13,01) опт.од/г білка проти 7,99 (7,54; 8,76) опт.од/г білка.

Зміни прооксидантної системи у бік активації процесів вільнорадикального окислення поєднувалися зі змінами антиоксидантної системи. Так, у хворих на серозні менінгіти при госпіталізації показник активності каталази в сироватці крові виявився у 1,4 рази нижчим ($p < 0,01$) за відповідний показник здорових осіб (табл. 5.1), проте виразність цих змін не залежала ($p > 0,05$) від тяжкості перебігу захворювання в цей період спостереження.

На початку другого тижня загальноприйнятої терапії у хворих на серозні менінгіти показники АФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ продовжували підвищуватися та перевищували ($p < 0,01$) аналогічні показники при госпіталізації відповідно на 15,8 % та 17,8 %. Показники КФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ також продовжували підвищуватися та виявилися вищими ($p < 0,01$) за аналогічні показники при госпіталізації відповідно на 21,9 % та 12,9 %. Слід зазначити, що показники АФГ та КФГ як спонтанної так й метал-каталізованої ОМБ були достовірно вищі ($p < 0,01$) за показники здорових осіб в цей період спостереження (табл. 5.1).

На початку другого тижня загальноприйнятого лікування ступінь виразності змін показників ОМБ крові залежала від тяжкості перебігу серозних менінгітів. При порівнянні кількісного вмісту продуктів спонтанної та метал-каталізованої ОМБ в сироватці крові хворих на серозні менінгіти в зазначений термін спостереження залежно від тяжкості перебігу виявлено, що показник АФГ метал-каталізованої ОМБ був вище у пацієнтів з тяжким перебігом, порівняно з хворими з перебігом середнього ступеня тяжкості на 13,9 % ($p < 0,05$), та склав відповідно 10,76 (9,21; 13,34) опт.од/г білка проти

9,44 (8,56; 10,03) опт.од/г білка. Показники АФГ спонтанної ОМБ та КФГ як спонтанної так й метал-каталізованої ОМБ статистично не відрізнялися ($p>0,05$) у хворих з різним ступенем тяжкості серозних менінгітів в цей період спостереження.

На початку другого тижня загальноприйнятого лікування показник вмісту нітритів у сироватці крові хворих на серозні менінгіти продовжував підвищуватися та виявився достовірно вищим (на 11,9 %, $p<0,01$), порівняно з відповідним показником при госпіталізації та склав 9,0 (7,77; 11,1) мкмоль/л проти 8,04 (6,81; 9,61) мкмоль/л (табл. 5.1).

Рівень підвищення вмісту нітритів на початку другого тижня загальноприйнятого лікування залежав від тяжкості перебігу гнійних менінгітів, а саме у хворих з тяжким перебігом був достовірно вищим ($p<0,05$), порівняно з відповідним показником пацієнтів з середньотяжким перебігом та склав 12,6 (8,11; 13,1) мкмоль/л проти 8,99 (7,67; 10,1) мкмоль/л.

В цей термін спостереження зареєстровано подальше пригнічення показника антиоксидантної регуляції. На другому тижні загальноприйнятого лікування у хворих на серозні менінгіти виявлено подальше зниження (на 21,1 %, $p<0,01$) активності каталази у сироватці крові, порівняно з показником при госпіталізації. Слід зазначити, що активність каталази у сироватці крові хворих на серозні менінгіти залишалася достовірно нижчою ($p<0,01$) за відповідний показник здорових осіб (табл. 5.1). Виразність змін активності каталази в сироватці крові на другому тижні лікування не залежала від тяжкості перебігу серозних менінгітів.

Враховуючи подальше підвищення вмісту показників спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові, вмісту нітритів в сироватці крові, що поєднувалося зі зниженням активності каталази в сироватці крові хворих на серозні менінгіти, з другого тижня лікування нами проведена оцінка ефективності додаткового призначення мєбікару починаючи з цього терміну спостереження.

На початку другого тижня лікування показники спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові, вмісту нітритів та активність каталази в сироватці крові хворих I-A групи достовірно ($p>0,05$) не відрізнялися за відповідні показники I-B групи (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантної регуляції хворих на серозні менінгіти залежно від лікування Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Здорові люди (n=30)	I-A група (n=35)		I-B група (n=29)	
		початок 2-го тижня	при виписці	початок 2-го тижня	При виписці
АФГ спонтанна, опт.од/г білка	3,36 (2,85; 3,52)	5,09 [*] (4,27; 5,42)	3,63 ^{**} *** (3,33; 3,71)	4,92 [*] (4,66; 5,34)	3,94 ^{**} (3,71; 4,15)
КФГ спонтанна, опт.од/г білка	2,46 (2,18; 2,67)	3,61 [*] (3,27; 3,98)	2,64 ^{**} *** (2,44; 2,77)	3,59 [*] (3,23; 3,81)	2,94 [*] (2,77; 3,06)
АФГ метал- каталізована, опт.од/г білка	5,83 (5,51; 6,33)	9,21 [*] (8,43; 10,76)	6,54 ^{**} *** (6,11; 6,77)	9,87 [*] (9,21; 10,11)	7,32 ^{**} (6,98; 7,49)
КФГ метал- каталізована, опт.од/г білка	2,81 (2,5; 3,04)	3,78 [*] (3,43; 4,13)	3,21 ^{**} *** (2,98; 3,46)	3,87 [*] (3,67; 4,07)	3,53 ^{**} (3,21; 3,66)
Нітрити, мкмоль/л	4,31 (3,98; 5,15)	9,74 [*] (7,67; 11,87)	5,81 ^{**} *** (5,01; 6,77)	8,33 [*] (7,87; 9,8)	6,23 ^{**} (5,54; 7,43)

Продовження таблиці 5.2

Активність каталази, мкат/г білка	0,28 (0,26; 0,3)	0,17 * (0,13; 0,21)	0,25* *** (0,2; 0,26)	0,15 * (0,11; 0,19)	0,2* ** (0,19; 0,23)
---	------------------------	---------------------------	--------------------------	------------------------	----------------------------

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

2. ** – порівняно з показниками хворих на початку другого тижня лікування відповідної групи ($p < 0,01$), обчислена за критерієм Вілкоксона;

3. *** – з показниками хворих І-Б групи після лікування ($p < 0,05$), обчислена за критерієм Манна-Уїтні.

При виписці хворих на серозні менінгіти зі стаціонару достовірно ($p < 0,01$) знизилися показники АФГ та КФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові у пацієнтів обох досліджуваних груп, порівняно з відповідними параметрами на початку другого тижня лікування. При цьому лише показник КФГ метал-каталізованої ОМБ пацієнтів І-А групи достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) за відповідний показник здорових осіб. Показники АФГ та КФГ метал-каталізованої ОМБ хворих обох груп, АФГ та КФГ пацієнтів І-Б групи та АФГ хворих І-А групи спонтанної ОМБ залишалися достовірно ($p < 0,05$) вищими за відповідні показники здорових осіб (табл. 5.2).

Порівняльний аналіз показав, що на момент виписки зі стаціонару у хворих І-А групи, які додатково до загальноприйнятої терапії отримали лікування мебікаром, показники АФГ й КФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові були нижчими ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів І-Б групи, які отримали загальноприйняте лікування (табл. 5.2).

У хворих обох груп при виписці вміст у сироватці крові нітритів був нижчим ($p < 0,01$), а активність каталази вищою ($p < 0,01$) за відповідні показники в попередній термін спостереження, проте вміст нітритів у хворих обох груп на момент завершення лікування залишався вищим ($p < 0,01$), а

активність каталази нижчою ($p < 0,01$) за відповідні показники здорових осіб (табл. 5.2).

При порівняльному аналізі виявлено, що на момент виписки зі стаціонару у хворих I-A групи, які додатково до загальноприйнятої терапії отримали лікування мебікаром, вміст нітритів був нижчим ($p < 0,01$), а активність каталази вищою ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів I-B групи, які отримали загальноприйняте лікування (табл.5.2).

Кореляційний аналіз показав наявність середньої сили прямого зв'язку між показником АФГ спонтанної ОМБ крові та вмістом паличкоядерних нейтрофілів ($r = +0,34$, $p < 0,01$), слабкої сили прямого зв'язку між показником АФГ метал-каталізованої ОМБ та вмістом лімфоцитів ($r = +0,27$, $p < 0,05$), середньої сили негативний зв'язок між показником АФГ метал-каталізованої ОМБ крові та вмістом сегментоядерних нейтрофілів ($r = -0,34$, $p < 0,01$). Кореляційний аналіз виявив слабкої сили прямий зв'язок між активністю каталази у сироватці крові та вмістом лімфоцитів ($r = +0,29$, $p = 0,02$).

5.2. Показники окисної модифікації білків крові хворих на гнійні менінгіти в динаміці залежно від лікування

В цьому підрозділі проаналізовано вміст у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти показників АФГ та КФГ спонтанної, а також метал-каталізованої ОМБ крові при госпіталізації, на початку другого тижня лікування та при виписці. Протягом першого тижня лікування всі пацієнти (52 хворих) одержували загальноприйнятту етіотропну та патогенетичну терапію. Починаючи з другого тижня лікування пацієнти основної групи додатково отримували мебікар. Залежно від проведеного лікування хворі на гнійні менінгіти були поділені на групи:

- II-A група – 25 пацієнтів, які додатково до загальноприйнятої терапії з другого тижня лікування отримали мебікар (основна група);
- II-B група – 27 хворих, які отримали загальноприйнятту терапію (група порівняння).

За результатами аналізу було виявлено, що у хворих на гнійні менінгіти при госпіталізації показники АФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові перевищували відповідні параметри здорових осіб на 27,1 % ($p < 0,01$) та 53,5 % ($p < 0,01$). Показники КФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові у цей період були достовірно вище за аналогічні показники здорових осіб відповідно на 31,9 % ($p < 0,01$) та 30,1 % ($p < 0,01$) (табл. 5.3).

Показник вмісту нітритів у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти при госпіталізації перевищував ($p < 0,01$) аналогічний показник здорових людей у 2,1 рази та становив відповідно 8,86 (7,63: 10,24) мкмоль/л проти 4,31 (3,98; 5,14) мкмоль/л (табл. 5.3).

Досліджуючи активність антиоксидантної системи при госпіталізації хворих на гнійні менінгіти виявлено, що показник активності каталази у сироватці крові був достовірно нижче на 27,3 % ($p < 0,01$) за відповідний

показник здорових осіб та становив 0,2 (0,15; 0,25) мкат/мг білка/хв проти 0,275 (0,26; 0,3) мкат/мг білка/хв (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантної регуляції хворих на гнійні менінгіти на тлі загальноприйнятого лікування Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на гнійні менінгіти	
		При госпіталізації (n=52)	На початку 2-го тижня лікування (n=52)
АФГ спонтанної ОМБ, опт.од/г білка	3,36 (2,845; 3,515)	4,27* (3,94; 5,09)	5,11** (4,64; 6,21)
КФГ спонтанної ОМБ, опт.од/г білка	2,46 (2,175; 2,67)	3,24* (2,84; 3,51)	3,89** (3,32; 4,01)
АФГ метал-каталізованої ОМБ, опт.од/г білка	5,83 (5,51; 6,33)	8,95* (7,78; 9,78)	10,32** (9,37; 11,03)
КФГ метал-каталізованої ОМБ, опт.од/г білка	2,8 (2,5; 3,04)	3,65* (3,47; 3,89)	4,11** (3,83; 4,42)
Нітриди, мкмоль/л	4,31 (3,98; 5,14)	8,86* (7,63; 10,24)	9,76** (8,63; 11,26)
Каталаза, мкат/мг білка/хв	0,28 (0,26; 0,3)	0,20* (0,15; 0,25)	0,18** (0,13; 0,21)

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p<0,01), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

2. ** - з показниками при госпіталізації (p<0,01), обчислена за критерієм Вілкоксона.

Порівняльний аналіз не виявив статистично значущої різниці ($p > 0,05$) між показниками прооксидантно-антиоксидантної регуляції, що вивчалися у хворих на гнійні менінгіти з різною тяжкістю захворювання.

На початку другого тижня загальноприйнятої терапії вміст у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти продуктів спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові продовжував підвищуватися. Так, в зазначений період спостереження показники АФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові перевищували аналогічні показники при госпіталізації відповідно на 19,7 % ($p < 0,01$) та 15,3 % ($p < 0,01$). Показники КФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові виявилися вищими за аналогічні показники при госпіталізації відповідно на 20,1 % ($p < 0,01$) та 12,6 % ($p < 0,01$). Показники АФГ та КФГ як спонтанної так й метал-каталізованої ОМБ крові залишалися достовірно вищими ($p < 0,01$) за відповідні показники здорових людей (табл. 5.3).

В цей термін спостереження показник вмісту нітритів в сироватці крові не тільки достовірно відрізнявся ($p < 0,01$) за аналогічний параметр здорових осіб, але й був достовірно вищим на 10,2 % ($p < 0,01$) за відповідний показник при госпіталізації та становив відповідно 9,76 (8,63; 11,26) мкмоль/л проти 8,86 (7,63; 10,24) мкмоль/л (табл. 5.3).

На початку другого тижня загальноприйнятого лікування зареєстровано подальше зменшення на 10 % ($p < 0,01$) показника активності каталази у сироватці крові хворих на гнійні менінгіти до 0,18 (0,13; 0,21) мкат/мг білка/хв., який залишався достовірно нижчим ($p < 0,01$) за відповідний показник здорових осіб (табл. 5.3).

Порівняння показників прооксидантно-антиоксидантної регуляції, що вивчалися, у хворих на гнійні менінгіти показало відсутність ($p > 0,05$) залежності виразності їх змін від тяжкості перебігу захворювання.

Враховуючи прогресуючі зміни показників прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на гнійні менінгіти протягом першого

тижня спостереження нами було оцінено ефективність додаткового застосування мебікару з другого тижня лікування.

На початку другого тижня лікування показники спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові, вмісту нітритів та активності каталази в сироватці крові хворих II-A та II-B груп достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялися (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантної регуляції хворих на гнійні менінгіти залежно від лікування Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Здорові особи (n=30)	II-A група (n=25)		II-B група (n=27)	
		на початку 2-го тижня	при виписці	на початку 2-го тижня	при виписці
АФГ сп., опт.од/г білка	3,36 (2,85; 3,52)	5,19 * (4,39; 6,17)	3,55 * ** *** (3,39; 3,84)	5,11 * (4,75; 6,21)	4,01 * ** (3,69; 4,59)
КФГ сп., опт.од/г білка	2,46 (2,18; 2,67)	3,83 * (3,29; 4,0)	2,73 * ** *** (2,45; 2,94)	3,94 * (3,41; 4,11)	3,1 * ** (2,82; 3,32)
АФГ метал- кат., опт.од/г білка	5,83 (5,51; 6,33)	10,02 * (9,04; 10,69)	6,53 * ** (5,99; 7,42)	10,56 * (9,45; 11,04)	7,54 * ** (6,81; 8,26)
КФГ метал- кат., опт.од/г білка	2,81 (2,5; 3,04)	4,06 * (3,68; 4,29)	3,56 * ** *** (3,05; 3,64)	4,21 * (3,89; 4,44)	3,87 * ** (3,32; 4,04)
Нітрити, мкмоль/л	4,31 (3,98; 5,15)	9,77 * (8,63; 11,26)	6,17 * ** *** (5,81; 7,14)	9,76 * (8,81; 11,01)	6,86 * ** (6,3; 7,72)

Продовження таблиці 5.6

Акт.катал., мкат/г білка	0,28 (0,26; 0,3)	0,17 * (0,13; 0,22)	0,24 * ** (0,19; 0,27)	0,18 * (0,13; 0,21)	0,19 * (0,16; 0,2)
-----------------------------	---------------------	------------------------	---------------------------	------------------------	-----------------------

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами ($p < 0,03-0,01$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні;

2. ** – порівняно з показниками хворих відповідної групи на початку другого тижня лікування ($p < 0,02-0,01$), обчислено за критерієм Вілкоксона;

3. *** – з показниками хворих II-Б групи при виписці ($p < 0,02-0,01$), обчислено за критерієм Манна-Уїтні.

Показники АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ у хворих на гнійні менінгіти обох досліджуваних груп при виписці, порівняно з аналогічними параметрами на початку другого тижня лікування, були достовірно нижчими ($p < 0,05$), проте залишалися достовірно вищими ($p < 0,05$) відповідних показників здорових осіб. Порівняльний аналіз показав, що у хворих II-А групи, які додатково отримували мебікар, при виписці показники АФГ та КФГ спонтанної, а також КФГ метал-каталізованої ОМБ крові були достовірно нижчими ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів II-Б групи, які лікувалися загальноприйнятою терапією (табл. 5.4).

При виписці у хворих на гнійні менінгіти знизився ($p < 0,01$) вміст нітритів у сироватці крові на 36,8 % та на 29,7 % відповідно до пацієнтів II-А й II-Б груп, порівняно з початком другого тижня лікування, проте залишався достовірно вищим ($p < 0,05$) за аналогічні параметри здорових осіб. Додаткове застосування мебікару сприяло пришвидшенню темпів зниження вмісту нітритів в сироватці крові. У хворих II-А групи, порівняно з пацієнтами II-Б групи, при виписці вміст нітритів у сироватці крові виявився достовірно нижчим на 10,1 % ($p < 0,01$) (табл. 5.4).

Активність каталази у сироватці крові хворих, які додатково отримували мебікар, при виписці перевищувала аналогічний показник на другому тижні лікування у 1,4 рази ($p < 0,01$). У пацієнтів, які отримували

лише загальноприйняту терапію, активність каталази у сироватці крові при виписці достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялась за відповідний показник на початку другого тижня лікування. Порівняльний аналіз дав змогу зареєструвати, що у хворих II-A групи, які додатково отримали лікування мебікаром, показник активності каталази при виписці був достовірно вищий у 1,3 рази ($p < 0,01$) за відповідний показник пацієнтів II-B групи (табл. 5.4).

Клініко-патогенетичну роль змін прооксидантно-антиоксидантної регуляції в перебігу гнійних менінгітів підтверджують кореляційні зв'язки між показниками вмісту у сироватці крові КФГ спонтанної ОМБ та сегментоядерних нейтрофілів ($r = +0,33$, $p < 0,05$), між показниками вмісту у сироватці крові СТГ та АФГ спонтанної ОМБ крові ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

РЕЗЮМЕ

У хворих на серозні менінгіти зміни прооксидантно-антиоксидантної регуляції на момент госпіталізації характеризувалися вищим ($p < 0,01$) рівнем показників АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ, вищим рівнем нітритів (у 1,9 рази, $p < 0,01$) у поєднанні з низьким вмістом каталази (у 1,4 рази, $p < 0,01$) у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми. В цей період спостереження ступінь виразності змін показників ОМБ була більш вираженою у хворих з тяжким перебігом захворювання.

На другому тижні загальноприйнятого лікування виявлено поглиблення змін у бік вільнорадикального окислення, про що свідчило збереження більш вищого рівня ($p < 0,01$) показників АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ й нітритів (на 11,9 %, $p < 0,01$), у поєднанні з більш низьким вмістом каталази (на 21,1 %, $p < 0,01$) у сироватці крові. В цей період ступінь підвищення параметрів вільнорадикального окислення залежала від тяжкості перебігу серозних менінгітів.

Позитивний вплив додаткового застосування мебікару у хворих на серозні менінгіти підтверджували результати порівняльного аналізу

параметрів й прооксидантно-антиоксидантної регуляції при виписці пацієнтів зі стаціонару. Так, в цей термін спостереження у хворих на серозні менінгіти за умов додаткового лікування мебікаром активність каталази в сироватці крові була достовірно вищою ($p < 0,01$), а вміст нітритів, АФГ й КФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ крові були нижчими ($p < 0,04-0,01$) за аналогічні параметри пацієнтів, які не отримали відповідного лікування.

Клініко-патогенетичну роль змін системи прооксидантно-антиоксидантної регуляції підтверджували корелятивні зв'язки між показником АФГ спонтанної ОМБ та вмістом паличкоядерних нейтрофілів ($r = +0,34$, $p < 0,01$), між показником АФГ метал-каталізованої ОМБ та вмістом лімфоцитів ($r = +0,27$, $p = 0,03$), між показником АФГ метал-каталізованої ОМБ та вмістом сегментоядерних нейтрофілів ($r = -0,34$, $p < 0,01$), між активністю каталази та вмістом лімфоцитів ($r = +0,29$, $p = 0,02$).

Зміни прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на гнійні менінгіти характеризувалися при госпіталізації вищим ($p < 0,01$) рівнем показників АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ, вищим вмістом нітритів (у 2,1 рази, $p < 0,01$) у сироватці крові, в поєднанні з низьким вмістом каталази (на 21,2 %, $p < 0,01$) у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми. При цьому ступінь виразності цих змін не залежав від тяжкості перебігу захворювання.

На другому тижні загальноприйнятого лікування у хворих на гнійні менінгіти дисбаланс в системі прооксидантно-антиоксидантної регуляції погіршувався за рахунок підвищення ($p < 0,01$) рівня показників АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ, вмісту нітритів (на 10,2 %, $p < 0,01$) у сироватці крові в поєднанні з подальшим зменшенням вмісту каталази (на 10 %, $p < 0,01$), порівняно з відповідними показниками при госпіталізації. Порівняння цих параметрів у хворих з різним ступенем тяжкості перебігу гнійних менінгітів показало відсутність статистично значущих змін.

Додаткове призначення мебікару позитивно впливало на динаміку прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу хворих на гнійні менінгіти, сприяючи збільшенню активності каталази у сироватці крові (у 1,3 рази $p < 0,01$), а також зменшенню ($p = 0,02-0,01$) вмісту нітритів та показників АФГ та КФГ спонтанної та КФГ метал-каталізованої ОМБ у сироватці крові, порівняно з загальноприйнятим лікуванням.

Перелік публікацій опублікованих за матеріалами даного розділу

1. Задирака Д. А. Клінічно-патогенетична роль станупрооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на гнійні менінгіти в динаміці захворювання / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 4 (72). – С. 29-32. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

2. Задирака Д. А. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на гнійні менінгіти / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Збірник тез І міжнародної інтернет –конференції молодих вчених та студентів «Сучасні досягнення медичної та фармацевтичної науки», 2012 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2012. – С. 46. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

3. Задирака Д. А. Вплив адаптолу на стан прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на серозні менінгіти / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Матеріали конференції «Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє», 2012 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2012. – С. 84. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

4. Задирака Д. А. Динаміка змін показників окисної модифікації білків та активності каталази у хворих на серозний менінгіт / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: пости і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 2015р., м. Тернопіль. – Тернопіль, 2015. – С. 246-247. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співатор д.м.н., професор Рябоконт О. В. надала консультативну допомогу).*

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність проблеми гострих менінгітів вірусної та бактеріальної етіології обумовлена високою частотою захворюваності та летальності, розширенням спектра етіопатогенів, труднощами диференціальної діагностики. У всьому світі менінгіти продовжують залишатися однією з найпоширеніших форм ураження ЦНС. Незважаючи на певну кількість досліджень в цій області [2, 294], залишаються недостатньо освітленими питання необхідності та можливості корекції змін нейрогуморальної та прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на серозні та гнійні менінгіти в різні періоди захворювання, що й визначило напрямок нашого дослідження.

В дослідження було включено 64 хворих на серозні менінгіти та 52 пацієнта на гнійні менінгіти віком від 18 до 74 років, які проходили стаціонарне лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, а також відділенні № 1 КУ «ЗОІКБ» ЗОР. У хворих на серозні та гнійні менінгіти в динаміці захворювання оцінювали частоту клінічних проявів вегетативної дисфункції та середній бал за опитувальником Вейна, показники нейрогуморальної регуляції та прооксидантно-антиоксидантної системи. Залежно від отриманої терапії хворі на серозні менінгіти були поділені на групи: I-A група – 35 пацієнтів, які додатково до комплексного лікування отримали мебікар з другого тижня лікування (основна група), I-B група – 29 хворих, які отримали загальноприйнятую терапію (група порівняння). Пацієнти на гнійні менінгіти були розподілені наступним чином: II-A група – 25 хворих, які додатково до комплексного загальноприйнятого лікування отримали мебікар з другого тижня лікування (основна група), II-B група – 27 пацієнтів, які отримували лише загальноприйнятую терапію (група порівняння).

У результаті проведених нами досліджень виявлено, що хворі на серозні менінгіти були госпіталізовані в середньому на $(3,5 \pm 0,3)$ добу. При надходженні до стаціонару стан більшості (89,1 %) хворих був розцінений як середнього ступеня тяжкості. В анамнезі кожен третій пацієнт мав несприятливі фактори ризику (35,9%), а кожен п'ятий - супутню патологію (21,9 %).

При госпіталізації у хворих на серозні менінгіти домінували клінічні ознаки загальноінтоксикаційного, загально мозкового, менінгіального, вестибуло-атактичного синдромів, у 23,5 % хворих була виявлена вогнищева неврологічна симптоматика. На тлі вищезазначеної клінічної симптоматики при надходженні в інфекційний стаціонар у 68,8 % хворих при об'єктивному обстеженні було виявлено ознаки вегетативної дисфункції у вигляді пастурального тремору верхніх кінцівок, повік та язика.

У всіх хворих за результатами аналізу ліквору виявлено лимфоцитарний плейоцитоз до 154,5 (59,5; 287) клітин/мкл, з чітким переважанням у структурі цитозу лімфоцитів до 92 (78,5; 99) %. Вміст білку в середньому складав 0,17 (0,13; 0,29) г/л, показники вмісту глюкози та хлоридів у лікворі не перевищували референтних значень.

Аналіз результатів досліджень щодо етіологічної розшифровки серозних менінгітів дав змогу зазначити, що виявити етіологічний чинник вдалося у 25,0 % хворих. У кожного десятого пацієнта етіологічним чинником був вірус лихоманки Західного Нілу, у 6,3 % хворих діагностовано герпесвірусний менінгіт, у 3,1 % - серозний менінгіт був обумовлений ентеровірусом Коксакі В₅, в 1,6 % – аденовірусом, ще у 3,1 % - мікст-вірусною інфекцією Епштейна-Барр та Коксакі В₅. За даними сучасної літератури [29, 39, 295, 296] серед збудників вірусних менінгітів переважають ентеровіруси, зокрема віруси ЕСНО та віруси Коксаки (типи А та В), зустрічаються представники сімейства герпесу (Herpes simplex 1-го та 2-го типів, Varicella-zoster, Епштейн-Барр вірус, цитомегаловірус), параміксовірусів (епідемічного паротиту, парагрипу тощо), аденовірусів,

лімфоцитарного хориомеїнігїту тощо. Останнім часом зростає доля арбовїрусїв у структурї нейроїнфекцій, якї за даними експертїв, можуть складати до 25 % [40].

Починаючи з другого тижня загальноприїнятого лїкування на фонї певного регресу клїнічної симптоматики їнтоксикаційного, загально мозкового та менїнгеального синдромїв, у 81,1 % хворих, виявленї суб'єктивнї та об'єктивнї клїнічнї ознаки вегетативної дисфункції у виглядї перїодичного цефалїчного синдрому та метеочутливостї (50,0 %), пїдвищеної стомлювальностї переважно у другїй половинї доби (71,9 %), розладїв сну (37,5 %), пастурального тремору язика, повїк та верхнїх кїнцївок (68,8 %), що пїдтверджено сумою балїв ($25,5 \pm 0,6$) за опитувальником Вейна, яка перевищувала референтне значення на 70 %. У пацієнтїв на серознї менїнгїти з тяжким перебїгом розлади сну виявлялися частїше ($\chi^2=3,86$, $p<0,05$), порївняно з хворими з перебїгом середньої тяжкостї: 71,4 % проти 33,3 %.

Загальноприїнята терапія, яку отримували хворї на серознї менїнгїти у стаціонарї, сприяла регресу симптомїв вегетативної дисфункції. Про зменшення клїнічних проявїв вегетативної дисфункції на тлї базисної терапїї свїдчило ї зниження середнього бала за опитувальником Вейна до ($17,4 \pm 1,1$) балїв ($p<0,01$), порївняно з попереднїм перїодом спостереження. Проте на момент виписки у кожного п'ятого пацієнта (20,7 %) зберїгалися клїнічнї ознаки вегетативної дисфункції, що пїдтверджувалося перевищенням середнього балу за опитувальником Вейна на 16 %. Швидка стомлювальность зберїгалася у 13,8 %, розлади сну – у 6,9 %, перїодичний головний бїль та метеочутливїсть – у 10,3 %, тремор повїк та верхнїх кїнцївок – у 10,3 % пацієнтїв.

Аналіз хворих на гнїйнї менїнгїти показав, що вони були госпїталїзованї в середньому на ($3,4 \pm 0,3$) добу. Гнїйний менїнгїт переважно мав у хворих тяжкий перебїг (57,7 %). У бїльшостї пацієнтїв (71,2 %) в анамнезї були несприятливї фактори ризику та/або супутня патологія, при цьому у кожного третього (30,8 %) хворого виявлена комбїнація декїлькох

факторів. Дані сучасної літератури свідчать, що різноманіття та висока частота наявності факторів ризику формують сенсibilізацію організму, порушують проникливість гісто-гематичних бар'єрів та сприяють виснаженню адаптаційно-компенсаторних механізмів [297].

При аналізі клінічного перебігу гнійних менінгітів виявлено, що у всіх пацієнтів відзначено гострий початок хвороби з домінуванням загальноінтоксикаційного, загально мозкового, менінгіального, вестибуло-атактичного синдромів. При госпіталізації у 26,9 % пацієнтів на гнійні менінгіти на тлі зазначеної вище симптоматики були ознаки вегетативної дисфункції у вигляді пастурального тремору повік, язика, верхніх кінцівок.

Ліквородіагностика хворих на гнійні менінгіти відзначалася типовими змінами у вигляді нейтрофільного плейоцитозу, який в середньому складав 1084 (224; 4593) клітин/мкл, у структурі цитозу переважали нейтрофіли до 76,5 (60; 94,5) %. Вміст білку у лікворі хворих на гнійні менінгіти в середньому складав 0,49 (0,17; 1,32) г/л, показники вмісту глюкози та хлоридів – відповідно 2,55 (2; 3,2) ммоль/л та 108 (104; 115) ммоль/л.

Встановити етіологічний чинник гнійного менінгіту вдалося майже у половини (48,1 %) хворих. Основними збудниками гнійного менінгіту були *Neisseria meningitidis* (23,1 %) та *Streptococcus pneumoniae* (21,2 %), в поодиноких випадках етіологічним чинником гнійного менінгіту були *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sepacia*. Отримані результати співпадають із даним літератури, які свідчать про те, що найчастіше ініціальними факторами гнійних менінгітів стають менінгококи та пневмококи, які обумовлюють 75-80 % усіх зареєстрованих випадків, в решті випадків збудниками є гемофільна паличка, стафілококи та грам-позитивна флора [114, 280, 298-301].

При аналізі гемограми хворих на гнійні менінгіти у більшості (45 – 86,5 %) пацієнтів виявлено лейкоцитоз у межах від $9,1 \times 10^9$ /л до 32×10^9 /л, який поєднувався з різноманітними змінами лейкоцитарної формули.

Загальноприйнята терапія у хворих на гнійні менінгіти сприяла певному регресу типової клінічної симптоматики протягом першого тижня лікування. З другого тижня лікування домінували клінічні ознаки вегетативної дисфункції, які виявлялися у всіх пацієнтів. На періодичний цефалічний синдром та метеочутливість, а також астенію вказували 94,2 % хворих, розлади сну виявлено у кожного другого пацієнта, пастуральний тремор повік, язика та верхніх кінцівок – у 57,7 % хворих. Порівняльний аналіз частоти виявлення клінічних проявів вегетативної дисфункції у хворих на гнійні менінгіти, залежно від тяжкості перебігу захворювання, показав, що у хворих з тяжким перебігом цефалгічний синдром та розлади сну виявлялися частіше, порівняно з пацієнтами з перебігом середньої тяжкості: 100 % проти 86,4 % ($\chi^2=4,34$, $p<0,05$) та 66,7 % проти 31,8 % ($\chi^2=6,17$, $p<0,01$).

Наявність клінічних ознак вегетативної дисфункції у пацієнтів на гнійні менінгіти в зазначений термін спостереження підтверджено сумою балів ($32,3\pm 1,2$) за опитувальником Вейна, що перевищувало референтні значення на 115,3 %.

На тлі загальноприйнятої терапії у певної кількості хворих на гнійні менінгіти на момент виписки зникали клінічні ознаки вегетативних розладів, що підтверджувало зниження середнього бала за опитувальником Вейна до ($20,6\pm 1,1$) балів ($p<0,01$), порівняно з попереднім періодом спостереження. Проте на момент завершення загальноприйнятої терапії у 59,3 % пацієнтів зберігалися клінічні ознаки вегетативної дисфункції, у вигляді астенії після незначного фізичного навантаження (18,5 %), розладів сну (25,9 %), періодичної цефалгії та метеочутливості (14,8 %), пастурального тремору повік та верхніх кінцівок (14,8 %), що підтверджувалося перевищенням середнього балу за опитувальником Вейна на 33,3 %. Дані сучасної літератури також свідчать, що у 38-70 % реконвалесцентів нейроінфекцій формуються різноманітні залишкові явища, обумовлені тривалою персистенцією збудників та імунopatологічними реакціями у центральній нервовій системі [302, 303]. Найбільш часто зустрічаються симптоми

церебрастенічного, астеновегетативного, гіпертензійного та діенцефального синдромів, які є одним з основних факторів зниження якості життя та обмеження пристосувальних можливостей організму до умов середовища. [304].

Встановлено, що гіпоксія та запальні процеси у ЦНС, які є одними з основних патогномічних ланок при менінгітах, призводять до симптомів випадіння функції симпатичного відділу вегетативної нервової системи, а також недостатності вегетативного забезпечення [196, 197]. При цьому парасимпатикотонія, яка розвивається на фоні патологічної вегетативної реактивності, у сучасній фізіології вважається патологічною формою психовегетативного синдрому, реакцією дезінтеграції [18, 19].

В умовах дії стесорних чинників постійно йде процес урівноваження дії СТГ та АКТГ, від оптимального співвідношення яких, залежить перебіг нейроінфекції, а порушення балансу між цими гормонами веде до розвитку патологічних станів та розвитку нейроімунних дізрегуляцій. [305, 306].

У хворих на серозні менінгіти при госпіталізації, порівняно зі здоровими людьми, зміни нейрогуморальної регуляції характеризувалися зниженням ($p < 0,01$) спектральних показників ВРС, наявністю вегетативного дисбалансу в бік парасимпатикотонії, який проявився збільшенням на 25,0 % ($p < 0,05$) частки парасимпатичних впливів та зниженням на 15,8 % ($p < 0,05$) частки симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції й індексу вегетативного балансу (на 34,4 %, $p < 0,01$), нижчим вмістом у сироватці крові СТГ в 2 рази ($p < 0,01$) й нижчим вмістом АКТГ на 22,9 % ($p < 0,01$).

На початку другого тижня загальноприйнятого лікування хворих на серозні менінгіти, показники ВРС достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$) за відповідні показники при госпіталізації, достовірно відрізняючись за аналогічні параметри здорових осіб ($p < 0,01$). У досліджуваній період у пацієнтів на серозні менінгіти виявлено подальше зниження ($p < 0,01$) вмісту у сироватці крові СТГ до 1,43 (0,84; 2,07) нг/мл та ($p < 0,01$) вмісту АКТГ у

сироватці крові до 10,75 (9,54; 13,21) нг/мл, порівняно з госпіталізацією. Порядний аналіз показав, що лише в цей термін спостереження у хворих з тяжким перебігом серозного менінгіту вміст СТГ у сироватці крові був достовірно нижчим ($p < 0,05$), порівняно з хворими з перебігом середнього ступеня тяжкості.

На момент завершення загальноприйнятої терапії у хворих на серозні менінгіти виявлено нормалізацію ($p < 0,05$) показника загальної потужності спектра ВРС та показника потужності спектру парасимпатичної активності, порівняно з періодом госпіталізації хворих, при цьому вищезазначені параметри достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$) за відповідні показники здорових осіб. Проте на момент виписки у хворих на серозні менінгіти зберігалися інструментальні ознаки вегетативного дисбалансу у вигляді підвищення частки парасимпатичних впливів у загальному спектрі регуляції ($p < 0,05$) та зниження ($p < 0,01$) показників частки симпатичних впливів та індексу вегетативного балансу. На момент виписки хворих на серозні менінгіти вміст СТГ та АКТГ у сироватці крові достовірно ($p > 0,05$) не відрізнявся за аналогічні параметри при госпіталізації, при цьому вміст СТГ залишався нижчим у 1,4 рази ($p < 0,01$), а АКТГ вищим у 1,2 рази ($p < 0,01$) за аналогічні параметри здорових осіб.

Функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих на гнійні менінгіти на момент госпіталізації, характеризувався зниженими ($p < 0,01$), порівняно з відповідними параметрами здорових осіб, параметрами загальної потужності спектра ВРС, потужності спектру впливу гуморальних систем, потужності спектрів симпатичної та парасимпатичної активності, а також наявністю ознак вегетативного дисбалансу в бік парасимпатикотонії, про що свідчило збільшення на 16,9 % ($p < 0,05$) частки парасимпатичних впливів (HFnorm) у поєднанні зі зменшенням на 11,1 % ($p < 0,05$) частки симпатичних впливів (LFnorm) у загальному спектрі вегетативної регуляції та на 25,0 % ($p < 0,05$) індексу вегетативного балансу. Вищезазначені зміни супроводжувалися ендокринними змінами, а саме: нижчим вмістом у

сироватці крові СТГ в 2,9 рази ($p < 0,01$) та вищим вмістом АКТГ в 1,4 рази ($p < 0,01$), порівняно з показниками здорових осіб.

На початку другого тижня загальноприйнятої терапії у хворих на гнійні менінгіти показники ВРС залишалися стабільно незміненими ($p > 0,05$), порівняно з відповідними параметрами при госпіталізації, проте достовірно відрізнялися за аналогічні параметри здорових осіб ($p < 0,01$). При подальшому аналізі параметрів нейрогуморальної регуляції у цей період у хворих на гнійні менінгіти зареєстровано подальше зниження вмісту СТГ у сироватці крові (на 21,5 %, $p < 0,01$) та підвищення вмісту АКТГ (на 9,7 %, $p < 0,01$), порівняно з відповідними показниками при госпіталізації.

Виразність змін нейрогуморальної регуляції залежала від тяжкості перебігу гнійних менінгітів. При госпіталізації у хворих з тяжким перебігом, порівняно з пацієнтами з перебігом середнього ступеня тяжкості, показник загальної потужності ВРС виявився в 3,7 рази нижче ($p < 0,05$), потужності спектра впливу гуморальних систем – нижче в 2,9 рази ($p < 0,05$), спектру симпатичної активності – нижче в 5,3 рази ($p < 0,01$), достовірно вищим ($p < 0,05$) виявлявся й вміст АКТГ в сироватці крові. На початку другого тижня загальноприйнятого лікування у хворих на гнійні менінгіти з тяжким перебігом показники загальної потужності ВРС ($p < 0,05$) та потужності спектру симпатичних впливів ($p < 0,05$) залишалися нижчими, ніж у хворих з перебігом середнього ступеня тяжкості.

При виписці зі стаціонару у хворих на гнійні менінгіти жоден показник нейрогуморальної регуляції не відрізнявся ($p > 0,05$) за відповідний при госпіталізації. Крім цього, у пацієнтів на гнійні менінгіти після завершення курсу загальноприйнятої терапії зберігалися інструментальні ознаки вегетативної дисфункції зі зсувом вегетативної регуляції у бік парасимпатокотонії, про що свідчать вищий показник частки парасимпатичних впливів ($p < 0,05$) та нижчі показники частки симпатичних впливів у загальному спектрі ($p < 0,05$) й індексу вегетативної регуляції ($p < 0,05$), порівняно зі здоровими людьми. Зміни функціонального стану

вегетативної нервової системи поєднувалися зі змінами ендокринної регуляції: нижчим ($p < 0,01$) вмістом СТГ й вищим ($p < 0,01$) АКТГ у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми.

У дослідженнях останніх років встановлено, що у патогенезі більшості захворювань, зокрема й нейроінфекцій, важливу роль відіграє оксидативний стрес, який не тільки включає вільнорадикальне та перекисне окислення, але й призводить до пошкодження мембран і загибелі клітин [216, 280]. Активація активних форм кисню може бути викликана багатьма факторами, проте провідними ланками цього процесу у ЦНС є дискоординація електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій та мікосом; гіпоксія з наступним накопичення відновлених форм пірідиннуклеотидів й катехоламінів, гіперактивація індукібельної форми оксиду азоту, особливо при дефіциті нейрональної форми синтази оксиду азоту; нейрометаболический аутокоідоз; зниженням активності антиоксидантних ферментних систем і рівня ендогенних антиоксидантів [307, 308]. Велика увага приділяється поліфункціональній молекулі NO, утворення якої у нейтрофільних лейкоцитах служить потужним антимікробним механізмом [309], антивірусна дія даної молекули визначається переважним ефектом на процеси реплікації вірусної РНК та ДНК, білкового синтезу, дозрівання та виходу віріона з макрофагальної клітини [239].

Зміни прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на серозні менінгіти на момент госпіталізації свідчили про активацію процесів вільнорадикального окислення та характеризувалися вищим ($p < 0,01$) рівнем показників АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ, вищим рівнем нітритів (у 1,9 рази, $p < 0,01$) у поєднанні з низьким вмістом каталази (у 1,4 рази, $p < 0,01$) у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми. В цей період спостереження ступінь виразності змін показників ОМБ була більш вираженою у хворих з тяжким перебігом захворювання.

На другому тижні загальноприйнятого лікування виявлено поглиблення змін у бік вільнорадикального окислення, про що свідчило

збереження більш вищого рівня ($p < 0,01$) показників АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ й нітритів на 11,9 %, ($p < 0,01$) до 9,76 (8,63; 11,26) мкмоль/л, у поєднанні з більш низьким вмістом каталази у сироватці крові на 21,1 %, ($p < 0,01$) до 0,18 (0,13; 0,21) мкат/мг білка/хв. В цей період ступінь підвищення параметрів вільнорадикального окислення залежала від тяжкості перебігу серозних менінгітів.

На момент виписки зі стаціонару загальноприйнята терапія хворих на серозні менінгіти сприяла відновленню ($p < 0,01$), порівняно з відповідними параметрами при госпіталізації, показників АФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ, вмісту нітритів у сироватці крові. Про збереження змін прооксидантно-антиоксидантної регуляції у бік процесів вільнорадикального окислення при виписці хворих на серозні менінгіти свідчили достовірно вищий рівень показників спонтанної й метал-каталізованої ОМБ та нітритів ($p < 0,01$) у поєднанні з триваючим зниженням ($p < 0,01$) вмісту каталази у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми.

Клініко-патогенетичну роль змін системи прооксидантно-антиоксидантної регуляції підтверджували корелятивні зв'язки між показником АФГ спонтанної ОМБ та вмістом паличкоядерних нейтрофілів ($r = +0,34$, $p < 0,01$), між показником АФГ метал-каталізованої ОМБ та вмістом лімфоцитів ($r = +0,27$, $p < 0,05$), між показником АФГ метал-каталізованої ОМБ та вмістом сегментоядерних нейтрофілів ($r = -0,34$, $p < 0,01$), між активністю каталази та вмістом лімфоцитів ($r = +0,29$, $p < 0,05$).

У хворих на гнійні менінгіти при госпіталізації зміни прооксидантно-антиоксидантної регуляції характеризувалися вищим ($p < 0,01$) рівнем показників АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ, вищим вмістом у сироватці крові нітритів у 2,1 рази ($p < 0,01$) до 8,86 (7,63; 10,24) мкмоль/л, у поєднанні з пригніченням антиоксидантного захисту, про що свідчив низький вміст каталази у сироватці крові на 21,2 %, ($p < 0,01$) до 0,2 мкат/мг білка/хвилину, порівняно зі здоровими людьми. При цьому ступінь виразності цих змін не залежав від тяжкості перебігу захворювання.

На другому тижні загальноприйнятого лікування у хворих на гнійні менінгіти про поглиблення дисбалансу в системі прооксидантно-антиоксидантної регуляції в бік процесів вільнорадикального окислення свідчило підвищення ($p < 0,01$) рівня показників АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ, вмісту нітритів (на 10,2 %, $p < 0,01$) у сироватці крові в поєднанні з подальшим зменшенням активності антиоксиданта - каталази (на 10 %, $p < 0,01$), порівняно з відповідними показниками при госпіталізації. При цьому ступінь виразності цих змін не залежав від тяжкості перебігу захворювання.

При виписці у хворих на гнійні менінгіти зафіксовано зниження рівням АФГ метал-каталізованої ОМБ на 14,4 % ($p < 0,01$) до 7,66 (6,96; 8,29) опт.од/г білка проти 8,95 (7,78; 9,78) опт.од/г при надходженні, а також вмісту нітритів на 21,2 % ($p < 0,01$) до 6,98 (6,3; 7,72) мкмоль/л проти 8,86 (7,63; 10,24) при надходженні. Про збереження дисбалансу у прооксидантній-антиоксидантній системі на момент завершення загальноприйнятої терапії у хворих на гнійні менінгіти свідчило те, що показники АФГ й КФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ, показник вмісту нітритів у сироватці крові залишалися вищими ($p < 0,01$), а показник активності каталази у – нижчим ($p < 0,01$) за відповідні показники здорових людей.

Клініко-патогенетичну роль змін прооксидантно-антиоксидантної регуляції в перебігу гнійних менінгітів підтверджували кореляційні зв'язки між показниками вмісту у сироватці крові КФГ спонтанної ОМБ та сегментоядерних нейтрофілів ($r = +0,33$, $p < 0,05$), між показниками вмісту у сироватці крові СТГ та АФГ спонтанної ОМБ ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

Незважаючи на сучасні етіотропні та патогенетичні засоби більшість реконвалесцентів нейроінфекцій мають залишкові явища у вигляді клінічних ознак вегетативної дисфункції. Саме тому на сьогоднішній день досить складним залишається питання стосовно лікування вірусних та бактеріальних уражень центральної нервової системи. Враховуючи домінування у хворих на серозні та гнійні менінгіти з другого тижня захворювання суб'єктивних та

об'єктивних клінічних ознаки вегетативної дисфункції, які супроводжувалися певними змінами показників нейрогуморальної регуляції та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, для корекції виявлених порушень з другого тижня лікування додатково призначали мебікар (I-A та II-A група).

Додаткове призначення мебікару хворим на серозні менінгіти з другого тижня лікування сприяло більш швидкому регресу вегетативних розладів у хворих I-A групи, порівняно з пацієнтами I-B групи, які продовжували загальноприйняте лікування ($p < 0,01$): стомлювальність зникала на $(12,0 \pm 0,3)$ добу проти $(15,7 \pm 0,6)$ доби; цефалгії та метеочутливість на $(12,3 \pm 0,3)$ добу проти $(14,9 \pm 0,3)$ доби; розлади сну на $(12,2 \pm 2)$ добу проти $(15,8 \pm 0,3)$ доби; пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок на $(11,0 \pm 0,5)$ добу проти $(14,4 \pm 1,0)$ доби лікування. Вищезазначені ознаки вегетативної дисфункції частіше залишалися на момент виписки у хворих на серозні менінгіти I-B групи: стомлювальність - у 13,8 % хворих ($\chi^2 = 5,15$, $p < 0,05$), цефалгія та метеочутливість у 10,3 % пацієнтів ($\chi^2 = 3,8$, $p < 0,05$), пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок у 10,3 % хворих ($\chi^2 = 3,8$, $p < 0,05$) проти відсутності цих проявів у пацієнтів I-A групи. На момент виписки у хворих I-A групи, які додатково отримали в комплексному лікуванні мебікар, порівняно з пацієнтами I-B групи, сума балів за опитувальником Вейна була достовірно нижчою: $(14,4 \pm 0,8)$ балів проти $(17,4 \pm 1,1)$ балів ($p < 0,05$).

Додаткове застосування мебікару у хворих на серозні менінгіти сприяло більш повному відновленню параметрів нейрогуморальної регуляції. При порівняльному аналізі у хворих I-A групи на момент виписки зі стаціонару показники загальної потужності спектру ВРС, потужності спектру впливу гуморальних систем (VLF), потужності спектра низькочастотних (LF), частки симпатичних впливів (LFnorm) у загальному спектрі вегетативної регуляції та індексу вегетативного балансу були достовірно вищими ($p < 0,01-0,0001$), а показник частки парасимпатичних впливів (HFnorm) у загальному спектрі вегетативної регуляції нижчим ($p < 0,008$) за аналогічні параметри пацієнтів I-B групи. У пацієнтів, які

отримували мебікар, при виписці вміст АКТГ у сироватці крові був достовірно нижчим (на 13,4 %, $p < 0,01$), а СТГ вищим (на 8,0 %, $p < 0,05$), порівняно з пацієнтами, які продовжували загальноприйняте лікування.

На позитивний вплив мебікару на показники прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на серозні менінгіти на момент виписки вказували нижчий ($p < 0,01$) вміст у сироватці крові нітритів, показників АФГ й КФГ спонтанної та метал-каталізованої ОМБ, а також вища ($p < 0,01$) активність каталази у хворих I-A групи, які додатково отримували мебікар, порівняно з пацієнтами I-B групи, що лікувалися загальноприйнятою терапією.

Додаткове призначення мебікару, порівняно із загальноприйнятою терапією, у хворих на гнійні менінгіти сприяла пришвидшенню темпів регресії клінічних проявів вегетативної дисфункції ($p < 0,01$): цефалгії та метеочутливості на $(13,1 \pm 0,3)$ добу проти $(15,7 \pm 0,6)$ доби, стомлювальності на $(14,3 \pm 0,5)$ добу проти $(16,3 \pm 0,6)$ доби, пастурального тремору повік та верхніх кінцівок на $(15,2 \pm 1,1)$ добу проти $(19,5 \pm 1,1)$ доби. Клінічні ознаки вегетативної дисфункції на момент виписки, у вигляді пастурального тремору повік та верхніх кінцівок виявляли частіше у хворих, після загальноприйнятого лікування, порівняно з пацієнтами, які додатково отримували мебікар: 3 (21,4 %) проти 0 (0 %) ($\chi^2 = 3,81$, $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз виявив позитивний вплив мебікару на відновлення показників функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на гнійні менінгіти. На момент виписки у хворих II-A групи, порівняно з пацієнтами II-B групи, показники частки симпатичних впливів (LFnorm) й індексу вегетативного балансу були вищими ($p < 0,05$), а показник частки парасимпатичних впливів (HFnorm) – нижчим ($p < 0,05$). Проте у хворих на гнійні менінгіти додаткове призначення мебікару не впливало на показники ендокриної регуляції. При виписці вміст у сироватці крові СТГ та АКТГ у сироватці крові достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) у пацієнтів II-A та II-B груп.

Додаткове призначення до комплексної терапії мебікару у хворих на гнійні менінгіти сприяло зменшенню дисбалансу у прооксидантній-антиоксидантній системі. У хворих, які додатково отримували мебікар, порівняно з пацієнтами, що лікувалися загальноприйнятою терапією, при виписці показники АФГ та КФГ спонтанної ОМБ, а також КФГ метал-каталізованої ОМБ були достовірно нижчими ($p < 0,01$).

Мебікар відноситься до бензодіазепінових транквілізаторів, виявляє анксиолітичну, вегетостабілізуючу дію, одночасно володіє ноотропні властивості і практично не викликає побічних ефектів. Деякі автори вказують на антиоксидантний ефект мебікару, який не пов'язаний безпосередньо з анксиолітичною дією препарату [310]. Основним механізмом дії мебікару є нормалізуючий вплив на баланс активності різних нейромедіаторних систем мозку, а саме – активуючим щодо гальмівного медіатора γ -аміномасляної кислоти і послаблюючим у відношенні до збуджуючих нейротрансмітерів – норадреналіну та глутамату, а також нормалізацією взаємовідносин адренота серотонінергічних впливів [311]. В клінічних умовах показана ефективність призначення мебікару для корекції нейрогуморальних порушень, збільшення параметрів ВРС за рахунок відновлення балансу вегетативної нервової системи та нормалізації вегетативної регуляції серцевої діяльності [312, 313].

Таким чином, комплексне визначення нейрогуморальних й прооксидантно-антиоксидантних змін у хворих дозволило поглибити уявлення про клініко-патогенетичні особливості перебігу серозних та гнійних менінгітів. На підставі виявлених клінічних ознак вегетативної дисфункції, які супроводжувалися певними змінами параметрів нейроендокринної й прооксидантно-антиоксидантної регуляції обґрунтовано спосіб підвищення ефективності комплексного лікування цих хворих шляхом додаткового призначення мебікару. Результати динаміки змін клінічних ознак вегетативної дисфункції, а також параметрів функціонального стану вегетативної нервової системи, ендокринної регуляції та прооксидантно-

антиоксидантної регуляції на тлі лікування мебікаром хворих на менінгіти вірусної та бактеріальної етіології, порівняно з пацієнтами, які лікувалися лише загальноприйнятими засобами, дало змогу стверджувати про ефективність додаткового включення цього препарату у комплексне лікування.

ВИСНОВКИ

1. Нейроінфекції залишаються в першій десятці причин смерті, пов'язаних з інфекційними хворобами, займаючи друге місце серед причин первинної інвалідизації населення. Незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні у 25-30 % реконвалесцентів менінгітів реєструються хронічна втома, емоційні розлади, когнітивна дисфункція, церебро-астеничний синдром, що обумовлює необхідність вивчення патогенетичних механізмів, які беруть участь в формуванні залишкових явищ. Тому з'ясування необхідності та можливість корекції змін нейрогуморальної та прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на серозні та гнійні менінгіти в різні періоди захворювання залишається актуальним.

2. У хворих на серозні менінгіти, які переважно мали середньотяжкий перебіг (89,1 %), при госпіталізації, незалежно від тяжкості перебігу, поряд із інтоксикаційним й менінгеальним синдромами клінічні ознаки вегетативної дисфункції виявлялися у 68,8 % хворих. З другого тижня лікування на тлі регресу інтоксикаційного й менінгеального синдромів домінували клінічні ознаки вегетативної дисфункції у 81,1 % пацієнтів зі збільшенням середнього балу за опитувальником Вейна на 70 %, які зберігалися й при виписці у 20,7% пацієнтів з підвищенням відповідного балу на 16 %.

3. Гнійні менінгіти переважно мали тяжкий перебіг (57,7 %), у більшості пацієнтів (71,2 %) в анамнезі були несприятливі фактори ризику та/або супутня патологія. При госпіталізації в клінічній картині домінували інтоксикаційний, загальнономозковий та менінгеальні синдроми, на тлі яких у 26,9 % хворих виявлялися клінічні ознаки вегетативної дисфункції. З другого тижня лікування у всіх хворих на тлі регресу інтоксикаційних, загальнономозкових та менінгеальних синдромів були клінічні ознаки вегетативної дисфункції з підвищенням середнього балу за опитувальником Вейна на 115,3 %, частота виявлення яких в цей період спостереження

залежала від тяжкості перебігу: у хворих з тяжким перебігом цефалічний синдром та розлади сну виявлялися частіше, порівняно з пацієнтами з перебігом середньої тяжкості: 100 % проти 86,4 % ($\chi^2=4,34$, $p<0,05$) та 66,7 % проти 31,8 % ($\chi^2=6,17$, $p<0,01$). При виписці клінічні ознаки вегетативної дисфункції зберігалися у 59,3 % хворих з підвищенням середнього балу за опитувальником Вейна на 33,3 %.

4. У хворих на серозні менінгіти при госпіталізації відзначено зниження потужності спектральних показників ВРС ($p<0,01$) з наявністю вегетативного дисбалансу в бік парасимпатикотонії в поєднанні з нижчим вмістом СТГ в 2 рази ($p<0,01$) та вищим вмістом АКТГ на 22,9 % ($p<0,01$) у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми. На другому тижні лікування відбувалося подальше зниження вмісту СТГ ($p<0,01$) та підвищення АКТГ ($p<0,01$), порівняно з госпіталізацією. Лише в цей термін спостереження у хворих з тяжким перебігом вміст СТГ був нижче ($p<0,05$), ніж у хворих з середньотяжким перебігом. При виписці зберігалися ознаки вегетативного дисбалансу: підвищення частки парасимпатичних впливів ($p<0,05$), зниження ($p<0,05$) частки симпатичних впливів у загальному спектрі регуляції та індексу вегетативного балансу, що поєднувалося з нижчим ($p<0,01$) вмістом СТГ й вищим ($p<0,01$) АКТГ у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми.

5. Виразність змін параметрів нейрогуморальної регуляції залежала від тяжкості перебігу гнійних менінгітів. При госпіталізації у хворих з тяжким перебігом, порівняно з перебігом середнього ступеня тяжкості, виявилися нижчими показники потужності загального спектра ВРС (в 3,7 рази, $p<0,05$), спектрів впливу гуморальних систем (в 2,9 рази, $p<0,05$) та симпатичної активності (в 5,3 рази, $p<0,01$), вищим ($p<0,05$) був вміст АКТГ в сироватці крові. У хворих з тяжким перебігом гнійних менінгітів, порівняно з перебігом середнього ступеня тяжкості, в подальші терміни спостереження зберігалися більш виражені зміни функціонального стану вегетативної регуляції: на другому тижні лікування за рахунок нижчих показників

потужності загального спектра ($p < 0,05$) та спектра симпатичних впливів ($p < 0,05$), а при виписці за рахунок нижчої потужності спектра впливу гуморальних систем ($p < 0,05$).

6. У хворих на серозні та гнійні менінгіти зміни прооксидантно-антиоксидантної регуляції на момент госпіталізації характеризувалися вищим ($p < 0,01$) рівнем показників АФГ та КФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ, вищим рівнем нітритів ($p < 0,01$) у поєднанні з нижчою активністю каталази ($p < 0,01$) у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми. На другому тижні загальноприйнятого лікування зміни у бік вільнорадикального окислення поглиблювалися. При виписці показники АФГ спонтанної й метал-каталізованої ОМБ, вмісту нітритів у сироватці крові достовірно знижувалися ($p < 0,05$), порівняно з госпіталізацією, проте залишалися вищими ($p < 0,01$), ніж у здорових осіб. У пацієнтів з серозними менінгітами зміни параметрів прооксидантно-антиоксидантної регуляції були більш виражені при тяжкому перебігу захворювання, тоді як у хворих на гнійні менінгіти залежності ступеня виразності цих змін не було виявлено.

7. Призначення мебікару хворим на серозні та гнійні менінгіти з другого тижня лікування сприяло відновленню показників нейрогуморальної та прооксидантно-антиоксидантної регуляції, більш швидкому регресу вегетативних розладів, порівняно з пацієнтами, які продовжували загальноприйняте лікування, що підтверджувала достовірно нижча сума балів за опитувальником Вейна на момент виписки: у хворих на серозні менінгіти ($14,4 \pm 0,8$) балів проти ($17,4 \pm 1,1$) балів ($p < 0,05$) та у хворих на гнійні менінгіти ($15,2 \pm 0,9$) балів проти ($20,7 \pm 1,1$) балів ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Включення в комплекс обстеження визначення функціонального стану вегетативної нервової системи (опитувальник Вейна, загальна потужність ВРС, індекс вегетативного балансу) та параметрів прооксидантно-антиоксидантної регуляції (вміст нітритів й активність каталази в сироватці крові) дає змогу оцінити перебіг серозних та гнійних менінгітів та своєчасно індивідуалізувати патогенетичну терапію цих хворих.

2. Для підвищення ефективності комплексного лікування, поліпшення функціонального стану вегетативної нервової системи та прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на серозні та гнійні менінгіти з другого тижня лікування доцільно додаткове призначення мебікару по 500 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голубовська О. А. Діагностика та лікування нейробореліозу / О. А. Голубовська, А. В. Шкурба // Природно-осередкові інфекції : матеріали Всеукр. науково-практич. конф. Інфекціоністів України, 17-18 травня 2012 р., м. Ужгород. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. – С. 22-24.
2. Лобзин Ю. В. Ранний прогноз при бактериальных гнойных менингитах / Ю. В. Лобзин, В. В. Пилипенко, М. В. Резванцев // Журн. инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 53-58.
3. Малый В. П. Содержание лактоферрина в цереброспинальной жидкости больных острыми менингитами / В. П. Малый, П. В. Нартов, Т. И. Лядова // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 81-84.
4. Руденко А. О. Нове в лікуванні уражень нервової системи, асоційованих з вірусами сімейства герпесу / А. О. Руденко, В. Ф. Марієвський, С. Л. Рибалко [та ін.] // Сучасні інфекції. – 2008. – № 2. – С. 52-57.
5. Скрипченко Н. В. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей / Н. В. Скрипченко, Е. С. Егорова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – Т. III, № 9. – С. 28-31.
6. Чемич М. Д. Сучасні лікувальні середники при нейроінфекціях / М. Д. Чемич // Сучасні проблеми нейроінфекцій : матеріали обласної науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, присвячених пам'яті З.Й. Красовицького 2008 р., м. Суми. – Суми: СумДУ, 2008. – С. 62-67.
7. Edmond K. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis / K. Edmond, A. Clark // Lancet Infect Dis. – 2010. – №10. – P. 317-328.

8. Chaudhuri A. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults / A. Chaudhuri, P. M. Martin, P. G. E. Kennedy [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – Vol. 15, № 7. – P. 649-659.

9. Emonts M. Genetic susceptibility to *Neisseria meningitidis* infections / M. Emonts, R. de Grot, P. W. M. Hermans // *The Netherlands Journal of medicine.* – 2004. – Vol. 62, № 3. – P. 28-37.

10. Пипа Л. В. Огляд останніх практичних рекомендацій Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS) по діагностиці та веденню хворих на бактеріальний менінгіт / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільнік, В. А. Поліщук [та ін.] // *Міжнародний неврологічний журнал.* – 2011. – № 8 (46). – С. 83-95.

11. Brown G.C. Mechanisms of inflammatory neurodegeneration: iNOS and NADPH oxidase / G.C. Brown // *Biochemical Society Transactions.* – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 1119-1121.

12. El Hiar R. Enteroviral central nervous system infections in children of the region of monastir Tunisia: diagnosis, laboratory findings of cerebrospinal fluid and clinical manifestations / R. El Hiar, S. Haddad, H. Jaïdane [et al.] // *Indian J Virol.* – 2012. – № 23 (3). – P. 294-302.

13. Fullerton H. J. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging / H. J. Fullerton, W. Wu Yvonne, S. Sidney, S. C. Johnston // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 495-501.

14. Papadakis G. Detection and genotyping of enteroviruses in cerebrospinal fluid in patients in Victoria, Australia, 2007–2013 / G. Papadakis, D. Chibo, J. Druce, M. Catton, C. Birch // *J Med Virol.* – 2014. – Vol. 86, Issue 9. – P. 1609-1613.

15. Комплексная оценка физического развития школьников : [методические указания] / [Е. А. Калюжный, Ю. Г. Кузмичев, С. В. Михайлова и др.]. – НГМА, АГПИ. Арзамас: АГПИ, 2012. – 80 с.

16. Peresi E. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis / E. Peresi, S. M. Silva, S. A. Calvi, J. Marcondes-Machado // *J Bras. Pneumol.* – 2008. – Vol. 34, № 11. – P. 942-949.

17. Бань А. С. Анализ взаимосвязи показателей variability ритма сердца / А. С. Бань, Н. А. Параманова, Г. М. Загородный, Д. С. Бань // *Военная медицина.* – 2010. – № 4. – С. 21-24.

18. Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалава. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2009. – 864 с.

19. Van der Kooy K. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis / K. Van der Kooy [et al.] // *Int. J. Geriatric Psychiatry.* – 2007. – №22(7). – P.613-26.

20. Kvetnansky R. Stress, neurotransmitters and hormones. Neuroendocrine and genetic mechanism/ R. Kvetnansky, G. Aguilera, D. Goldstein // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2008. – № 109. – P. 450-456.

21. Тыртышная Г. В. Взаимосвязь нарушений иммунной и эндокринной систем при аутоиммунной патологии / Г. В. Тыртышная, А. П. Парахонский // *Современные наукоемкие технологии.* – 2007. – № 2. – С. 80-81.

22. Михайлова Е. В. Психовегетативный синдром у детей после перенесенных нейроинфекций и методы его коррекции / Е. В. Михайлова, Т. Г. Ильичева // *Лечебное дело.* – 2011. – № 1. – С. 36-40.

23. Пипа Л. В. Патогенетичні механізми ушкодження мозку при нейроінфекціях у дітей / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Т. В. Сердюк, Ю. М. Лисиця // *Актуальна інфектологія.* – 2014. – № 4 (5). – С. 64-69.

24. Мороз Л. В. Оксидативный стресс у больных хроническим гепатитом С / Л. В. Мороз, Е. Ф. Шкондина, В. М. Дудник, С. М. Куляс // *Международный медицинский журнал.* – 2008. – № 1. – С. 84-87.

25. Ланкин В. З. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при

действию неблагоприятных климатических условий // В. З. Ланкин, А. Ю. Постнов, О. В. Родненков [и др.] // Кардиологический вестник. – 2013. – № 8 (20). – С. 18-22.

26. Selvakumar K. Polychlorinated biphenyls induced oxidative stress mediated neurodegeneration in hippocampus and behavioral changes of adult rats: Anxiolytic-like effects of quercetin / K. Selvakumar, S. Bavithra, L. Ganesh [et al.] // Toxicol. Lett. – 2013. – № 222 (1). – P. 45-54.

27. Комарова Т. В. Этиология, клиничко-патогенетические особенности и дезинтоксикационная функция ликвора при энтеровирусных менингитах у детей / Т. В. Комарова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – № 3-4. – С. 145-148.

28. Королева И. С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты / И. С. Королева, Г. В. Белошицкий : под ред. В. И. Покровского. – М. : МИА, 2007. – 112 с.

29. Ткаченко О. В. Менингіти та менингоенцефаліти / О. В. Ткаченко, О. В. Новікова // Мистецтво лікування. – 2010. – № 2. – С.45-48.

30. Chao Y. N. Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis / Y. N. Chao, N. C. Chiu, F. Y. Huang // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2008. – Vol. 41, № 1. – P. 48-53.

31. Пивнева О. В. Преморбидное состояние у детей дошкольного возраста – реконвалесцентом по энтеровирусному менингиту / О. В. Пивнева, Т. А. Захарычева, К. Н. Костицин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 24-25.

32. Фомин В. В. Клиничко-иммунологические особенности энтеровирусного менингита у детей / В. В. Фомин, А. У. Сабитов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 2. – С. 144-146.

33. Лобзин Ю. В. Энтеровирусные инфекции : [руководство для врачей] / Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко, Е. А. Мурина. – СПб. : НИИДИ, 2012. – 432 с.

34. Мітус Н. В. Аналіз помилок у діагностиці менінгіального синдрому на досгопітальному етапі / Н. В. Мітус, А. С. Скицюк // Сучасні інфекції. – 2010. – № 2. – С.72-78.

35. Энтеровирусная (неполио) инфекция у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, лечение, профилактика, организация оказания медицинской помощи при возникновении вспышки заболеваний) : [метод. рекомендации] / [Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, Е. А. Мурина и др.]. – СПб. : НИИДИ, 2013. – 41 с.

36. Archim-baut C. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis / C. Archim-baut [et al.]. // J. Med. Virol. – 2009. – V. 81, № 1. – P. 42-48.

37. Бойко Л. Т. Современные методы лабораторной диагностики серозных менингитов. / Л. Т. Бойко // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, № 2 (79). – С. 25-27.

38. March B. Epidemiology of enteroviral meningoencephalitis in neonates and young infants / B. March, K. Eastwood, I. M. Wright, L. Tilbrook, D. N. Durrheim // J Paediatr Child Health. – 2014. – № 50. – P. 216-220.

39. Manual of childhood infections. The Blue Book. – [3d / edition by M. Sharland]. – Oxford University Press, 2011. – 912 p.

40. Cascella Clair A Differential Diagnosis of Drug-Induced Aseptic Meningitis / Clair Cascella, Sara Nausheen, Burke A. Cunha // Infect. Med. – 2008. – № 25. – P. 331-334.

41. Khetsuriani N. Neonatal enterovirus infections reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983—2003 / N. Khetsuriani, A. Lamonte, M. S. Oberste, M. Pallansch // Pediatr Infect Dis J. – 2006. – Vol. 25. – P. 889.

42. Венгеров Ю. Я. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов / Ю. Я. Венгеров, М. В. Нагибина, Т. Э. Мигманов // Лечащий врач. – 2007. – № 9. – С. 31–35.

43. Fleisher G. R. Infectious disease emergencies. – [Textbook of Pediatric Emergency Medicine. — 5th ed.] / Fleisher G. R., Ludwig S., Henretig F. M. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 783 p.

44. Волоха А. П. Серозні менінгіти у дітей / А. П. Волоха // Современная педиатрия. – 2014. – № 1 (57). – С. 39-43.

45. Бацкалевич Н. А. Оценка иммунитета и иммуотропной терапии энтеровирусных менингитов / Н. А. Бацкалевич, В. К. Веревицкий, Ю. Г. Лагерева // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 30-34.

46. Ешмолов С. Н. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов в современных условиях / С. Н. Ешмолов, И. Г. Сытников, И. М. Мельникова // Эпидемиология и инфекционные заболевания. – 2012. – № 3. – С. 38-42.

47. Протасеня И. И. Энтеровирусная инфекция у детей в Хабаровске / И. И. Протасеня, В. П. Молочный // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 8-12.

48. Скачков М. В. Клинико-эпидемиологические аспекты энтеровирусных менингитов у детей / М. В. Скачков, Н. Б. Денесюк // Детские инфекции. – 2011. – № 4. – С.18-21.

49. Logan S. A. E. Viral meningitis / S. A. E. Logan, E. Mac Mahon // BMJ. – 2008. – Vol. 336, № 7634. – P.36-40.

50. Pickering L. K. Enterovirus (nonpoliovirus) and parechovirus infections (group A and B coxsackieviruses, echoviruses, numbered enteroviruses, and human parechoviruses). Red Book. – [Report of the Committee on Infectious Diseases. – 29th] / Pickering L. K. – American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2012. – 315 p.

51. Trallero G. Otero aspects and laboratory features of enterovirus infections in Western Germany. Enteroviruses in Spain over the decade 1998-2007: virological and epidemiological studies / G. Trallero, A. Avellon // J. Clin. Virol. – 2010. – Vol. 47. – P. 170-176.

52. Fowlkes A. L. Enterovirus-associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998-2005 / A. L. Fowlkes, S. Honarmand, C. Glacer[et al.] // *J Infect Dis.* – 2008. – № 198. – P. 1685-1691.

53. Winn H. R. *Yeoman's Neurological Surgery.* – [Sixth Edition] / H. R. Winn. – Philadelphia: Saunders, 2011. – 505 p.

54. Амвросьева Т. В. Клинико-эпидемиологические особенности и лабораторная диагностика энтеровирусной инфекции в Республике Беларусь / Т. В. Амвросьева, Н. В. Поклонская, З. Ф. Богуш, О. Н. Казинец [и др.] // *Журн. микробиол.* – 2009. – № 2. – С. 20-25.

55. Oberste S. Molecular identification of 13 new 1 enterovirus types, EV79–88, EV97, and EV100–101, members of the species Human Enterovirus / S. Oberste, K. Maher, W. Nix [et al.] // *Virus Research.* – 2007. – Vol. 128. – P. 34-42.

56. Иванова О. Е. Наблюдение за циркуляцией неполиомиелитных энтеровирусов в Российской Федерации в 1999-2007 гг. / О. Е. Иванова, Т. П. Еремеева, А. Н. Лукашев [и др.] // *Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М. П. Чумакова.* – 2008. – Т. XXV. – С. 11-23.

57. Вирусные энцефалиты у детей: [учебное пособие для врачей] / [Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова и др.]. – СПб. : Н-Л, 2011. – 48 с.

58. Dos Santos G. P. Enterovirus meningitis in Brazil, 1998–2003 / G. P. DosSantos, I. Skraba, D. Oliveira [etal.] // *J. Med. Virol.* – 2006. – № 78. – P. 98-104.

59. Багайдарова Р. Х. Современные особенности некоторых клинических форм энтеровирусной инфекции у детей / Р. Х. Багайдарова, Ю. Г. Стариков, Х. Г. Девдариани [и др.] // *International journal of experimental education.* – 2013. – № 11. – С. 34-36.

60. Cherry J. D. Aseptic meningitis and viral meningitis. – [Feigns and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. — 6th ed] / Cherry J. D., Feigin R. D. – Philadelphia: Saunders, 2009. – P. 494-503.

61. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека :[руководство для врачей] / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб. : Спец-Лит, 2006. – 300 с.

62. Aurelius E. Neurological morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients / E. Aurelius, M. Forsgren, E. Gille // *Scandinavian journal of infectious diseases*. – 2012. – № 34 (4). – P. 278-283.

63. Caviness A. C. The prevalence of neonatal herpes simplex virus infection compared with serious bacterial illness in hospitalized neonates / A. C. Caviness, G. J. Demmler, Y. Almendarez // *The journal of pediatrics*. – 2012. – № 153 (2). – P. 164-169.

64. Буряк В. Н. Ассоциация с герпесвирусами генерализованных форм менингококковой инфекции / В. Н. Буряк, А. С. Сергиенко // *Современная педиатрия*. – 2014. – № 3 (59). – С. 28-32.

65. Давидович Г. М. Герпетическая инфекция : [учеб.- метод. пособие] / Г. М. Давидович, И. А. Карпов. – Минск : БГМУ, 2009. – 28 с.

66. Марданлы С. Г. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение / С. Г. Марданлы, Г. И. Кирпичникова, В. А. Неверов. — Электрогорск : ЗАО «ЭКОлаб», 2011. – 48 с.

67. Мальцев Д. В. До питань сучасної клініко-вірусологічної класифікації герпесвірусних інфекцій / Д. А. Мальцев, В. Є. Казмірчук, С. К. Євтушенко // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2012. – № 2 (48). – С. 65-71.

68. Kallio Laine K. HLA-DRB1*01 allele and low plasma immunoglobulin G1 concentration may predispose to herpes-associated recurrent lymphocytic meningitis / K. Kallio Laine, M. Seppanen, J. Aittoniemi [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2010. – Vol. 71 (2). – P. 179-181.

69. Tunkel L. R. Acute meningitis [Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. – 4th ed.] / L. R. Tunkel, van de Beek D., W. M. Scheld. – Churchill Livingstone, 2010. – P. 1189-1230.

70. Скрипченко Н. В. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, В. Н. Команцев, М. В. Савина // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1, № 4. – С. 36-43.

71. Doja A. Pediatric Epstein-Barr Virus-Associated Encephalitis: 10-Year / A. Doja, A. Bitnun, E. L. Jones, S. Richardson [et al.] // J. Child. Neurol. – 2006. – Vol. 21(5). – P. 385-391.

72. Ando T. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in a reduced-intensity conditioning cord blood transplant recipient / T. Ando, N. Mitani, K. Yamashita [et al.] // Transpl. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 12 (5). – P. 441-445.

73. Befort P. Hemorrhagic leukoencephalitis linked to Epstein-Barr virus in an adult patient / P. Befort, N. Gaillard, C. Roubille, A.L. Quéllec // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2010. – Vol. 112 (9). – P. 829-831.

74. Forest F. Lethal human herpesvirus 6 encephalitis after cord blood transplant / F. Forest, S. Duband, S. Pillet [et al.] // Transpl. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 13 (6). – P. 646-649.

75. Harberts E. Human herpesvirus 6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway / E. Harberts, K. Yao, J. E. Wohler [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108 (33). – P. 13734-13739.

76. Almerigogna F. Natural killer cell deficiencies in a consecutive series of children with herpetic encephalitis / F. Almerigogna, F. Fassio, M. G. Giudizi [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 24 (1). – P. 231-238.

77. Мальцев Д. В. Останні досягнення у діагностиці та лікуванні герпесвірусних нейроінфекцій людини / Д. В. Мальцев // Український неврологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 7-21.

78. Hall C. B. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection / C. B. Hall, M. T. Caserta, K. Schnabel [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – № 108 (33). – 13734-13739.

79. Mc Corry D. J. Transient global amnesia secondary to herpes simplex viral encephalitis / D. J. McCorry, P. Crowley // QJM. – 2005. – Vol. 98 (2). – P. 154-155.

80. Деконенко Е. П. Атипичное течение герпетического энцефалита у подростка / Е. П. Деконенко, И. Х. Белялетдинова, А. К. Шакарян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 2. – С. 67-69.

81. Герпес. Диагностика, средства лечения и профилактики / [Л. А. Панченко, Е. А. Куликова, М. Ю. Стегний и др.]. – Харьков : ЭлитФормат, 2008. – С. 70-73.

82. West Nile Outbreak in the Mediterranean region August-November 2010 / [P. Barboza, S. Loos, F. Ait-El-Belghiti et al.] // International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance. – Boston, 2011. – P. 63.

83. Re-emerging mosquito-borne diseases in Europe / [W. Bortel, E. Van Warns-Petit, K. Leitmeyer et al.] // International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance. – Boston, 2011. – P. 64-65.

84. Притулина Ю. Г. Особенности клинического течения лихорадки Западного Нила в Воронежской области в 2012 году / Ю. Г. Притулина, Г. Г. Саломехин, В. В. Шенцова, Г. В. Филь, С. В. Ларин // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. XX, № 2. – С. 273-275.

85. Calistri P. Epidemiology of West Nile in Europe and in the Mediterranean Basin / P. Calistri [et al.] // Open Virol. J. – 2010. – Vol. 4. – P. 29-37.

86. Gray T. J. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus / T. J. Gray, C. E. Webb // Int. J. Gen. Med. – 2014. – Vol. 7. – P. 193-203.

87. Домашенко О. Н. Арбовирусная инфекция в Восточном регионе Украины / О. Н. Домашенко // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 18 (472). – С. 6-12.

88. Злобин В. И. Актуальные вопросы эпидемиологии и современные подходы к профилактике клещевого энцефалита в Российской Федерации /

В. И. Злобин, Д. К. Львов, А. А. Иванова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2007. – № 11. – С. 102.

89. Kaiser R. Tick-borne encephalitis // Infectious Disease Clinics of North America. – 2008. – № 22. – P. 561-575.

90. Виноград Н. О. Кліщовий енцефаліт: нові аспекти відомої проблеми / Н. О. Виноград, З. П. Васишин // Сучасні інфекції. – 2008. – № 2. – С. 29-43.

91. Пікуль К. В. Менінгіти у дітей / К. В. Пікуль, Н. І. Гасюк, В. І. Ільченко [и др.] // Світ медицини та біології. – 2013. – № 1. – С. 161-169.

92. Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева. – М. : ГЕОТАР МЕДИА, 2010. – 688 с.

93. Ботвиньева В. В. Современные возможности диагностики, профилактики и лечения энтеровирусной инфекции Коксаки у детей / В. В. Ботвиньева, Л. С. Намазова-Баранова, О. Б. Гордеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 40-44.

94. Зайцев І. А. Клінічні прояви, патогенез та лікування внутрішньочерепної гіпертензії при менінгітах різної етіології : автореф. дис... на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук спец. 14.01.13 «Інфекційні хвороби» / І. А. Зайцев – К., 2002. – 40 с.

95. Протасеня И. И. Лечение неврологических форм энтеровирусной инфекции у детей по программе протокола / И. И. Протасеня, В. П. Молочный // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2011. – № 18. – С. 78-82.

96. Протасеня И. И. Оценка эффективности циклоферона в комплексной терапии энтеровирусного менингита у детей / И. И. Протасеня, В. П. Молочный // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – № 12. – С. 30-31.

97. Ешмоллов С. Н. Этиотропная терапия серозных энтеровирусных менингитов у детей / С. Н. Ешмоллов, И. Г. Ситников, И. М. Мельникова // СТМ. – 2011. – № 4. – С. 169-172.

98. Заводнова О. С. Эффективность терапии серозных менингитов энтеровирусной этиологии у детей в ставропольском крае / О. С. Заводнова, И. Г. Кузнецова // Научные ведомости БелГУ. – 2014. – № 24 (195). – С. 17-19.

99. Исаков В. А. Патогенез и терапия серозных менингитов / В. А. Исаков, Г. Г. Брыжахин, Г. С. Архипов, В. Д. Евграфов // Вестник новгородского государственного университета. – 2006. – № 35. – С. 32-36.

100. Книженко О. В. Применение препарата Гропринозин при вирусных нейроинфекциях у детей / О. В. Книженко, Н. И. Скрипченко, В. И. Браилко // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 3-4 (269-270). – С. 13.

101. Симованьян Э. Н. Оптимизация терапии энтеровирусного менингита на фоне герпетических инфекций у детей / Э. Н. Симованьян, Л. Ф. Бовтало, В. Б. Денисенко, М. А. Ким, И. Г. Крюкчиева, В. А. Новиков // Детские инфекции. – 2009. – № 3. – С. 62-67.

102. Харченко Г. А. Влияние циклоферона на содержание некоторых цитокинов и интерфероновый статус больных с вирусными менингитами / Г. А. Харченко, О. В. Назарочкина, О. Г. Кимирилова. – Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5. – С.104-109.

103. Панина О. А. Современная комплексная терапия вирусных нейроинфекций у детей / О. А. Панина, А. В. Почивалов, Е. И. Погорелова, М. А. Солунина // Научные ведомости. – 2014. – № 24 (195). – С. 37-39.

104. Тяжелые формы менингококковой инфекции у детей: клиника, диагностика, интенсивная терапия / [М. А. Георгиянц, Г. И. Белебезьев, С. А. Крамарев, В. А. Корсунов]. – Харьков: Золотые страницы, 2006. – 176 с.

105. Камчатов П. Р. Содержание нейроспецифических белков и аутоантител к ним в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом / П. Р. Камчатов, Н. Ю. Рулева, С. Ф. Дугин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 5 (2). – С. 69-72.

106. Korsholm J. Sequelae and death following pneumococcal meningitis / J. Korsholm [et al.] // *Ugeskr Laeger.* – 2009. – V. 171, № 18. – P. 1481-1485.
107. Чернишова Л. І. Пневмококові захворювання – проблема, що має рішення / Л. І. Чернишова // *Здоров'я ребенка.* – 2013. – 3 (46). – С. 107-110.
108. Дашо М. Б. Особливості гнійного менінгіту в дітей першого року життя / М. Б. Дашо // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2009. – № 4. – С. 53-54.
109. Кожемяка А. І. Клініко-параклінічна характеристика менінгіту в новонароджених / А. І. Кожемяка, Т. В. Сіренко // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2010. – № 4. – С. 54-55.
110. Brouwer M. C. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis / M. C. Brouwer, A. R. Tunkel, D. Van de Beek // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23 (3). – P. 467-492.
111. Worsе L. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis / L. Wors е, P. Cayé-Thomasen, C.T. Brandt // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – V. 51, № 8. – P. 917-924.
112. Крамарев С. О. Менінгіти у дітей / С.О. Крамарев // *Здоров'я України.* – 2008. – № 18 (1). – С. 28-29.
113. Малый В. П. Полимеразная цепная реакция в диагностике менингококкового менингита / В. П. Малый, Н. В. Винникова, П. В. Нартов // *Международный медицинский журнал.* – 2010. – № 1. – С.86-90.
114. Мікробіологічна діагностика менингококової інфекції та гнійних бактеріальних менінгітів : методичні вказівки, затверджені наказом МОЗ України від 15.04.2005 р. № 170. – Київ, 2005. – 42 с.
115. Van de Beek D. Advances in treatment of bacterial meningitis / D. Van de Beek, M. C. Brouwer, G. E. Thwaites, A. R. Tunkel// *Lancet.* – 2012. – Vol. 380 (9854). – P.1693-1702.
116. Крамарев С. О. Аналіз історій хвороб дітей, що померли від менингококової інфекції в Україні у 2008 р. / С. О. Крамарев, Р. О. Моїсеєнко, В.Б. Педан [та ін.] // *Современная педиатрия.* – 2009. – № 5 (27). – С. 14-17.

117. Jafri Rabab Z. Global epidemiology of invasive meningococcal disease / Rabab Z Jafri, Asad Ali, Nancy E Messonnier [et al.] // *Population Health Metrics*. – 2013. – № 11 (17). – P. 2.

118. Лобзин Ю. В. Дети и инфекции нервной системы: причинно-следственные связи / Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // *Педиатр*. – 2010. – Т. I, № 2. – С. 64-75.

119. WHO, «Bacterial Meningitis», New and Under-utilized Vaccines Implementation (NUVI). – 2010. – Available at: <http://www.who.int/nuvi/meningitis/en/index.html>.

120. Hill D. Cellular and molecular biology of Neisseria Meningitidis colonization and invasive disease / D. Hill, N. Griffiths, E. Borodina, M. Virji // *Clin. Science*. – 2010. – № 118. – P. 547-564.

121. Tan L. K. K. Advances in the development of vaccines against Neisseria meningitidis / L. K. K. Tan, G. M. Carlone, R. Borrow // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol. 362, № 16. – P. 1511-1520.

122. Мирнов К. О. Идентификация и серотипирование российских штаммов Streptococcus pneumoniae с применением методик, основанных на ПЦР / К. О. Мирнов, А. Е. Платонов, Р. С. Козлов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 304-319.

123. Van Hoek A. J. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes / A. J. Van Hoek [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – № 7 (7). – P. e39150.

124. Платонов А. Е. Проспективное популяционное изучение заболеваемости гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в 8 городах России / А. Е. Платонов, М. К. Николаев, И. С. Королева [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2009. – № 4. – С. 33-43.

125. Ostergaard C. A. Streptococcus pneumoniae meningitis / C. A. Ostergaard // *Dan. Med. Bull*. – 2007. – Vol. 54, № 3. – P. 189-209.

126. Венгеров Ю. Я. Современные принципы диагностики и лечения больных БГМ / Ю. Я. Венгеров, В. Б. Ченцов, М. В. Нагибина [и др.] // *Consilium medicum*. – 2009. – № 1. – С. 26-38.

127. Ералиева Л. Т. Ронколейкин в терапии гнойных бактериальных менингитов / Л. Т. Ералиева // *Цитокины и воспаление*. – 2009. – № 2. – С. 11-19.

128. Thabet F. Pneumococcal meningitis mortality in children. Prognostic factors in a series of 73 cases / F. Thabet, S. Tilouche, B. Tabarki, F. Amri [et al.] // *Arch de Pediatric*. – 2007. – № 14. – С. 334-337.

129. O'Brien Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates / O'Brien [et al.] // *Lancet*. – 2009. – № 374. – P. 893-902.

130. Белошицкий Г. В. Клинико-эпидемиологические особенности пневмококковых менингитов / Г. В. Белошицкий, И. С. Королева // *Эпидемиология и болезни*. – 2007. – № 2. – С. 20-23.

131. Белошицкий Г. В. Пневмококковые менингиты / Г. В. Белошицкий // *Эпидемиология и санитария*. – 2009. – № 1. – С. 15.

132. Николенко В. В. Клинические особенности менингита пневмококковой этиологии в крупном промышленном регионе / Н. Н. Воробьева, И. В. Фельдблюм, С. О. Голоднова [и др.] // *Пермский медицинский журнал*. – 2010. – № 4. – С. 12-16.

133. Шишов А. С. Некоторые клинические особенности бактериальных инфекций с синдромом гнойного менингита / А. С. Шишов, У. Б. Григорьевская, А. В. Гурьянов [и др.] // *Журн. неврол. и психиат.* – 2011. – № 4. – С. 90-95.

134. Dubos F. Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis / F. Dubos, F. De la Rocque, C. Levy [et al.] // *J. Paediatrics*. – 2008. – Vol. 152. – P. 378-382.

135. Гемофильные менингиты у детей : сборник статей Международной научно-практической конференции [Инновационная наука и

современное общество], (Уфа, 5 февраля 2015 г.) / Уфа: АЭТЕРНА, 2015. – С. 208-210.

136. Крамарь Л. В. Гемофильная инфекция у детей: проблемы и перспективы / Л. В. Крамарь, Ю. О. Хлынина // Лекарственный вестник. – 2011. – Т. 6, № 3 (43). – С. 42-47.

137. Скрипченко Н. В. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, А. А. Команцев // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 101-113.

138. Макарова Т. Е. Поражение нервной системы при стафилококковой инфекции / Т. Е. Макарова, П. А. Пиотрович, Г. В. Савосина // Дальневосточный журнал инфекционной патологии – 2009. – № 14. – С. 55-59.

139. Инфекционные болезни у детей : [руководство] / [под ред. В. В. Ивановой]. – СПб., 2009. – 832 с.

140. Пікуль К. В. Невідомий лістеріоз із сторічною історією вивчення / К. В. Пікуль, К. Ю. Прилуцький, Н. М. Сосновська // Світ медицини та біології. – 2011. – № 3. – С. 155-159.

141. Инфекционные болезни : [национальное руководство] / [под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.

142. Иванова М. В. Новые возможности нейропротективной терапии при серозных менингитах у детей / М. В. Иванова, Н. В. Скрипченко, Н. В. Матюнина, А. А. Вильниц, В. Б. Войтенков // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6. № 2. – С. 59-64.

143. Мартынова Г. П. Энтеровирусная (неполио) инфекция у детей / Г. П. Мартынова // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 3. – С. 100 - 106.

144. Скрипченко Н. В. Возможности нейрометаболической терапии / Н. В. Скрипченко, М. В. Иванова, Г. П. Иванова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – Том 2, №9. – С.637-640.

145. Скрипченко Н. В. Роль и место нейропептидов в терапии бактериальных гнойных менингитов у детей / Н.В. Скрипченко // Неврология. – 2006. – Т. 7. – С. 268-280.

146. Свистильник Р. В. Удосконалення патогенетичної терапії бактеріальних менінгітів у дітей / Р. В. Свистильник / Здоровье ребенка. – 2010. – № 3 (24). – С. 80-83.

147. Скрипченко Н. В. Клинический опыт применения Ронколейкина в комплексной терапии нейроинфекций у детей / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова // Рецепт. – 2011. – № 6 (80). – С. 116-125.

148. Римаренко Н. В. Особливості експресії рецепторів до ендотоксину і балансу цитокінів у дітей, хворих на гнійні менінгіти, що протікають на тлі ендотоксинемії кишкового походження / Н. В. Римаренко, А. І. Гордієнко, Н. В. Хіміч // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15. № 1 (57). – С. 200-205.

149. Цыпина Л. Г. Применение мексидола в комплексной терапии острых нейроинфекций у детей / Цыпина Л. Г. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № 1. – С. 246-252.

150. Шуляк В. І. Вплив мелатоніну на стан функціональних систем у хворих на менінгіт / В. І. Шуляк, І. М. Присяжнюк, І. М. Кириченко [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1. – С. 8-14.

151. Малый В. П. Реамберин в комплексной терапии острых менингитов / В. П. Малый, П. В. Нартов // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2007. – № 4. – С. 165-169.

152. Байгужин П. А. Закономерности психофизиологической адаптации организма студенток с различной пластичностью нервной системы в условиях учебно-профессиональной деятельностью : автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Челябинск, 2012. – 47 с.

153. Вейн А. М. Вегетативные расстройства / А. М. Вейн. – М.: ООО МИА, 2003. – 752 с.

154. Дзгоева М. Г. Вегетативный гомеостаз у пациентов различного возраста с системными нарушениями артериального давления / М. Г. Дзгоева, К. М. Дзилихова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №4. – С. 63.

155. Деваев Н. П. Роль экзаменационного стресса в изменениях variability ритма сердца и биоэлектрической активности головного мозга у студенток медицинского колледжа : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н. П. Деваев. – Ярославль, 2011. – 21 с.

156. Поварещенкова Ю. А. Исследование регуляции ритма в оценке адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы представителей пляжного волейбола / Ю. А. Поварещенкова, А. А. Козлов // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2013. – № 6. – С. 22-25.

157. Яблучанский Н. И. Variability сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.

158. Berkoff D. J. Heart rate variability in elite American track-and-field athletes / D. J. Berkoff, C. B. Cairns, L. D. Sanchez, C. T. Moorman III // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2007. – № 21 (1). – P. 227-231.

159. Fang Y. Effect of different breathing patterns on nonlinearity of heart rate variability / Y. Fang, J. T. Sun, C. Li [et al.] // Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. – 2008. – Vol. 68, № 6. – P. 3220–3223.

160. Shields R. W. Jr. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. / R. W. Jr. Shields // Cleve Clin J Med. – 2009. – № 76. – P. 37-40.

161. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17, № 3. – P. 354–381.

162. Зубкова С. Т. Клинические и диагностические аспекты вегетативных нарушений у больных с эндокринной патологией / С. Т. Зубкова // Здоров'я України. – 2008. – №8 (1). – С. 26-27.

163. Флейшман А. Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике / А. Н. Флейшман. – Новосибирск, 2009. – 194 с.

164. Цатурян Л. Д. Уровень здоровья студентов в современных условиях / Л. Д. Цатурян, Д. А. Андросова // Вестник Ставропольского государственного университета. – 2011. – № 74. – С. 63-69.

165. Вейн. А. М. Синдром вегетативной дистонии / А. М. Вейн, Г. М. Дюкова : под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 323-337.

166. Усенко А. Г. Зависимость времени свертывания крови от содержания кортизола и альдостерона у больных гипертонической болезнью, подверженных воздействию токсических веществ / А.Г. Усенко, О.В. Нищета, Н.П. Величко и др. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 29-33.

167. Фролов А. В. Контроль механизмов адаптации сердечной деятельности в клинике и спорте / А. В. Фролов. – Минск : Полипринт, 2011. – 216 с.

168. Гусев Е.И. Дизрегуляторная патология нервной системы / Е.И. Гусев, Г.Н. Крыжановский. М.: Медицинское информ. агентство, 2009. – 511 с.

169. Литвиненко Н. В. Современный взгляд на проблему вегетативной дисфункции / Н. В. Литвиненко // Здоров'я України. – 2012. – № 6. – С. 49.

170. Песин Я. М. Дизрегуляция симпатической и парасимпатической иннервации и лимфатический дренаж мозга при сахарном диабете в эксперименте и клинике : материалы XI Международной конференции [«Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии»] / Я.М. Песин, Ю.И. Бородин. – Новосибирск, 2013. – С. 237-241.

171. Налобина А. Н. Методика оценки адаптационных процессов у детей первого года жизни / А. Н. Налобина // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2013. – № 3 (97) – С. 145-150.

172. Трещинский А. И. Некоторые структурные и функциональные особенности автономной нервной системы в норме и при патологии / А. И. Трещинский, М. А. Трещинская // Судинні захворювання головного мозку. – 2008. – № 4. – С. 2-15.

173. Mc Murray J.J. Clinical practice. Systolic heart failure / J.J. McMurray // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 228-238.

174. Mironova T.F. HRV analysis at the coronary artery diseases and angina pectoris / T.F. Mironova, V.F. Antufiev, V.A. Mironov, M.V. Mironov [et al.] // Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery. Bentham Science Publisher LTD. – 2009. – № 4. – P. 45-54.

175. Okin P.M. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE) / P.M. Okin [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1883-1891.

176. Garcia-araújo A.S. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma / A.S.Garcia-araújo, V.A.Pires di Lorenzo, I.G.Labadessa [et al.] // J Asthma. – 2014. – № 1. – P.1-8.

177. Lewis M.J. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma / M.J. Lewis, A.L. Short, K.E. Lewis // Respir Med. – 2006. – Vol.100, № 10. – P.1688-1705.

178. Lutfi M.F. Autonomic modulations in patients with bronchial asthma based on short-term heart rate variability / M.F.Lutfi // Lung India. – 2012. – Vol.29, No 3. – P.254-258.

179. Smith G.L. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis / G.L. Smith [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 10. – P. 1987-1996

180. Chen C.F. Reappraisal of heart rate variability in acute ischemic stroke / C.F. Chen, C.L. Lai, H.F. Lin, L.M. Liou, R.T. Lin // Kaohsiung J Med Sci. – 2011. – Vol. 27 (6). – P. 215–221.

181. Dütsch M. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients / M. Dütsch, M. Burger, C. Dörfler, S. Schwab, M.J. Hilz // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69, № 24. – P. 2249-2255.

182. Kwon D.Y. Carotid atherosclerosis and heart rate variability in ischemic stroke / D.Y. Kwon, H.E. Lim, M.H. Park, K. Oh [et al.] // *Clin. Auton. Res.* – 2008. – Vol. 18 (6). – P. 355-357.

183. Сикорская Т.А. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с псориазом / Т.А. Сикорская // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2015. – № 1. – С. 63-67.

184. Aydemir M. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / M. Aydemir, V. Yazisiz, I. Basarici [et al.] // *Lupus*. – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 255-261.

185. Milovanović B. Cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus, rheumatoid arthritis and sudden death risk / B. Milovanović, L. Stojanović, N. Milićević [et al.] // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2010. – Vol. 138, № 1–2. – P. 26–32.

186. Rodríguez-Colón S.M. Insulin resistance and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation / S.M. Rodríguez-Colón // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – Vol. 6, № 9. – P. 85.

187. Spallone V. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone [et al] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2011. – Vol. 7. – P. 639-653.

188. Чижиков Д.А. Использование методики определения variability ритма сердца для дифференциальной диагностики язвенной болезни и идиопатических язв двенадцатиперстной кишки / Д.А. Чижиков, Л.Б. Фомин, В.И. Борисов // *СТМ*. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 99-104.

189. Rajendra Acharya U. Heart rate variability: a review / Acharya U. Rajendra, Joseph K. Paul, N. Kannathal, C.M. Lim, J.S. Suri // *Med Biol Eng Comput.* – 2006. – № 44 (12). – P. 1031-1051.

190. Радаева Е. В. Синдром вегетативной дисфункции у больных хроническим вирусным гепатитом С / Е. В. Радаева, А. В. Говорин, М. В. Чистякова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 49-52.

191. Решетников А. А. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с хроническим бруцеллезом: особенности вегетативной регуляции / А. А. Решетников, А. А. Шульдяков, М. В. Сафонова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 578-580.

192. Павленова О. Ю. Особливості змін показників функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на кір / О. Ю. Павленова, Л. О. Ушеніна, О. В. Рябоконт / Запорозький медичинський журнал. – 2013. – № 2 (77). – С. 39-41.

193. Тайцлин В. И. Вегетативные нарушения у больных рассеянным склерозом / В. И. Тайцлин, Г. Д. Перцев // Український медичний часопис. – 2004. – № 5 (43). – С. 43-46.

194. Кадыков А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / А. С. Кадыков, Л. С. Манвелов, Н. В. Шапаронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 224 с.

195. Волошина Н. П. Клінічний поліморфізм уражень нервової системи, характер больового синдрому у пацієнтів з Varicella-zoster-вірусною інфекцією, особливості терапевтичної корекції / Н. П. Волошина, І. Л. Левченко, С. В. Федосєєв // Український вісник психоневрології. – 2005. – Т. 13, № 3 (44). – С. 5-8.

196. Матяш В. І. Характеристика компенсаторно-адаптаційних механізмів залежно від тяжкості перебігу менінгоенцефаліту / В. І. Матяш, Н. В. Ралець, О. Л. Панасюк // Укр. нейрохірург. журн. – 2013. – № 3. – С. 65-67.

197. Шмырев В. И. Адаптационная реактивность метаболизма мозга как универсальный патогенетический фактор развития болезни и реабилитационных возможностей организма / В. И. Шмырев, Л. П. Соколова,

И. В. Князев, К. Н. Аветисова, П. П. Евтушенко, В. В. Обманов // Кремлевская медицина, Клинический вестник. – 2013. – № 3 – С. 53-56.

198. Wang Q. Neuropeptide y gates a stress-induced, long-lasting plasticity in the sympathetic nervous system / Q. Wang, M. Wang, M.D. Whim // J Neurosci. – 2013. – Vol. 33. – P. 12705-12717.

199. Terregino C.A. Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: are levels associated with progression to severe sepsis and death? / C.A. Terregino [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 2000. – V. 35, № 1. – P. 26-34.

200. Fink G. Encyclopedia of Stress: Four-Volume Set / Fink G. – New York: Academic Press, 2007. – Volume 1–4.

201. Frayn K.N. Fat as a fuel: emerging understanding of the adipose tissue-skeletal muscle axis / K.N. Frayn // Acta Physiologica. – 2010. – Vol. 199, № 4. – P. 509-518.

202. Uchoa E.T. Novel aspects of glucocorticoid actions / E.T. Uchoa, G. Aguilera, J.P. Herman [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2014. – V. 26, № 9. – P. 557-572.

203. Усенко Л. В. Патобиохимические особенности головного мозга при критических состояниях организма и обоснование метаболической терапии. Часть I. Некоторые особенности метаболизма головного мозга в физиологических условиях / Л. В. Усенко, В. П. Муслин // Укр. Журн. Екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 12-20.

204. Herbert J. Do corticosteroids damage the brain? / J. Herbert, I. M. Goodyer, A. V. Grossman [et al.] // Journal of Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 18. – P. 393-411.

205. Кеттайл В. М. Патофизиология эндокринной системы / В. М. Кеттайл. – М. : БИОНОМ, 2009. – 336 с.

206. Иванова В. В. Роль генетических факторов в развитии метаболического и иммунного ответа при острых респираторных инфекциях с пневмониями в условиях крайнего севера в различных этнических группах /

В. В. Иванова, Л. В. Говорова, А. В. Ербаская, Г. Ф. Железникова // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 42-52.

207. Сароян М. Ю. Влияние психоэмоционального стресса на содержание тироксина и соматотропного гормона в крови беременных крыс и их потомства / М. Ю. Сароян, А. Д. Худавердян, Д. Н. Худавердян // Биолог. журн. Армении. – 2014. – № 4 (66). – С. 11-16.

208. Granado M. Insulin and growth-releasing peptide-6 (GHRP-6) have differential beneficial effects on cell turnover in the pituitary, hypothalamus and cerebellum of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats / M. Granado, C. Garcia-Ceres, M. Tuda [et al.] // Mol. Cell Endocrinol. – 2011. – №337 (1-2). – P. 101-103.

209. Khardori R. Infection, immunity, and hormones/endocrine interactions / R. Khardori, A. Adamski, N. Khardori // Infect. Dis. Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 21. – P. 601-615.

210. Renehan A. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies / A. Renehan, M. Tyson, M. Egger [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9612. – P. 569-578.

211. Капустин Р. В. Корреляционный анализ клинико-гормональных взаимоотношений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Р. В. Капустин // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 1. – С. 130-133.

212. Долгов А. М. Клиническое значение основных типов реакций стресс-регулирующих систем организма при ишемическом инсульте / А. М. Долгов, А. Ю. Рябченко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 1. – С. 49-53.

213. Говорова Л. В. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы / Л. В. Говорова, Л. А. Алексеева, А. А. Вильниц [и др.] // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 25-31.

214. Степанов Ю. М. Селен и заболевания печени / Ю. М. Степанов, В. В. Белицкий, С. В. Косинская // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 4 (66). – С. 90-100.

215. Costa V. M. Contribution of catecholamine reactive intermediates and oxidative stress to the pathologic features of heart diseases / V. M. Costa, F. Carvalho, M. L. Bastos [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2011. – № 18 (15). – P. 2272-2314.

216. Husain M. Nitric oxide evokes an adaptive response to oxidative stress by arresting respiration / M. Husain, T. J. Bourret, B. D. McCollister [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008. – № 283 (12). – P. 7682-7689.

217. Liang L. P. Chelation of mitochondrial iron prevents seizure-induced mitochondrial dysfunction and neuronal injury / L. P. Liang, S. G. Jarrett, M. Patel // J. Neurosci. – 2008. – № 28 (45). – P. 11550-11556.

218. Волошин Л. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / Л. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя. – Харьков, 2006. – 92 с.

219. Сомова Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 6. – С. 75-80.

220. Corpas F.J. Cellular and subcellular localization of endogenous nitric oxide in young and senescent pea plants / F.J. Corpas, J.B. Barroso, A. Carreras [et al.] // Plant Physiology. – 2004. – № 136 (1). – P. 2722-2733.

221. Kajimura M. Interactions of multiple gas-transducing systems: hallmarks and uncertainties of CO, NO and H₂S gas biology / M. Kajimura, R. Fukuda, R. M. Bateman, T. Yamamoto, M. Suematsu // Antioxidants & Redox Signaling. – 2010. – № 13. – P. 157-193.

222. Манухина Е. Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, Ю. В. Архипенко // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16-21.

223. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов / Г. Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 2002. – 631 с.

224. Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.

225. Дранник Г. М. TORCH інфекції: герпес / Г. М. Дранник, О. В. Свідров // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2006. – № 1. – С. 68-73.

226. Hussain Z. Virological course of herpes virus as determined by real time RT-PCR: Correlation with biochemical, immunological and genotypic profiles / Z. Hussain, B. C. Das // World J. Immunol. – 2006. – № 2 (29). – P. 4683-4688.

227. Tomomi G. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress / G. Tomomi, M. Masataka // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2006. – № 26. – P. 1439.

228. Maxime V. Metabolism modulators in sepsis: the abnormal pituitary response / V. Maxime, S. Siami, D. Annane // Crit. Care Med. – 2007. – № 9(35). – P. 596-601.

229. Wu L. Evidence for the Role of Reactive Nitrogen Species in Polymicrobial Sepsis-Induced Renal Peritubular Capillary Dysfunction and Tubular Injury / L. Wu, N. Gokden, P. R. Mayeux // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – № 6(18). – P. 1807-1815.

230. Обухов Д. К. Газообразные медиаторы в ЦНС позвоночных животных / Д. К. Обухов, Е. В. Пущина, А. А. Варакин // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 12. – С. 49-51.

231. Kimura Y. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase in oxidative stress / Y. Kimura, Y. Hirooka, Y. Sagara // Circulation Res. – 2005. – № 96. – P. 252-260.

232. Moncada S. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration / Moncada S., J. P. Bolaños // Journal of Neurochemistry. – 2006. – № 6 (97). – P. 1676-1689.

233. Block M.L. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms / M.L. Block, L. Zecca, J.S. Hong // *Nat Rev. Neurosci.* – 2007. – № 8(1). – P. 57-69.

234. Gibbons H.M. Microglia induce neural cell death via a proximity-dependent mechanism involving nitric oxide / H.M. Gibbons, M. Dragunow // *Brain Res.* – 2006. – № 1(1084). – P. 1-15.

235. Parathath S. R. Nitric oxide synthase isoforms under take unique roles during excitotoxicity / S. R. Parathath, I. Gravanis, S. E. Tsirka // *Stroke.* – 2007. – № 6(38). – P. 1938-1945.

236. Мурешану Д. Ф. Нейропротекция и нейропластичность при черепно-мозговой и спинальной травме (лекция) / Д. Ф. Мурешану // *Международный неврологический журнал.* – 2007. – № 6 (16). – С. 3-11.

237. Chaturvedi U.C. Macrophage & Dengue virus: Friend or foe? / U.C. Chaturvedi, R. Nagar, R. Shrivastava // *Ind. J. Med. Res.* – 2006. – № 124. – P. 23-40.

238. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / [Р. А. Слонова, Е. А. Ткаченко, В. А. Иванис, Г. Г. Компанец]. – Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2006. – 246 с.

239. Иванис В. А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции / В. А. Иванис // *Pacific Medical Journal.* – 2008. – № 2. – С. 15-19.

240. Шуматова Т. А. Нитроксидаергические механизмы в патогенезе персистирующих диарей у детей первого года жизни / Т. А. Шуматова, Н. Г. Приходченко, Л. А. Григорян, Я. Е. Павлова // *Pacific Medical Journal.* – 2010. – № 3. – С. 59-61.

241. Чикобава Г. И. Роль оксиген-нитрогенного стресса в патогенезе амебиаза / Г. И. Чикобава, Т. В. Саникидзе // *Georgian medical news.* – 2006. – № 2 (131). – С. 96-98.

242. Черкасова В. С. Влияние циклоферона на обмен оксида азота у больных герпетической инфекцией / В. С. Черкасова // Український морфологічний альманах. – 2011. – № 2 (9). – С. 116-119.

243. Плехова Н. Г. Нитроксидобразующая активность нейтрофилов при псевдотуберкулезной и листериозной инфекциях / Н. Г. Плехова, С. В. Охотина, Е. И. Дробот, Л. М. Сомова // Pacific Medical Journal. – 2007. – № 4. – С. 47-50..

244. Богайчук Е. А. Эпидемиологические, иммунологические особенности бактериальных и вирусных острых нейроинфекций у детей / Е. А. Богайчук, Р. К. Бабики // Вестник ЮУрГУ. – 2011. – № 26. – С. 91-94.

245. Молочный В. П. Оксид азота нейтрофилов и перекисное окисление липидов в цереброспинальной жидкости у детей, больных гнойными менингитами / В. П. Молочный, О. Н. Солодовникова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 17-19.

246. Пипа Л. В. Сучасні уявлення про розвиток недіабетичних кетоацидозів у дітей. Частина 1 (аналітичний огляд літератури) / Л. В. Пипа, В. Р. Ленга, В. І. Руда // Актуальна інфектологія. – 2015. – № 2. – С. 18-22.

247. Свістільнік Р. В. Удосконалення патогенетичної терапії бактеріальних менингітів у дітей // Журнал «Здоров'я ребенка». – 2010. – Т. 3. – С. 24.

248. Hopps E. Protein oxidation in metabolic syndrome / E. Hopps, G. Caimi // Clin. Invest. Med. – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. E1-E8.

249. Hye – Lin. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis / Hye – Lin, Hye – Jun Shin, Mark A. Feitelson [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 16. – P. 6035-6043.

250. Zhiyou Cai. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health / Cai Zhiyou, Yan Liang Jun // J. Biochem. Pharmacol. Res. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 15-26.

251. Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты

организма / [М. И. Рецкий, С. В. Шабунин, Г. Н. Блинецова, Н. Н. Каверин, О. И. Цебржинский и др.]. – Воронеж, 2010. – 70 с.

252. Goldin A. Advanced glycation end products. Sparking the development of diabetic vascular injury / A. Goldin [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 14. – P. 597-605.

253. Козовый Р. В. Показатели окислительной модификации белков сыворотки крови и активности ферментов глутатионовой системы у долгожителей Прикарпатья / Р. В. Козовый, Г. М. Эрстенюк // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 2. – С. 77-81.

254. Литвинець-Голутяк У. Є. Окиснювальний стрес та антиоксидантний захист у патогенезі одонтогенних кіст / У. Є. Литвинець-Голутяк // *Клінічна стоматологія*. – 2014. – № 3. – С. 69.

255. Фомина М. А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях / М. А. Фомина, Ю. В. Абаленихина. – ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2014. – 60 с.

256. Lee D. M. Oxidative stress and inflammation in renal patients and healthy subjects [Электронный ресурс] / D. M. Lee, K. W. Jackson, N. Knowlton [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6(7): e22360. – Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.002236>.

257. Дубинина Е. Е. Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях / Е. Е. Дубинина, А. В. Пустыгина // *Биомедицинская химия*. – 2007. – Т. 53. Вып. 4. – С. 351-372.

258. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е. Е. Дубинина // *Укр. біохім. журн.* – 2008. – Т.8, № 6. – С. 5-17.

259. Garcia-Garcia A. Biomarkers of Protein Oxidation in Human Disease / A. Garcia-Garcia, H. Rodriguez-Rocha, N. Madayiputhiya [et al.] // *Curr. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 12 (6). – P. 681-697.

260. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / [И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев и др.]. – К., 2010. – 81 с.

261. ChiMingWong. Cell signaling by protein carbonylation and decarbonylation / Chi Ming Wong, Lucia Marcocci, Lingling Liu, Y. J. Suzuki // *Antioxidants and redox signaling*. – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 393-404.

262. Супрун Э. В. Эффекты окислительной модификации белков и формирование неврологических дисфункций при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне коррекции ронколейкином / Э. В. Супрун // *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва*. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 87-94.

263. Deb P. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis / P. Deb, S. Sharma, K. M. Hassan // *Pathophysiology*. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 197-218.

264. Romano A. D. Oxidative stress and aging / A. D. Romano, G. Serviddio, A. De Matthaëis // *J. Nephrol.* – 2010. – № 23, Suppl. 15. – P. 29-36.

265. Chakravarti B, Deb N., Oxidative Modification of Proteins: Age-Related Changes / B. Chakravarti, N. Deb // *Gerontology*. – 2007. – № 503. – P.128-139.

266. Rubinsztein D.C. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration / D.C.Rubinsztein // *Nature*. – 2006. – № 443. – P. 780-786.

267. Ясинский Р. Н. Состояние перекисного окисления белков при химиорезистентном туберкулезе и СПИД-ассоциированном туберкулезе / Р. Н. Ясинский, Е. Н. Разнатовская, А. А. Растворов // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 189-193.

268. Одінець Т. М. Окислювальна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів при ГКІ сальмонельозної та ротавірусної етіології //

Т. М. Одінець, І. З. Карімов, Д. К. Шмойлов [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1. – С. 14.-18.

269. Машко О. П. Показники прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на хронічний гепатит с зі змішаною кріоглобулінемією / О. П. Машко, О. В. Рябоконт // Запорозький медичний журнал. – 2012. – № 4 (73). – С. 28-30.

270. Фурик О. О. Динаміка параметрів прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий гепатит в із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки на тлі лікування l-аргініном та тіотриазоліном / О. О. Фурик, О. В. Рябоконт // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 4 (64). – С. 165-169.

271. Рациональная нейропротекция / [И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник и др.]. – Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2009. – 262 с.

272. Сазонтова Т. Г. Факторы транскрипции HIF-1 α , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии / Т. Г. Сазонтова, А. Г. Жукова, Н. А. Анчишина [и др.] // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 17-25.

273. Waring P. Apoptosis or programmed cell death / P. Waring, F. J. Kos, A. Mullbacher // Med. Res. Rev. – 2008. – № 11. – P. 219-236.

274. Лаврентьева О. В. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / О. В. Лаврентьева, Л. П. Воронина, Д. Ш. Дубина [и соавт.] // Успехи совр. естествознания. – 2009. – № 3. – С. 28-33.

275. Молочный В. П. Свободнорадикальный статус ликвора у детей с менингококковым менингитом в острый период и в период реконвалесценции болезни / В. П. Молочный, Е. С. Новик, О. А. Лебедько [и др.] // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. – 2007. – № 10. – С. 83-86.

276. Протасеня И. И. Иммуновоспалительные изменения в ликворе детей, больных энтеровирусным менингитом / И. И. Протасеня, В. П. Молочный, Е. С. Новик, Г. Г. Обухова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 32-35.

277. Пилипенко В. В. Некоторые патогенетические аспекты пневмококкового менингита в периоде разгара (экспериментальное исследование) / В. В. Пилипенко, Ю. В. Лобзин, В. Л. Пастушенков // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 33-39.

278. Крюгер О. О. Використання препарату антиоксидантної дії мексидолу як коректора дисбалансу оксидантної та антиокисної системи у дітей, хворих на менінгіти та енцефаліти / О. О. Крюгер, І. В. Богадельніков, Т. А. Дябіна [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 4. – С. 45-49.

279. Свістільнік Р. В. Клініко-морфологічні і метаболічні порушення при гострих менінгітах у дітей та методи їх корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.13 «Інфекційні хвороби» / Р. В. Свістільнік. – Київ, 2010. – 21 с.

280. Кравченко Ю. В. Исследование системы антиокислительной защиты в условиях алиментарно индуцированного окислительного стресса / Ю. В. Кравченко, Г. Ю. Мальцев, А. В. Васильев // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 50, № 5. – С. 477-483.

281. Луцкий М. А. Эндогенная система антиоксидантной защиты организма : материалы Воронежской областной научно-практической конференции неврологов [«Актуальные проблемы неврологии»] / М. А. Луцкий. – Воронеж, 2009. – С. 35-46.

282. Patil S.B. Role of lipid peroxidation and enzymatic antioxidants in pregnancy induced hypertension / S.B. Patil, M.V. Kodliwadmth, M. Kodliwadmth // J. Obstet. Gynecol. India. – 2006. – V.56, № 5. – P. 399-401.

283. Луцкий М. А. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма / М.А. Луцкий,

Т.В. Куксова, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 20-23.

284. Jakopitsch Ch. Redox Intermediates in the Catalase Cycle of Catalase-Peroxidases from *Synechocystis* PCC 6803, *Burkholderia pseudomallei*, and *Mycobacterium tuberculosis* / Ch. Jakopitsch, J. Vlasits, B. Wiseman, P. C. Loewen, C. Obinger // *Biochemistry*. – 2007. – Vol. 46, Issue 5. – P. 1183-1193.

285. Venkat R. D. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective / R. D. Venkat, D. D. Ankola, V. K. Bhardwaj, D. K. Sahana, M. N. V. Ravi Kumar // *Journal of Controlled Release*. – 2006. – Vol. 113, Issue 13. – P. 189-207.

286. Lancelot F. Detection of hydroxyl radicals in rat striatum during transient focal cerebral ischemia: possible implication in tissue damage / F. Lancelot, J. Callebert, M. L. Revaud [et al.] // *J. Neuro. Left*. – 2008. – Vol. 19. – P. 85-88.

287. Sureda F.X. Evaluation of free radical production, mitochondrial membrane potential and cytoplasmic calcium in mammalian neurons by flow cytometry / F.X. Sureda, C. Gabriel, J. Comas [et al.] // *Brain Res. Brain Res. Protoc*. – 2009. – Vol. 4. – P. 280-287.

288. Молочный В. П. Оценка параметров свободнорадикального окисления в ликворе и крови у детей с менингококковым менингитом // В. П. Молочный, Е. С. Новик, О. А. Лебедько [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2007. – № 1. – С. 59-62.

289. Громова О. А. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения / О. А. Громова, Н. В. Гоголева // *Мед. неотл. состояний*. – 2010. – Т. 31, № 6. – С. 124-128.

290. Королюк М. А. Способ определения активности каталазы / М. А. Королюк // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

291. Halliwell B. *Free radical in Biology and Medicine* / B. Halliwell, M. C. Yutteridge. – Oxford : Clarendon Press, 1999. – 320 p.

292. Горбунов Н. В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаболитами глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток – зёрен мозжечка / Горбунов Н. В. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – № 7. – С. 40–48.

293. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применения прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

294. Biaukula V. L. Meningitis in children in Fiji: etiology, epidemiology, and neurological sequelae / V. L. Biaukula, L. Tikoduadua, K. Azzopardi [etal.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Т. 16, № 4. – P. 289-295.

295. Деконенко Е. П. Заболевания нервной системы, вызываемые вирусами герпеса / Е. П. Деконенко // Клин. неврология. – 2007. – № 4. – С. 32-37.

296. Карпов И. А. Обзор практических рекомендаций по ведению пациентов с бактериальным менингитом Американского общества инфекционных болезней / И. А. Карпов, А. С. Иванов, И. В. Юркевич [и др.] // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 217-242.

297. Волошина Н. П. Клиническая характеристика современных хронических нейроинфекций (факторы риска, этиология, типы и варианты течения). Сообщение I / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, И. Л. Левченко // Укр. вісн. психоневрології. – 2009. – Т. 17, вип. 1 (58). – С. 10-14.

298. Королева И. С. Использование некоторых параметрических характеристик для изучения эпидемических особенностей менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов / И. С. Королева, Г. В. Белошицкий, Л. В. Спирихина [и др.] // Журн. микробиол. – 2010. – № 2. – С. 20-23.

299. Вильниц А. А. Сенсоневральная тугоухость при бактериальных гнойных менингитах у детей / А. А. Вильниц, Н. В. Скрипченко, М. В. Иванова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 5. – С. 28-31.

300. A Manual of Bacteriology / Ed. by H.U. Williams. – USA: Home Farm Books, 2008. – 480 p.

301. Microbiology Laboratory Manual / Ed. by J.P. Harley. – USA: McGraw-Hill Higher Education, 2007. – 2256 p.

302. Баликин В. Ф. Интенсификация «Циклофероном» антимикробной терапии при гнойных менингитах у детей / В. Ф. Баликин, Ф. К. Сулейманова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 46.

303. Кокорева С. П. Современная комплексная терапия энтеровирусных инфекций у детей / С. П. Кокорева, К. П. Куприна // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 47-53.

304. Макарова Т. Е. Роль нейроспецифических белков в патогенезу бактериальных гнойных менингитов у детей / Т. Е. Макарова, Г. Г. Обухова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2011. – № 18. – С. 73-78.

305. Иванова В. В. Особенности ответа на воспалительный процесс у детей с высокой и низкой активностью свободно-радикального окисления в лимфоцитах в остром периоде заболевания в различных этнических группах / В. В. Иванова, Л. В. Говорова, А. В. Ербасская, Л. А. Алексеева // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 46-52.

306. Крыжановский Г. Н. Патопфизиология нейроиммунных взаимодействий / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева // Патогенез. – 2010. – №1. – С. 4-9.

307. Artinian L. Nitric oxide as intracellular modulator: internal production of NO increases neuronal excitability via modulation of several ionic conductances / L. Artinian, L. Zhong, H. Yang, V. Rehder // Eur. J. Neurosci. – 2012. – № 36 (10). – P. 3333-3343.

308. Staibano S. Critical role of CCDC6 in the neoplastic growth of testicular germ cell tumors / S. Staibano, G. Iardi, V. Leone [et al.] // BMC Cancer. – 2013. – № 13 (1). – P. 433.

309. Сиренко И. А. Особенности L-аргининзависимого синтеза оксида азота у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / И. А. Сиренко // Український пульмон. журнал. – 2006. – № 1. – С. 63-65.

310. Стаценко М. Е. Терапевтические возможности адаптола в раннем постинфарктном периоде у больных с тревожными расстройствами / М. Е. Стаценко, О. Е. Спорова, Н. Н. Шилина [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 4. – С. 41-47.

311. Сиразитдинова В. Ф. Лечение герпетической инфекции на фоне анемии / В. Ф. Сиразитдинова // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2015. – Т. 17. – №. 7.

312. Коваленко В. Н. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. Н. коваленко, Е. Г. Несукай, Е. В. Дмитриченко // Укр. кардіол. журнал. – 2006. – № 3. – С. 68-71.

313. Лапшина Л. А. Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидантного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда / Л. А. Лапшина, П. Г. Кравчун, О. С. Шевченко // Врачебная практика. – 2008. – № 1 (61). – С. 23-30.