## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

“ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО

АКАДЕМІІ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

**ШУЛЯК Володимир Іванович**

УДК 616.831.9 - 002.1: 612.015.3 - 085

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА, ПРОГНОЗ І КОРЕКЦІЯ**

**РЕАКЦІЙ СИСТЕМ АДАПТАЦІЇ НА ЕНДОГЕННУ ІНТОКСИКАЦІЮ**

**У ХВОРИХ НА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти

Міністерства охорони здоров’я України

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор

**ГЕБЕШ Василь Васильович**, Національна медична академія післядипломної

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

**Офіційні опоненти:**

член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор,

заслужений діяч науки і техники України

**АНДРЕЙЧИН Михайло Антонович,** Тернопільский державний медичний

університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,

завідувач кафедри інфекційних хвороб і епідеміології

доктор медичних наук, професор кафедри інфекційних хвороб,

**НІКІТІН Євген Васильович**, Одеський державний медичний університет

МОЗ України

доктор медичних наук, професор,

заслужений діяч науки і техники України

**ЛИСЯНИЙ Микола Іванович,** ДУ “Інститут нейрохірургії ім. А.Л. Ромоданова АМН України”, завідувач лабораторією нейроімунології

Захист відбудеться “ 18 ” вересня 2008 р. об 11.00 годині на засіданні

спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 по захисту докторських дисертацій при

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського

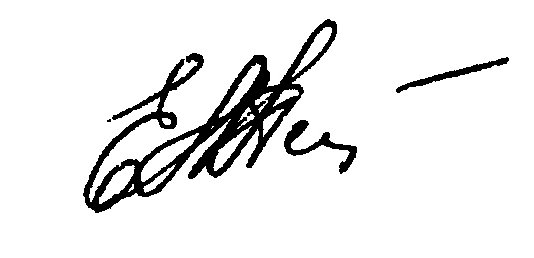
АМН України” (01015, м. Київ, вул. Мазепи, 23).

Із дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ “Інститут епідеміології

та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”

(03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

Автореферат розісланий “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.



Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук О. Л. Панасюк

З**АГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми.** Менінгіт та менінгоенцефаліт ­− тяжка патологія центральної нервової системи (ЦНС), проблема лікування якої залишається актуальною у зв'язку зі значною летальністю, великим відсотком ускладнень і залишкових явищ (А.О. Руденко і співавт. 1999; Ж.І. Возіанова, 2000; Е.В Никитин, 2002; О.С. Крамарєв і співав. 2003; М.А.Андрейчин і співавт., 2004; L.H. Lee et al., 2005; J.F. Sanchez et al., 2005).

Вивченню окремих параметрів ендотоксикозу, імунної, антиоксидантної і гормональної систем при менінгіті та менінгоенцефаліті присвячені нечисленні роботи (Л.К. Сирина і співавт., 1984;. И.М. Рослый і співавт., 1990; Н.А. Мазурина і співавт., 1992; М.Б. Дашо, 1997; M. Vrethem et al., 1998; А.Б. Инсанов і співавт., 2000; О.О. Крюгер, 2002; Е.В. Никитин і співавт., 2002; О.В. Мотлохова, 2004). Питанням комплексного вивчення взаємодії ендогенних факторів ушкодження, систем захисту та енергозабезпечення, нейрогуморальної регуляції, з урахуванням змін місцевих компонентів у спинномозковій рідині (СМР), а також з'ясуванню взаємозалежності реакцій систем адаптації і виду збудника, клінічної картини, форми процессу, тяжкості перебігу, наслідків захворювання в умовах менінгіта і менінгоенцефаліта, досі належної уваги не приділялося.

Тяжкість і швидкість розвитку запального процесу в ЦНС вимагають негайної об'єктивної оцінки стану хворого, прогнозування розвитку ускладнень і можливого несприятливого результату захворювання (A.P.J. Thomson et al., 2000; C.H. Lu et al., 2002; D.R Foster et al., 2005; J. Casado-Flores et al., 2006). Для оцінки тяжкості стану хворих були запропоновані різноманітні інтегральні системи (W. Knaus et al., 1991; A.P.J. Thomson et al., 1991; J.P. Le Gall et al., 1993; G. Federico et al., 2001; C. Ostergaard et al., 2005). Використання цих систем обмежено, тому що в них відсутній облік взаємодії ушкоджуючих факторів і адаптаційних систем організму, що істотно впливають на результат захворювання; всі ці системи не включають окремі важливі критерії, специфічні для запальних процесів ЦНС інфекційної природи.

Лікування хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт завжди є терміновим і комплексним (A.R. Tunkel et al., 1993; Н.П. Куприна і співав., 1999; В.В. Кононенко і співавт., 2001; Ю.В. Лобзин і співавт., 2003). Показано, що ефективність лікування визначається адаптаційними можливостями систем і підсистем хворого, які функціонують в умовах стресу (Л.Х. Гаркави і співавт., 1998). Препаратом, котрий забезпечує обмеження впливу стресу, компенсує та інтегрує дію захисних і регулюючих систем, є мелатонін, застосування якого при менінгоенцефаліті вивчене недостатньо (J. Gerber et al., 2005).

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізької медичної академії післядипломної освіти (2003 − 2007 рр. № держpеєстpації 0102U006239) і є часткою науково-дослідної роботи “Вивчення показників перекисного окислювання ліпідів при менінгітах і менінгоенцефалітах**”** кафедри інфекційних хвороб Запорізької медичної академії післядипломної освіти (1995 − 1999 рр. № держpеєстpації 0195U020265) з участю автора як відповідального виконавця.

**Мета роботи:** підвищити ефективність діагностики, прогнозування і лікування менінгіта і менінгоенцефаліта шляхом розробки інтегральної прогностичної системи на основі комплексного вивчення реакцій систем адаптації на ендогенну інтоксикацію і корекції порушень адаптаційних механізмів за допомогою мелатоніну.

**Завдання дослідження:**

1. У хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт вивчити вміст факторів ендотоксикозу у плазмі, еритроцитах і СМР: молекул середньої маси (МСМ) 1-го і 2-го типів, продуктів перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ) (дієнових (ДК) і триєнових кон’югатів (ТК), малонового діальдегіду (МДА) і шифових лугів (ШЛ)); визначити зв’язок між рівнем факторів ендогенної інтоксикації і клінічною картиною захворювання, формами процесу в ЦНС, видом збудника, тяжкістю перебігу і кінцем захворювання, кількістю та характером ускладнень.

2. При менінгіті та менінгоенцефаліті встановити концентрацію у плазмі крові, еритроцитах і СМР компонентів антиоксидантної системи (АОС): каталази, пероксидази, церулоплазміну, перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ), вітамінів А, Е, С, тіолових груп (ТГ); визначити зв’язок порушень АОС із клінічною картиною, формою захворювання, видом збудника, тяжкістю перебігу і наслідками запального процесу, кількістю та характером ускладнень, з’ясувати характер зв’язків рівня показників АОС та концентрації факторів ендотоксикозу у плазмі, еритроцитах і СМР.

3. У пацієнтів з менінгітом і менінгоенцефалітом вивчити показники неспецифічної ефекторної системи захисту (НЕСЗ): фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарне число (ФЧ), індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ), тест нітросинього тетразолію (НСТ-т), активність системи комплементу та реакції міграції лейкоцитів (РМЛ); параметри імунної системи: абсолютний і відносний вміст лейкоцитів, лімфоцитів з кластерами диференціації CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, природних антитіл (ПА), антитіл до дезоксирибонуклеїнової кислоти (а-ДНК); визначити взаємозалежність порушень цих систем і клінічної картини, форми захворювання, виду збудника, тяжкості перебігу і наслідків хвороби, кількості та виду ускладнень, визначити зв’язки між показниками НЕСЗ, імунної системи та рівнем факторів ендотоксикозу, параметрами стану АОС.

4. Встановити у плазмі крові та СМР рівень компонентів енергозабезпечення і пластичних функцій: загального білка, глюкози, загальних ліпідів залежно від клінічної картини, форми захворювання, виду збудника, тяжкості перебігу і наслідків хвороби; з’ясувати взаємовідносини рівня компонентів енергозабезпечення і факторів ендогенної інтоксикації, показників стану НЕСЗ, імунної та антиоксидантної систем при менінгіті та менінгоенцефаліті.

5. У хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт вивчити вміст показників систем нейроендокринної регуляції у плазмі крові та СМР: серотоніну, мелатоніну, інсуліну, тиреотропного гормону гіпофізу, загального тироксину, загального трийодтироніну, кортизолу, альдостерону; визначити взаємозалежність порушень цих систем із клінічною картиною, формою захворювання, видом збудника, тяжкістю перебігу і кількістю та видом ускладнень; з’ясувати характер зв’язків показників нейроендокринної регуляції та факторів ендотоксикозу, стану НЕСЗ, імунної, антиоксидантної систем і рівня субстратів енергозабезпечення.

6. Розробити об'єктивну інтегральну спеціалізовану систему оцінки тяжкості стану хворих і прогнозування наслідків захворювання на етапах надання медичної допомоги на підставі концепції, заснованої на комплексній клініко-патогенетичній оцінці адаптаційних механізмів при менінгіті та менінгоенцефаліті.

7. Обґрунтувати доцільність застосування препарату мелатоніну і провести порівняльну клінічну та лабораторну оцінку результатів комплексного лікування у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт різними засобами корекції.

*Об’єкт дослідження***:**  менінгіт і менінгоенцефаліт.

*Предмет дослідження***:** клінічна симптоматика, біохімічні, імунологічні показники стану ендогенної інтоксикації організму, антиоксидантної, антиінфекційної систем захисту, компонентів енергозабезпечення і пластичних функцій організму, стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, епіталамо-гіпофізарної, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної, ренін-ангіотензин-альдостеро-нової і гіпоталамо-панкреатичної систем нейроендокринної регуляції; статусметрія; лікувальна ефективність мелатоніну у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.

*Методи дослідження***:** використано комплекс клінічних, біохімічних, імунологічних і радіоімунних методів, спрямованих на дослідження в крові та СМР рівня МСМ 1-го та 2-го типів, первинних (ДК, ТК), вторинних (МДА) і кінцевих (ШЛ) продуктів ПОЛ; концентрації компонентів АОС (пероксидаза, каталаза, церулоплазмін, тіолові групи, перекисна резистентность еритроцитів, вітаміни А, Е, С); параметрів гуморальної (Ig А, М, G, титру ПА і а-ДНК) та клітинної ланки імунітету (абсолютне і відносне число лейкоцитів, лімфоцитів, СD3+, СD4+, СD8+, СD16+, СD19+, СD25+), неспецифічної резистентності організму − вмісту комплементу, показників фагоцитозу (ФІ, ФЧ, ІЗФ, НСТ-т), РМЛ; вмісту субстратів енергозабезпечення (загальний білок, загальні ліпіди, глюкоза); рівня факторів нейрогормональної регуляції − кортизолу, альдостерону, інсуліну, тиреотропного гормону, загального трийодтироніну, загального тироксину, мелатоніну, серотоніну.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше розроблена комплексна програма діагностики, прогнозування і корекції реакцій систем адаптації на ендогенну інтоксикацію у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.

Вперше проведене комплексне дослідження рівня факторів ендотоксикозу, захисних систем, компонентів пластичних функцій та енергозабезпечення, параметрів нейроендокринної регуляції в крові і спиномозковій рідині у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.

Встановлено взаємозв'язок між рівнями факторів ендотоксикозу, показниками захисних систем, компонентами енергозабезпечення і пластичних функцій, параметрами нейроендокринної регуляції в крові та СМР і клінічними симптомами менінгіту і менінгоенцефаліту, формою запального процессу, видом збудника, тяжкістю перебігу хвороби, кількістю і характером ускладнень.

Вперше встановлено, що менінгіт та менінгоенцефаліт, спричинені бактерійними асоціаціями, відповідальними за тяжкий перебіг хвороби, характеризуються високим вмістом у крові і СМР продуктів ендогенної інтоксикації (МСМ, МДАер і ШЛпл), ферментних антиоксидантів (каталази і церулоплазміну); низькою фагоцитарною активністю лейкоцитів (ФІ, ФЧ, НСТ-т, ІЗФ), зниженням показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи (відносного і абсолютного вмісту лімфоцитів, CD3+, Ig M, G); низькою концентрацією неферментних антиоксидантів (тіолових груп); пригниченням активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (кортизолу), зниженням вмісту компонентів енергозабезпечення (загального білка і ліпідів).

Доведено, що у пацієнтів з менінгітом і менінгоенцефалітом, які перебувають у критичному стані, відзначається максимальний вміст продуктів ендогенної інтоксикації, комбінована депресія неспецифічної ефекторної системи захисту, клітинної та гуморальної ланок імунітету, дисбаланс ферментних, неферментних підсистем АОС та субстратів енергозабезпечення з розвитком гіперглікемії, гіпопротеїнемії та гіполіпідемії, розлад нейроендокринної регуляції з активацією стрес-реалізуючих і гальмуванням стрес-лімітуючих систем, найбільшою мірою виражені міжсистемне роз’єднання і дезінтеграція в дії компонентів систем, що беруть участь в адаптації.

Розроблено нову інтегральну об’єктивну трьохрівневу систему оцінки ступіні недостатності адаптації у хворих на менінгіт (СНАМХ), що суттєво переважає існуючи шкали за чутливістю і відсотком вірних прогнозів, можливістю застосування на етапах надання медичної допомоги.

Вперше обґрунтовано і запропоновано використання мелатоніну для оптимізації реакцій систем адаптації у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт, проведено порівняльну оцінку ефективності застосування цього препарату в комплексі лікувальних заходів із терапією α-токоферолом і базисним методом.

Показано, що при лікуванні мелатоніном знижується рівень МСМ і МДАпл, CD25+, збільшується концентрація пероксидази, Ig M і показник НСТ-т.

**Практичне значення отриманих результатів**. Доведена доцільність і необхідність визначення показників ендогенної інтоксикації й стану систем адаптації в комплексному обстеженні хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт, що зумовлено важливим впливом цих факторів на клінічну картину і прогноз конкретного захворювання.

На основі отриманих даних розроблено об'єктивні критерії та трьохрівневу спеціалізовану шкалу для оцінки тяжкості стану, прогнозу перебігу захворювання на етапах медичної допомоги у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт: на догоспітальному етапі виникнення критичного стану відповідає − (17 ± 4) баллам; на госпітальному − (37 ± 10) баллам; спеціалізованому − (56 ± 10) баллам.

Включення в комплекс динамічного обстеження пацієнтів з менінгітом і менінгоенцефалітом визначення рівня мелатоніну в крові (деклараційний патент 9852 / Шуляк В. І. − 11.04.2005) може служити об’єктивним критерієм ступеня тяжкості їх стану.

Розроблено ефективний спосіб корекції адаптаційних можливостей у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт із застосуванням мелатоніну (деклараційний патент 9858 / Шуляк В.І. − 11.04.2005).

Використання мелатоніну в комплексі терапевтичних заходів при менінгіті і менінгоенцефаліті суттєво підвищує їх ефективність в порівнянні з лікуванням α-токоферолом і базовим методом, сприяючи скороченню строків гарячкового періоду на 56,6 %, нормалізації лейкоформули крові − на 2,4 і 10,9 %, санації спинномозкової рідини − на 37,9 і 52,6 %, зникнення менінгеальних симптомів − на 15,2 і 31,6 %, зменшенню відсотка ускладнень − на 6,3 та 19,0 %, летальності − на 2,3 і 5,5 %. Застосування мелатоніну супроводжується зниженням рівня факторів ендотоксикозу в плазмі та еритроцитах (малонового діальдегіду), збільшенням активності компонентів антиоксидантної системи (каталази, пероксидази), поліпшенням показників антиінфекційного захисту − зниженням відносної кількості CD19+, відносної і абсолютної кількості CD25+, збільшенням показника НСТ-т, що сприяє видужанню пацієнтів.

**Особистий внесок здобувача.** Ідея роботи належить авторові. Автором самостійно виконані патентно-інформаційний пошук, визначені мета і завдання роботи, особисто проведене клінічне та інструментальне обстеження, набір і обробку матеріалу у хворих для лабораторного дослідження, призначення лікувальних заходів хворим. Автором запропонована і розроблена шкала оцінки стану недостатності адаптації та схема лікування хворих мелатоніном. Визначення ДК, ТК, МДА в сироватці крові проводилося разом з д.мед.н. Мірошниченко В.П., к.мед.н. Живицею Л.В., к.мед.н. Пономаренко Г.Ф., к.мед.н. Вараксіной Г.Ф. Дослідження продуктів ПОЛ, компонентів антиоксидантної системи, параметрів нейроендокринної системи виконано на кафедрі лабораторної діагностики і загальної патології Запорізької медичної академії післядипломної освіти (зав. кафедри доктор біол. н., професор Ф.В. Шикаєва). Дослідження показників неспецифічної резистентності та імунної системи виконано в імунологічній лабораторії дитячої лікарні № 1 м. Запоріжжя. Аналіз, систематизацію, математичну обробку результатів і побудову відповідних висновків автор провів самостійно. У дисертації не використалися теоретичні ідеї та практичні розробки співавторів опублікованих робіт.

**Впровадження результатів дослідження у практику.** Результати досліджень узагальнені в методичних рекомендаціях для лікарів “Этиология, патогенез, клиника и лечение менингитов и менингоэнцефалитов” (Центральна методична рада ЗМАПО, 1999), “Критичні стани в клініці інфекційних хвороб” (МОЗ України, 2003), “Сепсис. Определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия” (Центральна методична рада ЗМАПО, 2005) і впроваджені у практику у Волинській обласній інфекційній лікарні, інфекційному відділенні міської клінічної лікарні № 4 м. Києва, інфекційній міській клінічній лікарні № 21 м. Дніпропетровська, Запорізькій обласній інфекційній клінічній лікарні, Івано-Франківській обласній інфекційній лікарні, Кримській республіканській дитячій інфекційній лікарні, Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні, міській інфекційній лікарні м. Одеса, Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні, Сумській обласній інфекційній лікарні, Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні, Херсонській обласній інфекційній лікарні.

Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб Дніпропетровської державної медичної академії, Запорізького державного медичного університету, Запорізької медичної академії післядипломної освіти, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, медичного факультету Сумського державного університету, Одеського державного медичного університету, Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації представлені в доповідях на підсумкових науково-практичних конференціях ЗМАПО в 1993 − 2007 рр., на II Національному конгресі анестезіологів України з міжнародною участю (Харків,1996 р.), на V з'їзді інфекціоністів України “Актуальні питання клінічної інфектології” (Тернопіль, 1998 р.), VII з'їзді інфекціоністів України “Інфекційні хвороби − загальномедична проблема” (Миргород, 2006 р.), Міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів і викладачів “Актуальні питання експериментальної і клінічної медицини” (Суми, 2006 р.), Всеукраїнській науково- практичній конференції “Інтенсивна терапія в клініці інфекційних хвороб” (Запоріжжя, 2005 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції “TORCH-інфекції: діагностика, лікування і профілактика” (Тернопіль, 2007 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленумі Асоціації інфекціоністів України “Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб” (Тернопіль, 2005 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сепсис: проблеми діагностики, терапії і профілактики” (Харків, 2006 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Хвороби печінки в практиці клініциста” (Харків, 2007 р.), науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України “Хвороби печінки в практиці інфекціоніста” (Донецьк, 2007 р.), науково-практичній конференції “Актуальні питання клінічної медицини і післядипломної освіти” (Ялта, 2004 р.), засіданні наукового товариства і обласного семінару лікарів-інфекціоністів Запорізької області (Запоріжжя, 2005, 2007 рр.).

Дисертаційна робота апробована 16.10.2007 р. на спільному засіданні кафедр терапевтичного профілю Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, 22.02.2008 р. - на засіданні апробаційної ради попереднього розгляду дисертацій при ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”.

**Публікації.** По темі дисертації опубліковано 44 роботи, з яких: 24 − у наукових спеціалізованих журналах, що ввійшли до списку ВАК 15 − є тезами доповідей з'їздів і конференцій, 3 − методичні рекомендації. Отримано 2 деклараційних патенти на винаходи.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 296 сторінках, її основний текст складає 226 сторінок. Список використаних джерел літератури і доповнення займають 70 сторінок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалу й методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Дисертація ілюстрована 55 таблицями, 9 рисунками. Список використаних джерел літератури включає 739 наукових праць, з них кирилицею 442 , латиницею − 297.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Загальна характеристика хворих і основні методи досліджень.** Під спостереженням було 170 пацієнтів з менінгітом і менінгоенцефалітом різної етіології, що перебували на лікуванні у відділеннях обласної інфекційної клінічної лікарні м. Запоріжжя. Першу контрольну групу склали 36 хворих, оперованих під спинномозковою анестезією в травматологічному відділенні Запорізької міської клінічної лікарні екстреної і швидкої медичної допомоги, у яких були відсутні клінічні і лабораторні ознаки запального процесу мозкових оболонок і речовини мозку. У другу контрольну групу ввійшли 38 дорослих донорів відділення переливання крові обласної багатопрофільної клінічної лікарні м. Запоріжжя. Се­ред об­сте­же­них осіб 104 (61,18 %) чо­ло­ві­ки й 66 (38,82 %) жі­нок віком від 18 до 80 ро­ків. Із серозним менінгітом (СМ) було 47 (27,65 %) пацієнтів, із серозним менінгоенцефалітом (СМЕ) – 21 (12,35 %), з гнійним менінгітом (ГМ) – 67 (39,41 %), з гнійним менінгоенцефалітом (ГМЕ) – 35 (20,59 %). Перебіг захворювання середньої тяжкості спостерігався у 61 (35,88 %) хворого, тяжкий – у 96 (56,47 %), дуже тяжкий (критичний, в подальшому ці хворі померли) – у 13 (7,65 %).

Клінічна картина менінгіту характеризувалася поєднанням загальноінфекційних проявів з ознаками ураження нервової системи: загальмозковими, подразнення мозкових оболонок, порушення функції черепних нервів (ЧН). Крім загальних з менінгітом симптомів, у хворих на менінгоенцефаліт виявлялися екстензорні пірамідні симптоми, моно- і геміанестезії, моно- і геміпарези, анізокорія, гіперкінези, екстрапірамідний тремор, ністагм, порушення координації, розлади сечовипускання за центральним типом. Провідними ознаками були: гіпертермія – у 108 (63,53 %) хворих, висип різного характеру – у 34 (20,00 %), збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) – у 111 (65,29 %), підвищення артеріального тиску – у 65 (38,24 %), головний біль – у 57 (33,53 %), блювота – у 67 (39,41 %), порушення свідомості різного ступеня – у 86 (50,59 %), генералізовані судоми – у 6 (3,53 %), менінгеальний симптомокомплекс – у 161 (94,71 %), ознаки ураження черепних нервів (ЧН) – у 71 (41,76 %), симптоми пірамідної недостатності і осередкових уражень речовини головного мозку – у 59 (34,71 %), включаючи анізокорію – у 5 (2,94 %), геміпарез – у 13 (7,65 %) пацієнтів, гіперкінези – у 2 (1,18 %), пірамідний тремор – у 33 (19,41 %), ністагм – у 48 (28,24 %), порушення координації – у 29 (17,06 %), розлади сечовипускання за центральним типом – у 2 (1,18 %). У 101 (60,0 %) хворого на менінгіт і менінгоенцефаліт в ранній і пізній періоди хвороби виникли ускладнення. Серед них провідне місце займали набряк-набухання головного мозку (ННГМ) – у 71 (41,76 %) хворого, тромбогеморагічний синдром (ТГС) – у 50 (29,42 %), пневмонія і респіраторний дистрес-синдром (РДС) – у 46 (27,06 %), інфекційно-токсичний шок (ІТШ) – у 25 (14,71 %), гостра ниркова недостатність (ГНН) – у 22 (12,94 %) і гостра печінкова недостатність (ГПН) – у 26 (15,29 %). Синдром поліорганної недостатності (СПОН) ускладнив перебіг основного захворювання у 74 (43,53 %) хворих. Порушення двох систем (ТГС, ННГМ) виявлялися у 25 (14,71 %) хворих, трьох (ТГС, ННГМ, ІТШ) – у 19 (11,18 %), чотирьох (ТГС, ННГМ, ІТШ, ГНН) – у 13 (7,65 %), п'ятьох (ТГС, ННГМ, ІТШ, ГНН, ГПН) – у 10 (5,88 %), шести і більше (ТГС, ННГМ, ІТШ, ГНН, ГПН, РДС) – у 7 (4,12 %).

У 85 (50,00 %) пацієнтів була супутня патологія. Серед супутніх захворювань переважали гіпертонічна хвороба (ГБ) − у 24 (14,12 %) хворих. Найчастіше запальний процес у ЦНС спричинювали: менінгокок – у 21 (12,35 %) хворого, пневмокок – у 17 (10,00 %), герпесвіруси – у 17 (10,00 %), аденовіруси – у 15 (8,82 %), бактерійні (менінгокок + синьогнійна паличка, пневмокок + стафілокок та ін.) та вірусно-бактерійні асоціації (менінгокок + герпесвірус, пневмокок + аденовірус та ін.) – у 14 (20,00 %) і 12 (7,06 %) відповідно. Збудники частіше виділялися із крові – у 20 (11,76 %) пацієнтів і СМР – у 23 (13,53 %). Більша частина хворих – 98 (57,65 %) – надійшли в стаціонар на 3-ю добу і пізніше з моменту захворювання.

Для розробки інтегральної системи оцінки тяжкості стану пацієнтів і прогнозу перебігу хвороби методом рандомізації було відібрано 101 (60 %) хворого (померло 8 (7,92 %) пацієнтів, згідно з критерієм 28-денної летальності), що склали “базову” групу. Хворі, котрі залишилися – 69 (40 %), склали групу “для перевірки” і були використані для оцінки отриманої моделі (летальних результатів - 5 (7,25 %)). Загальна кількість вивчених параметрів – 114 при застосуванні дискримінантного аналізу для визначення зв'язку ознак і їх значимості була зменшена до 29. Для оцінки значимості розробленої прогностичної шкали визначали число істиннопозитивних прогнозів (ІП), тобто число хворих, в яких відповідно до значення даного параметра міг бути передбачений летальний результат і які дійсно вмерли; число помилковопозитивних прогнозів (ПП) (відповідно до значення даного параметра передбачається летальний результат, але хворий вижив); число помилковонегативних прогнозів (ПН) (відповідно до значення даного параметра передбачається видужання, але хворий помер); число істиннонегативних прогнозів (ІН) (хворий повинен був видужати і видужав). На підставі цих даних обчислювали за формулою такі характеристики прогностичної шкали, як специфічність, чутливість і відсоток вірних прогнозів:

С = ІН/(ІН + ПП)

де С – специфічність,

ІН – число істиннонегативних прогнозів,

ПП – число помилковопозитивних прогнозів;

Ч = ІП/(ІП + ПН)

де Ч – чутливість,

ІП – число істиннопозитивних прогнозів,

ПН – число помилковонегативних прогнозів;

ВВП = (ІП + ІН)×100/ЗЧП

де ВВП – відсоток вірних прогнозів,

ІП – число істиннопозитивних прогнозів,

ІН – число істиннонегативних прогнозів,

ЗЧП – загальне число прогнозів.

Специфічність, чутливість і відсоток вірних прогнозів використали як критерії для порівняння вперше розробленої нами шкали ступіні недостатності адаптації хворих на менінгіт (СНАМХ) з відомими аналоговими шкалами: APACHE II, APACHE III, SAPS, GMSPS, Niklasson.

З метою вивчення ефективності застосування мелатоніна хворі з тяжким перебігом ГМ методом рандомізації були поділені на 3 групи. Розбіжності груп пацієнтів за віком і статтю були несуттєвими. Критеріями відбору хворих були також параметри ендогенної інтоксикації, вміст антиоксидантів, рівень показників неспецифічної резистентності та імунної системи у крові. Першу групу склали 25 осіб, яким до базисного лікування додатково був включений мелатонін у дозі 5 мг 1 раз на добу усередину в таблетках на протязі 20 днів; другу групу склали 16 хворих, яким поряд з базисною терапією застосовували розчин α-токоферола ацетату у дозі 1 раз 300 мг на добу внутрішньом’язово 10 днів, потім ще 10 днів в капсулах усередину у тій же дозі; 21 пацієнту (третя група) було призначено тільки базисну терапію, що включала антибактерійні препарати (у випадку менінгіту і менінгоенцефаліту вірусної етіології застосовували противірусні засоби – ацикловір, лаферон), глюкокортикоїди, антикоагулянти, нейропротектори, дезінтоксикаційні методи..

Для оцінки ефективності терапії використовували такі критерії: строки нормалізації температури тіла, нормалізації лейкоформули крові і складу СМР, зникнення менінгеальних ознак, кількість ускладнень наприкінці захворювання, летальність, показники ендогенної інтоксикації, параметри антиоксидантної та антиінфекційної систем захисту.

Всім хворим при надходженні проводили клінічну оцінку загального стану і визначали основний патологічний синдром, що безпосередньо загрожує життю. Інструментальні методи дослідження включали спинномозкову пункцію, вимірювання артеріального і центрального венозного тиску, частоти серцевих скорочень і частоти дихання загальноприйнятими методами. При необхідності проводили рентгенологічне і електрокардіографічне дослідження. Бактеріологічні дослідження включали бактеріоскопію мазків СМР, крові та носоглоткового слизу, виділення чистої культури збудника із крові, СМР, слизу з носоглотки шляхом посіву досліджуваного матеріалу на живильні середовища відповідно до рекомендацій МОЗ України. Для експрес-діагностики використали метод латекс-аглютинації за допомогою стандартних тест систем “Slidex meningite” із специфічними антисироватками до антигенів N. meningitidis, H. influenzae, S. pneumonia фірми “BioMerieux” (Франція). Вірусологічні дослідження здійснювали відповідно до рекомендацій МОЗ України . Для виявлення генетичного матеріалу вірусу простого герпесу 1-го, 2-го типів, цитомегаловірусу і вірусу Епштейна-Барр проводили дослідження крові і СМР методом полімеразної ланцюгової реакції тест системами “Ампли-Сенс ” (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Росія).

З метою визначення рівня ендогенної інтоксикації досліджували вміст МСМ і продуктів ПОЛ у сироватці крові і СМР методом Н.И. Габриэляна і співавт. (1984) у модифікації С.С. Киреева і співавт. (1990). Вміст первинних (ДК і ТК), вторинних (МДА) і кінцевих (ШЛ) продуктів ПОЛ в еритроцитах, плазмі крові і СМР визначали методами В.Б. Гаврилова і співавт. (1983), Ф.З. Меерсона і співавт. (1979), С.Н. Суплотова і співавт. (1986).

Для оцінки стану АОС організму вивчали вміст каталази, пероксидази, церулоплазміну, тіолових груп, перекисної резистентності еритроцитів, антиоксидантних вітамінів А, Е і С у СМР, еритроцитах і плазмі крові. Визначення пероксидази проводилося за методом Н.К. Попова і співавт. (1971); каталази − за методом М.А. Королюк і співавт. (1988); вмісту тіолових груп у сироватці й цільній крові − способом В. Ф. Фоломеева (1981); церулоплазміну − уніфікованим методом Ревика в модифікації С.В. Бестужева і співавт. (1976); вітамінів А і Е - методом J.N. Thompson і співавт. у модифікації Р.Ч. Черняускене (1982) і Н.В. Блажеевич (1987) для сироватки, Н.Я. Конь і співавт. (1987) для еритроцитів; аскорбінової кислоти в сироватці крові − за Фармером і Эйбт у модифікації Т.И. Лариной і співавт. (1987); перекисну резистентність еритроцитів − за методом F. Jager (1968) у модифікації О.Н. Воскpесенского і співавт. (1982).

Вміст компонентів енергозабезпечення організму досліджували уніфікованими методами: загального білка в крові − по біуретовій реакції, загального білка в СМР − у реакції із сульфосаліциловою кислотою, глюкози в крові й СМР − глюкозооксидазним методом за допомогою стандартних наборів “Глюкоза-Ф” НПО «Філісит-Діагностика» (Україна), загальних ліпідів у крові й СМР − за реакцією із сульфофосфованіліновим реактивом стандартними наборами LACHEMA (Чехія).

Для характеристики стану НЕСЗ і системи імунітету у пацієнтів вивчали імунологічні тести першого і другого рівнів, що рекомендують А.В. Караулов і співавт. (2002). Імунологічне обстеження хворих проводили з використанням стандартних наборів діагностикумів виробництва Вітебського медичного університету, БААКИ (Бєларусь). Показники клітинної ланки імунної системи вивчали за допомогою стабільних діагностикумів на основі моноклональних антитіл до диференцювальних і активаційних маркерів лімфоцитів модифікованим методом Д.К. Новикова і співавт. (2000). Для визначення імуноглобулінів класів A, M, G використали метод простої радіальної імунодифузії за G. Mancini і співавт. (1964) у модифікації J.L. Fahey і співавт. (1965). ПА і а-ДНК визначали в реакції пасивної гемаглютинації за Е.Ф. Чернушенко (1980). НЕСЗ оцінювали за вмістом комплементу, функціональним станом фагоцитозу, здатністю лейкоцитів до вироблення інтерлейкінів у РМЛ. Визначення загальної активності комплементу здійснювали методом гемолізу в агарозі за Г.М. Фримелем (1987). Метод вивчення фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів периферичної крові, заснований на здатності фагоцитуючих клітин зв'язувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру (стафілокок штаму 9198) за В.В. Меншиковим (1987). Розраховували наступні показники фагоцитозу: 1) ФІ − відсоток клітин, що вступили у фагоцитоз, 2) ФЧ − середнє число бактерій, що перебувають внутрішньоклітинно, 3) ІЗФ − відношення кількості перетравлених мікробів до загального числа поглинених мікробів, виражене у відсотках. Метаболічну активність фагоцитів, пов'язану з утворенням активних форм кисню визначали непрямим шляхом у НСТ-тесті за Е.В. Гембицким (1987). РМЛ оцінювали зміною швидкості пересування сенсибілізованих до фітогемаглютиніну лімфоцитів в агарі за J.E. Clausen (1975).

Для характеристики стану нейрогуморальної регуляції у пацієнтів на менінгіт вивчали вміст альдостерону, кортизолу, тиреотропного гормону, загального тироксину і трийодтироніну, інсуліну, мелатоніну і серотоніну. Вміст альдостерону, інсуліну, кортизолу, тиреотропного гормону, загальних тироксину і трийодтироніну у сироватці крові визначали за допомогою стандартних наборів реактивів і гамма-лічильника “RACK-GAMMA” LKB (Швеція) радіоімунним методом згідно з G. Rosselin і співав. (1986). Рівень альдостерону в сироватці крові досліджували за допомогою стандартного набору реактивів „RIA ALDOSTERONE” виробництва IMMUNOTECH (Чехія). Визначення кортизолу здійснювали аналогічно за допомогою стандартного набору реактивів „РИА-КОРТИЗОЛ-СТ” виробництва ХОПИБХ (Бєларусь). Міткою служив 125I-кортизол. Концентрацію інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою стандартних наборів реактивів “РИО - ИНС - ПГ -I 125” виробництва ХОПИБХ (Бєларусь). Для мітки використано 125I-інсулін. Вміст загального тироксину і загального трийодтироніну у сироватці крові здійснювали за допомогою стандартних наборів реактивів „Total Thyroxine (TT4) RIA” і “TOTAL TRIIODTHYRONINE (TT3) RIA” виробництва IMMUNOTECH (Чехія). Для мітки застосовували 125I-тироксин і 125I-трийодтиронін. Для визначення тиреотропного гормону використали стандартний набір „TSH IRMA KIT» виробництва IMMUNOTECH (Чехія). Серотонін у крові й СМР визначали методом H. Weissbach і співав. (1961), мелатонін у сироватці крові і лікворі − методом E. Cole і співав. (1973) у модифікації Е.Т. Дадамбаева (1986).

Отримані дані аналізували непараметричними статистичними методами на пе­р­со­на­ль­но­му ком­п'ю­те­рі за допомогою пакету програм Statistica 6,0. Визначали наступні показники: медіану (М), нижній (LQ) і верхній (UQ) квартилі (-a; +b), критерій вірогідності розходжень Mann-Whitney (U), коефіцієнт кореляції Spearman (r), рівень значущості (P). Для оцінки значущості досліджуваних параметрів функціонального стану систем організму хворого використано дискримінантний аналіз із визначенням коефіцієнта Wilks (λ).

**Фактори ендогенної інтоксикації у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.**

У хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт зареєстровані зміни вмісту факторів ендогенної інтоксикації в крові і СМР. Серед пацієнтів з різними формами запального процесу ЦНС найбільший вміст МСМпл 1-го типу був у хворих на СМЕ − 0,39 (-0,09; +0,05) ум. од. (Р<0,001). Найбільш високий рівень МСМпл 2-го типу відзначений у пацієнтів на ГМЕ − 0,26 (-0,08; +0,04) ум. од. (Р<0,001). Максимальні рівні вторинних продуктів ПОЛ - МДАпл., МДАер і кінцевих продуктів − ШЛпл., ШЛсмр спостерігалися у хворих на ГМЕ (Р<0,01). Менінгоенцефаліт, спричинений збудниками бактерійної природи (стафілокок, стрептокок, гемофільна і синьогнійна палички) відрізнявся найбільше високими показниками МСМпл 1-го та 2-го типу, МДАпл., МДАер, ШЛпл., МСМсмр 2-го типу і ШЛсмр (Р<0,05−0,01). Максимальні значення МДАер відзначалися у хворих зі збудниками переважно із внутрішньоклітинною локалізацією: аденовірусами − 92,16 (-10,00; +8,00) мМ/л, вірусно-бактерійними асоціаціями 90,78(-13,98; +11,62) мМ/л і герпесвірусами − 89,60 (-10,24; +12,80) мМ/л (Р≤0,05). Поряд зі специфічним впливом збудників менінгоенцефаліту на розвиток ендогенної інтоксикації в цьому феномені виявилися і неспецифічні зміни, такі як збільшення вмісту МСМпл. 1-го і 2-го типу, МСМсмр , МДАпл, ШЛпл, ШЛсмр і зниження ДКпл, ДКсмр, ТКпл, ТКсмр при зростанні тяжкості перебігу захворювання і появі СПОН. Відбувалися і якісні зміни в картині ендогенної інтоксикації - при зростанні тяжкості стану хворих збільшувався вміст МДАер. Найвищі показники МСМпл 1-го і 2-го типу відзначалися у пацієнтів із числом ускладнень 6 і більше, відрізняючись від показників хворих без ускладнень на 34,88 і 53,85 %, осіб контрольної групи − на 39,53 і 46,15 % відповідно. Найбільші відхилення показників МСМпл 1-го та 2-го типу, МСМсмр 2-го типу, ШЛпл. і ШЛсмр зареєстровано у померлих (Р<0,05−0,01).

При зіставленні показників вмісту продуктів ендогенної інтоксикації в крові і клінічної картини захворювання був виявлений прямий зв'язок ЧСС і рівня МСМпл 2-го типу (r=0,33). Тісний зв'язок рівня показників ентоксикозу (МСМпл 1-го і 2-го типу) виявлявся з виникненням ускладнень захворювання таких, як ІТШ, ТГС, токсичний гепатит і НГМ. При зіставленні показників ендогенної інтоксикації в крові і СМР виявлено прямий зв'язок середнього ступеня між вмістом ТК (r=0,38), ШЛ (r=0,55) і МСМ 2-го типу (r=0,34). При вивченні зв'язків вмісту факторів ендотоксикозу в СМР із неврологічними симптомами захворювання виявлено прямий зв'язок середнього ступеня між порушенням свідомості та наявністю судомного синдрому з рівнем ШЛсмр (r=0,30, r=0,32 відповідно). Дані про кореляцію вмісту факторів ендотоксикозу, клінічних симптомів захворювання і виду ускладнень представлені на рис. 1 і 2.

Рис.1. Кореляція показників факторів Рис. 2. Кореляція показників факторів

ендотоксикозу в крові і виду ускладнень ендотоксикозу в СМР і клінічних

у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт. симтомів у хворих на менінгіт і

менінгоенцефаліт.

**Показники антиоксидантної системи у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.**

У хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт рівень ферментних антиоксидантів був підвищений, а тіолових груп, жиророзчинних і водорозчинних антиоксидантних вітамінів − знижений. Серед пацієнтів з різними формами запального процесу ЦНС вміст каталази в плазмі крові − 33,08 (-15,79; +11,13) мкат/л і СМР − 8,70(-0,72; +3,27) мкат/л, церулоплазміну − 18,30(-2,68; +7,90) × 10-2 г/л найбільшою мірою був збільшений у хворих на ГМЕ (Р≤0,05). Найнижчи показники вмісту віт. Аер − 0,75(-0,00;+ 1,09) мМ/л і віт. Еер − 1,53(-0,00; +0,51) мМ/л відзначалися у хворих з СМЕ (Р<0,05−0,01). Концентрація тіолових груп плазми мала тенденцію до зниження − 1,20 (-0,14; +0,20) мМ/л і була мінімальною у хворих на ГМ (Р>0,05). Підвищення рівня аскорбінової кислоти в плазмі крові до 37,48 (-17,49; +4,76) мм/л − відзначалося у хворих на ГМЕ (Р≤0,05).

Серед менінгітів і менінгоенцефалітоів різної етіології найбільші значення каталази і церулоплазміну у плазмі відзначалися у пацієнтів на менінгіт і менінгоенцефаліт, спричинений аденовірусною і герпесвірусною інфекцією, бактерійними асоціаціями, що відповідно на 41,08, 40,14 і 45,76 % було вище показників визначеної норми (Р<0,05−0,01). У осіб з вірусно-бактерійними асоціаціями виявлено найвищу активність каталази в СМР і найнижчі значення віт. Апл і віт. Еер (Р≤0,05).

При наростанні тяжкості перебігу і виникненні ускладнень захворювання концентрація каталази і церулоплазміну в крові збільшувалася на 41,08 і 31,95 % відповідно, а вміст пероксидази, тіолових груп, віт. Аер і віт. Еер знижувався, досягаючи мінімальних значень у померлих (Р<0,05−0,01).

При вивченні зв'язків компонентів АОС із клінічною картиною захворювання встановлене наступне. Пряма кореляція виявлена між вмістом віт. Спл і наявністю ністагму та гіперкінезів (r=0,32 і r= 0,32 відповідно). Відзначено зв'язок між вмістом антиоксидантів і розвитком ускладнень: між вмістом каталази СМРі розвитком НГМ (r=0,30). На рис. 3 представлена кореляція показників вмісту антиоксидантів у крові і СМР хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт і клінічними проявами захворювання.

При середньотяжкому перебігу менінгіту і менінгоенцефаліту (стан компенсації) виявлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом первинних і вторинних продуктів ПОЛ і вмістом антиоксидантів: ТКсмр і віт. Аер (r=0,79); МДАпл і віт. Апл (r=0,54), МДАпл і віт. Еер (r=0,73), МДАпл і віт. Спл (r=0,79).

При тяжкому перебігу захворювання (стан субкомпенсації) сила зв'язку між рівнем вторинних продуктів ПОЛ і антиоксидантів слабшала: встановлено зв'язок між вмістом МДАпл і рівнем церулоплазміну (r=0,27), віт. Апл (r=0,36), віт. Епл (r=0,28). Відзначено появу відповіді антиоксидантної системи на дію МСМ: виявлено кореляцію МСМпл 2-го типу і тіоловими групами плазми крові (r=0,27), МСМсмр 2-го типу і віт. Аер (r=0,48) і МСМпл 2-го типу і церулоплазміну (r=-0,28).

Розвиток критичного стану у пацієнтів на менінгіт і менінгоенцефаліт (стан декомпенсації) супроводжувався зникненням більшості зв'язків - виявлялася лише кореляція між вмістом МДАпл, віт. Апл (r=0,64) і віт. Епл (r=0,69).

Рис. 3. Кореляція показників антиоксидантів в крові і СМР у хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт і клінічними проявами захворювання.

**Показники антиінфекційного захисту у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.**

Серед хворих з різними формами запального процесу ЦНС найбільші значення ФІ − 78,00(-15,00; +5,00) %, Нст-т − 35,00(-6,00; +4,00) % і РМЛ − 113,00(-47,00; +22,00) % виявлені у пацієнтів з ГМЕ (Р<0,05−0,001). У всіх хворих, незалежно від форми захворювання, був збільшений на 21,43 % показник ФЧ, порівняно з визначеною нормою. ІЗФ був вірогідно підвищений у осіб із гнійними процесами оболонок і речовини головного мозку, перевищуючи параметри здорових людей на 11,54 %. Мінімальний рівень комплементу виявлено у пацієнтів з СМЕ − 6,20(-0,20; +1,40) м·10-3 (Р≤0,05).

Серед менінгітів, спричинених різними збудниками максимальне збільшення ФІ – 80,00 (0,00; +10,00) % відзначене у хворих із пневмококовою етіологією захворювання (Р≤0,05), що на 28,75 % було вище показників визначеної норми. Найнижчи значення РМЛ – 66,00 (-5,50; + 5,50) % виявлені у пацієнтів на менінгіт, викликаний бактерійними асоціаціями, що на 30,53 % було нижче параметрів здорових людей і на 40,79 % нижче значень хворих з менінгітами іншої етіології (стафілокок, стрептокок, гемофільна і синьогнійна палички). Активність фагоцитозу збільшувалася, а активність комплементу знижувалася при тяжкому перебігу захворювання. Розвиток критичної ситуації супроводжувався тенденцією до зниження РМЛ − 66,00 (-2,00; + 31,00) % (Р>0,05).

У хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт спостерігалося зниження відносного і абсолютного вмісту лімфоцитів. Рівень лейкоцитів у крові був підвищеним у пацієнтів із гнійною формою запального процесу оболонок і речовини головного мозку. Серед різних форм запального процесу ЦНС найбільший вміст лейкоцитів був в осіб з ГМЕ − 11,80(-0,60; +5,50) 109/л (Р<0,05). У всіх хворих був знижений відносний і абсолютний вміст лімфоцитів (ЛФ). Мінімальний відносний − 12,00 (-3,00; 9,00) % і абсолютний рівень лімфоцитів у крові − 1,31(-0,31; +0,78) 109/л виявлені у пацієнтів з ГМ (Р<0,05−0,01). Відносний і абсолютний рівень СD3+, СD4+, СD8+, СD19+, СD16+ і СD25+ був знижений найбільшою мірою в осіб з ГМЕ (Р<0,05−0,001). Відносний вміст СD19+ і СD16+ був підвищений у всіх пацієнтів, найбільше у хворих на ГМ (Р<0,05). Відносний вміст СD25+ найбільшою мірою був знижений в осіб з СМ (Р≤0,05).

Вміст лейкоцитів у крові був підвищений найбільше у хворих із асоційованою бактерійною і вірусно-бактерійною етіологією захворювання, що відповідно на 56,36 і 54,02 % перевищувало цей показник в осіб контрольної групи. Серед менінгітів з різною етіологією мінімальні значення відносного (на 80,00 %) і абсолютного вмісту лімфоцитів (на 47,89 %), CD3+ (на 30,00 %), CD4+ (на 58,27 %), CD25+ (на 35,71 %), CD19+ (на 67,53 %), CD16+ (на 45,00 %) нижче параметрів норми спостерігалися у пацієнтів з асоційованою бактерійною етіологією захворювання. Відносний вміст CD19+ − 31,50 (-4,50; + 0,50) % і CD16+ − 26,00 (-2,00; + 2,00) % був підвищеним при менінгококових менінгітах і менінгоенцефалітах (Р<0,05−0,001).

Кількість лейкоцитів наростала з обтяженням перебігу процесу. Найвищий високий рівень лейкоцитів крові відзначений у хворих із критичним перебігом захворювання, що на 48,50 % був вище параметрів здорових людей. Відносний і абсолютний вміст лімфоцитів, зі збільшенням тяжкості перебігу процесу знижувалися. Мінімальні значення СD3+, СD4+, СD8+ і CD25+ виявлені у померлих (Р<0,05−0,01). Відносний вміст лімфоцитів і абсолютний вміст СD8+, CD25+ при неускладненому перебігу захворювання знижувалися менше, ніж при ускладненому, а відносний вміст СD16+ , абсолютна кількість лімфоцитів і абсолютний рівень СD4+ при відсутності ускладнень були вище параметрів здорових людей (Р<0,05−0,01).

Збільшення концентрації IgМ − 2,70 (-1,32; +0,30) г/л, IgА − 2,34 (-0,76; +0,74) г/л, титру ПА − 0,13 (-0,00; +0,38) ум.од. і титру а-ДНК − 0,003 (-0,000; +0,012) ум. од. виявлено у крові хворих на СМ, що достовірно перевищувало рівень норми (Р≤0,05). Концентрація IgG була мінімальною в осіб з СМЕ − 8,56 (-0,03; +2,80) г/л (Р≤0,05).

Найнижчий серед менінгітів різної етіології вміст ІgM спостерігався у пацієнтів, захворювання яких викликано бактерійними асоціаціями збудників, що на 55,12 % було нижче показників здорових людей. Концентрація IgА була мінімальною у хворих з герпесвірусною етіологією менінгоенцефаліта − на 17,82 % нижче параметрів осіб контрольної групи. У пацієнтів з менінгоенцефалітом, викликаним іншими збудниками бактерійної природи (стафілококом, стрептококом, синьогнійною паличкою та ін.) і аденовірусами, спостерігався найнижчий рівень IgG (на 17,23 % нижче визначеної норми). Збільшення титру ПА виявлене при менінгоенцефалітах, спричинених пневмококом і вірусно-бактеріальними асоціаціями, що було на 76,00 % більше значень параметрів осіб контрольної групи.

При зіставленні імунологічних показників із клінічними проявами захворювання виявлені кореляційні зв'язки середнього ступеня. Виникнення судом, пірамідна недостатність і прояви геміпарезу корелювали з вмістом СD3+ і СD25+, а наявність менінгеальних знаків, тремор і ураження ЧН − з кількістю лейкоцитів, ІЗФ, IgА і РМЛ відповідно.

При зіставленні змін імунологічних показників з характером ускладнень було встановлено, що найбільше вони супроводжували розвиток токсичного гепатиту і РДС. З появою токсичного гепатиту корелювали відносна і абсолютна кількість лімфоцитів, абсолютний вміст СD16+, ФЧ, ФІ, з РДС − відносна кількість лімфоцитів, відносний вміст СD4+, відносний вміст СD8+. З виникненням НГМ корелювали вміст комплементу і рівень IgG, з ГНН − ФІ і IgА.

Кореляція показників системи антиінфекційного захисту, клінічних симптомів і виду ускладнень у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт представлена на рис. 4 і 5.

При середньотяжкому перебігу хвороби (стан компенсації) рівень МДАер корелював з відносним вмістом CD4+ (r=0,52) і CD25+ (r=0,70); концентрація ШЛпл − з абсолютною кількістю CD4+ (r=-0,57), CD8+ (r=-0,60) і CD16+ (r=-0,59); вміст ШЛсмж − з відносною кількістю CD3+ (r=-0,60) і з абсолютною − CD16+ (r=-0,54). Виявлено зворотню кореляцію вмісту МДАпл із ФІ (r=-0,68), ФЧ (r=-0,70) та ІЗФ (r=-0,71) і прямий зв'язок вмісту МСМпл 1-го типу з ФІ (r=0,78) із НСТ-т (r=0,65), концентрації МСМпл 2-го типу з ФІ (r=0,78), рівня МСМсмж 1-го типу с РМЛ (r=0,75).

При тяжкому перебігу захворювання (стан субкомпенсації) відзначалася поява кореляційного зв'язку МСМпл 2-го типу з відносним вмістом CD19+ (r=0,48). У тяжко хворих проявлялася залежність вмісту МДАпл  від рівня IgМ (r=0,35), концентрації ДКпл від титру а-ДНК (r=0,74), МСМпл 1-го типу від IgМ (r=0,38), МСМсмж 2-го типу від IgG (r=0,45), МСМсмж 1типу від РМЛ (r=-0,60). Кореляційних залежностей між вмістом факторів ендотоксикозу і показниками функції системи фагоцитозу у тяжкохворих не виявлено.

У померлих (стан декомпенсації) відзначалося зникнення зв'язків між вмістом продуктів ПОЛ і показниками протиінфекційного захисту. При цьому виявлена пряма кореляція високого ступеня між рівнем МСМпл 1-го і 2-го типу і абсолютним вмістом лімфоцитів (r=0,90, r=0,97), CD4+ (r=0,97, r=0,92), CD19+ (r=0,90, r=0,97) і CD25+ (r=0,90, r=0,97).

Рис. 4. Кореляція показників Рис. 5. Кореляція показників

системи антиінфекційного захисту системи антиінфекційного захисту і

і клінічних симтомів менінгіту виду ускладнень у хворих на

і менінгоенцефаліту. менінгіт і менінгоенцефаліт.

При вивченні взаємозв'язку факторів антиінфекційного захисту і компонентів АОС при перебігу захворювання середньої тяжкості виявлений пряма кореляція високого ступеня між рівнем антиоксидантних ферментів і кількістю лімфоцитів: КТпл і відносною кількістю CD8+ (r=0,90), CD19+ (r=0,85), абсолютною кількістю CD16+ (r=0,83). Виявлено прямий зв'язок між рівнем тіолових груп і абсолютним вмістом CD8+ (r=0,79), НСТ-т і CD25+ (r=0,88), зв'язок зворотного порядку між вмістом церулоплазміну і відносною кількістю CD3+ (r=-0,82), зворотна залежність високого ступеня між рівнем віт. Епл і ФІ, віт. Аер і IgM, віт. Апл і IgG − від -0,77 до -0,87.

Інший характер зв'язків виявлявся при тяжкому перебігу захворювання. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем віт. Аер і абсолютним вмістом CD3+, CD19+, CD16+ − від 0,44 до 0,63; концентрацією віт. Еер і абсолютною кількістю лімфоцитів, CD3+, CD4+, CD19+, CD16+, CD25+ − від 0,44 до 0,63. Відзначено зворотного роду зв'язок між концентрацією віт. Аер і значеннями НСТ-т (r=-0,48), РМЛ (r=-0,65), віт. Еер і IgА (r=-0,44).

У хворих у критичному стані кореляційні зв'язки показників АОС та імунної системи не виявлені.

**Компоненти пластичних функцій та енергозабезпечення у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.**

Як показали наші дослідження, зміни вмісту компонентів енергозабезпечення у пацієнтів з менінгітом і менінгоенцефалітом носили як специфічний, так і неспецифічний характер. У всіх хворих рівень білка в СМР був підвищений. Серед форм запального процесу ЦНС різного характеру найбільше цей показник був збільшений в осіб з ГМЕ − 0,63(-0,37; +0,69) г/л (Р<0,01). Мінімальна концентрація білка в плазмі крові виявлена у хворих на ГМ − 66,00(-4,70; +6,70) г/л і ГМЕ − 66,00(-8,00; +5,60) г/л (Р<0,05). Рівень глюкози в плазмі крові і СМР у пацієнтів із ГМЕ − 7,60(-1,50; +4,10) г/л, 3,05(-0,50; +1,05) г/л був підвищений у порівнянні з параметрами норми (Р<0,05−0,001).У хворих на СМЕ вміст загальних ліпідів у плазмі крові − 2,88(-0,48; +0,64) г/л найбільшою мірою був знижений, а в СМР − 1,30(-0,80; +2,06) г/л − підвищений (Р<0,05−0,01).

Найменший вміст білка плазми серед менінгітів різної етіології спостерігався у хворих із пневмококовою природою захворювання, що було на 13,47 % менше показника осіб контрольної групи. Найбільшу концентрацію білка в СМР відзначено у пацієнтів з менінгококовою етіологією менінгітів і менінгоенцефалітів (Р<0,01). Вміст глюкози плазми і ліпідів СМР був підвищений найбільше у хворих з герпетичним менінгоенцефалітом, що перевищувало визначену норму відповідно на 50,00 і 73,08 %.

Зі зростанням тяжкості стану пацієнтів відбувалося прогресивне зниження вмісту білку плазми і збільшення білка в СМР. Мінімальні показники білка і ліпідів плазми. − на 13,19 і 27,82 % нижче норми, а також максимальний рівень білку в СМР- на 86,00 % вище показників осіб контрольної групи, відзначено у хворих із критичним станом. Найбільшу концентрацію глюкози плазми і СМР виявлено у пацієнтів з багатокомпонентним СПОН і летальним результатом захворювання (Р<0,05−0,001). Концентрація ліпідів СМР наростала при тяжкому стані хворих, що було на 65,00 % більше параметрів здорових людей.

При вивченні зв'язку показників енергетичного забезпечення із клінічними проявами захворювання виявлена зворотна кореляція середньої ступені між гіпертермією і концентрацією ліпідів СМР і пряма − між ЧСС і вмістом глюкози та ліпідів СМР. Наявність неврологічних симптомів також корелювала з рівнем компонентів енергозабезпечення: наявність пірамідних симптомів і анізокорія корелювали у зворотному порядку з вмістом ліпідів у СМР. Вивчення зв'язків субстратів енергозабезпечення з видом ускладнень показало, що розвиток НГМ і РДС прямо корелював з концентрацією глюкози в крові.

Кореляція показників компонентів енергозабезпечення і клінічних симптомів менінгіту і менінгоенцефаліту представлена на рис. 6.

У осіб з перебігом хвороби середньої тяжкості (стан компенсації) виявлена пряма залежність вмісту МСМ, первинних, вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ з рівнем білка і ліпідів: МСМсмр 2-го типу і білка СМР (r=0,28); ДКпл, МДАпл і ліпідів плазми (r=0,43, r=0,42); ШЛсмр і ліпідів СМР (r=0,96).

У тяжкохворих (стан субкомпенсації) виявлялася зворотна кореляція вмісту ДКпл і глюкози плазми (r=-0,21), ТКпл і ліпідів плазми (r=-0,29), МДАер і глюкози крові (r=-0,22), ДКсмр і ліпідів крові (r=-0,53), ДКсмр і глюкози СМР (r=-0,60), ДКсмр і ліпідів СМР (r=-0,55), ШЛпл і глюкози СМР (r=-0,24).

У пацієнтів з критичним станом захворювання з'являлися і підсилювалися зв'язки концентрації МСМ із рівнем субстратів енергозабезпечення: МСМпл 2-го типу і глюкози плазми (r=0,61), МСМпл 2-го типу і глюкози СМР (r=0,89), МСМсмр 1-го типу і білка плазми (r=0,61).

Рис. 6. Кореляція показників компонентів енергозабезпечення і клінічних

симптомів менінгіту і менінгоенцефаліту.

При зіставленні показників АОС і метаболічних процесів встановлено, що при середній тяжкості перебігу захворювання зв'язки носили різноспрямований характер: пряма залежність виявлена між вмістом каталази плазми і ліпідів плазми (r=0,43) та глюкози СМР (r=0,74); зворотний зв'язок − між церулоплазміном і білком плазми (r=-0,46), пероксидазою еритроцитів і ліпідами плазми (r=-0,75).

У тяжкохворих відзначалася поява кореляції вмісту білка плазми і пероксидази еритроцитів (r=0,32), глюкози плазми і тіолових груп крові (r=0,31), ліпідів СМР і віт. С (r=0,61).

У пацієнтів з критичним станом сила зв'язку енергетичних процесів і функції АОС зростала, оскільки виявлялася пряма залежність вмісту ліпідів плазми і церулоплазміну (r=0,73), білка СМР і віт. Еер (r=0,74), глюкози СМР і віт. Епл (r=0,79).

При вивченні кореляційного зв'язку показників енергозабезпечення та імунної системи встановлено, що при середній тяжкості перебігу захворювання в прямої залежності перебували вміст білка плазми і відносна кількість CD4+ (r=0,55), у зворотній – глюкози плазми і абсолютна кількість CD4+ (r=-0,57) та а-ДНК (r=-0,92). Виявлялася пряма кореляція між вмістом ліпідів СМР і абсолютною кількістю CD25+ (r=0,90); білку СМР і абсолютним вмістом CD3+ (r=0,79), CD8+ (r=0,79), CD19+ (r=0,57) і CD16+ (r=0,82).

При тяжкому перебігу захворювання характер зв'язків змінювався. З'являвся прямий зв'язок між рівнем білка плазми і зворотній – ліпідів плазми з вмістом а-ДНК (r=0,68, r=-0,92 відповідно). Місцеве (у СМР) збільшення продуктів енергозабезпечення виявляло зміну взаємозв'язку з імунною системою на зворотний: виявлялася зворотна кореляція вмісту білка СМР і відносної кількості лімфоцитів крові (r=-0,35) і IgМ (r=-0,40); глюкози СМР і лейкоцитів крові (r=-0,40), абсолютної кількості CD16+ (r=-0,37), відносного числа CD25+ (r=-0,36).

У хворих з летальним результатом виявлялася високого ступеня залежність стану імунної системи і енергозабезпечення: зворотна кореляція проявлялася між вмістом білку плазми і абсолютним числом лімфоцитів крові (r=-0,90), CD19+ (r=-0,90) і CD25+ (r=-0,90); білка СМР і відносним вмістом CD19+ (r=-0,97); ГЛсмр і IgА (r=-0,97) і IgG (r=-0,90).

**Параметри нейроендокринної регуляції у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.**

Стан нейроендокринної регуляції у пацієнтів на менінгіт та менінгоенцефаліт оцінювався по показниках епіталамо-гіпофізарної, гіпоталамо-панкреатичної, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної, ренін-ангіотензин-альдостеронової, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем. Як показали наші дослідження, нейроендокринній регуляції в осіб з менінгітом і менінгоенцефалітом були властиві специфічні і неспецифічні зміни. Вміст серотоніну в плазмі крові − 0,30(-0,06; +0,18) мМ/л і мелатоніну − 0,30(-0,10; +0,18) нМ/л був знижений у пацієнтів з СМ, а у хворих на СМЕ – підвищений (Р<0,05−0,01). Серед різних форм запального процесу ЦНС найнижча концентрація інсуліну у плазмі крові була в осіб із ГМЕ (Р<0,01). Вміст загального тироксину у плазмі крові був мінімальним у пацієнтів з СМЕ, а у хворих на ГМ – максимально підвищеним, достовірно відрізняючись від показників норми (Р≤0,05). Рівень тиреотропного гормону гіпофіза був мінімальним у пацієнтів з ГМ (Р≤0,05). Концентрація альдостерону у плазмі крові найбільшою мірою була знижена у хворих на СМЕ , а максимально підвищена у осіб із ГМЕ (Р<0,05). Максимальні значення трийодтироніну відзначалися у хворих на СМ, а кортизолу – у пацієнтів з СМЕ, перевищуючи ці показники визначеної норми на 85,56 % і 75,76 % (Р<0,01). У осіб з ГМ відзначене максимальне збільшення серотоніну у СМР, а у хворих на СМ – мелатоніну (Р≤0,05).

Серед менінгітів і менінгоенцефалітів з різною етіологією вміст серотоніну в плазмі і альдостерону був найбільшою мірою знижений, а вміст трийодтироніну – максимально підвищений у хворих на менінгоенцефаліти, викликані вірусно-бактеріальними асоціаціями, що відрізнялося від показників здорових людей відповідно на 34,88 і 61,93 %. Рівень мелатоніну в плазмі був мінімальним у пацієнтів з аденовірусною інфекцією, що було нижче концентрації в осіб контрольної групи на 56,92 %. У хворих з пневмококовою інфекцією відзначалася найнижча концентрація інсуліну (на 94,18 % нижче параметрів контролю) та тиреотропного гормону гіпофіза (на 66,34 %). Найнижчий рівень тироксину виявлено у пацієнтів з бактерійними асоціаціями, що було на 12,52 % нижче норми. Концентрація кортизола в плазмі крові і серотоніна в СМР була найбільша у хворих з герпесвірусною природою захворювання, перевищуючи значення норми (Р≤0,05). У осіб із менінгококовою етіологією менінгіта зареєстровані максимальні значення мелатоніну в СМР, що перевищували параметри здорових людей на 66,67 % (Р<0,01).

Вміст серотоніну в плазмі збільшувався у хворих з тяжким перебігом захворювання, порівняно з показниками менінгіту і менінгоенцефаліту середньої тяжкості (Р≤0,05). Однак за несприятливого результату рівень серотоніну плазми знижувався на 51,16 % нижче параметрів визначеної норми. Концентрація мелатоніну і кортизолу в плазмі з обтяженням перебігу захворювання наростала і була максимальною у пацієнтів за критичного перебіга менінгоенцефаліту, відрізняючись від показників хворих з тяжким і середньої тяжкості перебігом хвороби відповідно на 15,09 і 54,72 %. Рівень інсуліну в плазмі крові зі зростанням тяжкості стану хворих зменшувався і виявився мінімальним в осіб із летальним результатом захворювання – 6,77 (- 4,97; + 6,03) нг/л (Р<0,01). Вміст трийодтироніну підвищувався найбільше у хворих із перебігом менінгоенцефаліту середньої тяжкості – 5,24 (-1,76; +3,58) нМ/л (Р≤0,05), знижуючись при обтяженні стану пацієнтів, але залишаючись вище норми на 66,67 %. Концентрація альдостерона була максимальною у хворих з критичним перебігом менінгоенцефаліту – 66,10 (- 60,81; + 61,40) пг/л × 10-3 (Р<0,05). Вміст серотоніну в СМР знижувався при обтяженні перебігу хвороби. Концентрація мелатоніну в СМР при зростанні тяжкості перебігу менінгоенцефаліту підвищувалася, залишаючись нижче контрольних значень на 5,00 %.

Вміст інсуліну, трийодтироніну відповідно на 71,18 і 91,40 % був вище при неускладненому перебігу менінгоенцефаліту, ніж при ускладненому (Р<0,01−0,001).

При вивченні взаємозв'язків клінічної картини захворювання і показників гормональної регуляції виявлено зворотну кореляцію високого ступеня між рівнем свідомості і вмістом серотоніну в СМР (r=-0,82). Клініка геміпарезу корелювала у зворотному порядку з вмістом мелатоніну в СМР (r=-0,54). На рис. 7 представлена кореляція показників систем нейроендокринної регуляції і клінічних симптомів менінгіту і менінгоенцефаліту.

Рис. 7. Кореляція показників нейроендокринної регуляції і клінічних симптомів менінгіту і менінгоенцефаліту.

При вивченні зв'язків ефекторів гормональної регуляції і виду ускладнень встановлена кореляція рівня альдостерону з розвитком ІТШ і ГНН, рівня інсуліну − з ІТШ, вмісту мелатоніна − з ННГМ, концентрації серотоніну − із РДС.

Вивчення кореляційних зв'язків факторів ендотоксикозу і компонентів нейроендокринної регуляції показало, що при середній тяжкості хвороби (стан компенсації) є сильна пряма залежність вмістів ТКпл і серотоніну плазми крові (r=0,90), ТКпл і інсуліну (r=0,86), а також зворотна − між рівнями ДКсмр і альдостерона (r=-0,88).

При тяжкому перебігу захворювання (стан субкомпенсації) відзначалися ослаблення цих зв'язків і поява нових: пряма залежність між вмістом ДКпл і мелатоніном в СМР, ТКпл та інсуліном, і зворотна − між рівнями ТКпл і альдостерону. Поряд з первинними продуктами ПОЛ, при тяжкому перебігу захворювання виявлялася залежність вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ і параметрів гормональних систем: пряма кореляція середньго ступеня між концентраціями МДАпл і тироксину, зворотна − МДАпл і інсуліну, прямий зв'язок ШЛпл і серотоніну плазми крові і ШЛсмр і серотоніну СМР, зворотна − ШЛпл та інсуліну. Виявлялися і зв'язки між рівнем МСМ і гормонів: пряма залежність виявлена між МСМпл 1-го і 2-го типу і кортизолом (r=0,40, r=0,37 відповідно), зворотна – між вмістом МСМсмр 2-го типу і серотоніном плазми крові (r=-0,65).

У критичних пацієнтів (стан декомпенсації) відзначалося значне скорочення кількості зв'язків між ендогенними факторами ушкодження і рівнем гормонів: виявлялася зворотна кореляція МДАер і МСМсмр 2-го типу з альдостероном.

При вивченні кореляційних зв'язків показників гормонального тла з імунологічними показниками встановлені наступні кореляційні відносини. У хворих середньої тяжкості виявлялася високого ступеня пряма залежність між вмістом серотоніну плазми і абсолютним вмістом CD4+ (r=0,90), CD25+ ( r=0,90), ФІ (r=0,95), ІЗФ (r=0,97); альдостерону і відносним вмістом CD3+ (r=0,90); зворотна кореляція між рівнем інсуліну і відносним вмістом CD8+ (r=-0,90), кортизолу і комплементу (r=-0,90).

При тяжкому перебігу менінгоенцефаліта характер зв'язків мінявся на протилежний: виявлявся зворотний зв'язок серотоніну і відносного вмісту CD19+, НСТ-т, мелатоніну плазми крові та абсолютного вмісту CD19+, кортизолу і IgG. Кореляція рівнів серотоніну плазми і комлементу була сильною прямою (r=0,87), також пряма сильна залежність виявлялася між концентрацією трийодтироніну, тироксину і титром ПА (r=0,88, r=0,97 відповідно).

У хворих в критичному стані кореляційні зв'язки показників регуляторних систем і системи антиінфекційного захисту не проявлялися.

Зв'язки компонентів гормональної регуляції і АОС при стані пацієнтів середньої тяжкості не виявлені.

При тяжкому стані хворих виявлялася кореляція зворотного порядку: між вмістом тироксину, каталази плазми крові (r=-0,54), віт. Еер (r=-0,71) і тіолових груп крові (r=-0,73); трийодтироніну і віт. Аер (r=-0,88); мелатоніну плазми і тіолових груп крові (r=-0,46); інсуліну і віт. Епл (r=-0,58).

У осіб з летальним результатом захворювання відзначалося збільшення сили зворотного зв'язку між стрес-лімітуючими гормонами і компонентами АОС − виявлялася сильна залежність вмісту інсуліну, тіолових груп плазми (r=-0,93) і віт. Апл (r=-0,84), а також сильний прямий зв'язок зі стрес-реалізуючими гормонами – рівня кортизолу, тіолових груп плазми (r=0,94) і віт. Апл (r=0,76), альдостерону і тіолових груп плазми (r=0,77).

При вивченні кореляційних взаємозв'язків параметрів нейроендокринної регуляції і компонентів енергозабезпечення встановлено, що при середній тяжкості стану хворих виявляється зворотна залежність вмісту серотоніну плазми і ліпідів плазми (r=-0,97), кортизолу і глюкози в СМР (r=-0,79).

При тяжкому стані хворих зв'язок вмісту субстратів енергозабезпечення і компонентів нейрогормональних систем слабшає і змінюється на протилежний: вміст кортизолу і альдостерону прямо пов'язаний з рівнем глюкози плазми, зворотна залежність визначається між вмістом інсуліну, глюкози і ліпідів плазми.

У пацієнтів з летальним результатом захворювання зв'язку між показниками енергозабезпечення і гормонального регулювання не виявлено.

**Оцінка тяжкості стану і прогноз перебігу захворювання у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.**

Оцінка стану хворого (клінічні, лабораторні і спеціальні ознаки) проводилася по трьохрівневій шкалі, з наступним визначенням ступеня недостатності адаптації хворих на менінгоенцефаліт (СНАМХ). При цьому: а) по шкалі 1-го рівня клінічних змін оцінюється 9 ознак із градацією їх від 0 до 6 балів (мінімум − 0 балів, максимум − 34 бали); б) по шкалі 2-го рівня оцінюється 8 варіантів із градацією від 0 до 6 балів (мінімум − 0 балів, максимум − 34 бали); в) по спеціалізованій шкалі 3-го рівня оцінюється 12 варіантів із градацією від 0 до 6 балів (мінімум − 0 балів, максимум − 72 бали); г) сумарний показник тяжкості стану хворого на менінгіт обчислюється шляхом додавання балів, отриманих при оцінці по трьох перерахованих вище шкалах; е) на підставі отриманого значення визначається тяжкість стану хворого та імовірність настання несприятливого результату (смерті).

Визначення ступеня адаптаційної недостатності на догоспітальному етапі й у прийомному відділенні лікарні проводиться на підставі огляду хворого і виміру доступних показників інструментальних досліджень із використанням шкали 1-го рівня. При 1-му ступеню адаптаційної недостатності («початкових змін»), що відповідають стану хворого середньої тяжкості, показник становить 4 – 14 балів, при 2-му ступеню («виражених змін»), що свідчить про тяжкий стан − 9 – 23 бали, при 3-му ступеню («критичних змін»), що відповідають можливому летальному результату − 12 − 25 балів.Дані про кількісну оцінку стану хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт на 1-му етапі надання медичної допомоги представлені в таблиці 1.

*Таблиця 1*

**Шкала 1-го рівня оцінки тяжкості стану хворого на менінгіт і**

**менінгоенцефаліт**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Бали | | | |
| 0 | 2 | 4 | 6 |
| Вік | 18-38 | 39-58 | 59-70 | ≥71 |
| Температура | 36-37,9 | 38-38,9 | ≥39-39,9 | ≥40 |
| Висип | нет | есть | - | - |
| Пульс | 60-79 | 80-99 | ≤ 59 | ≥100 |
| Свідомість | Ясна | Оглушення | Сопор | Кома |
| Пірамідні ознаки | немає | є | - | - |
| Геміпарез | немає | є | - | - |
| Ушкодження ЧМН | немає | є | - | - |
| Тремор | немає | є | - | - |

На госпітальному етапі стан хворого оцінюється по шкалі 2-го рівня. При 1-му ступені показник становить 0 − 8 балів, при 2-му ступені − 10 − 22 бали, при 3-му ступені − 16 − 30 балів. Дані про кількісну оцінку стану хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт на 2-му етапі надання медичної допомоги представлені в таблиці 2.

*Таблиця 2*

**Шкала 2-го рівня оцінки тяжкості стану хворого на менінгіт і**

**менінгоенцефаліт**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник,  одиниця вимірювання | Бали | | | |
| 0 | 2 | 4 | 6 |
| Кількість ускладнень | немає | 1-2 | 3-4 | 5-6 |
| Кровотеча | немає | є | - | - |
| ГНН | немає | є | - | - |
| НГМ | немає | є | - | - |
| Глюкоза, мМ/л | 3,3-5,0 | 5,1-7,5 | 7,6-11,3 | ≥11,4 |
| Калій, мМ/л | 3,5-5,0 | ≤3,4 | ≥5,1 |  |
| Нейтрофіли в СМР,% | ≤ 39 | 40-69 | 70-89 | ≥90 |
| Нейтрофіли в СМР, 106 /л | ≤ 99 | 100-499 | 500-999 | ≥1000 |

Шкала 3-го рівня може бути використана для клінічної лікарні, що володіє можливістю визначення показників спеціального обстеження − ушкодження систем захисту (імунної і антиокидантної), енергозабезпечення і гормонального регулювання. Дані про кількісну оцінку стану хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт на етапах надання медичної допомоги представлені в таблиці 3.

*Таблиця 3*

**Шкала 3-го рівня оцінки тяжкості стану хворого на менінгіт і**

**менінгоенцефаліт**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник,  одиниця вимірювання | Бали | | | |
| 0 | 2 | 4 | 6 |
| ДКпл, ум.од | 2,9-4,2 | 1,5-2,8 | 0,7-1,4 | ≤ 0,6 |
| МДАпл, мМ/л | 5,9-8,4 | 8,5-12,7 | 12,8-19,2 | ≥19,3 |
| ШЛсмр, ум.од | 0-1 | 1,1-1,5 | 1,6-2,2 | ≥2,3 |
| МСМпл 1 типу, ум.од | 0,23-0,28 | 0,29-0,42 | 0,43-0,63 | ≥0,64 |
| МСМпл 2 типу, ум.од. | 0,12-0,15 | 0,16-0,23 | 0,24-0,36 | ≥0,37 |
| Лімфоцити крові,% | 31-42 | 30-16 | 15-8 | ≤7 |
| Каталаза плазми,мкат/л | 12-29 | 30-43 | 44-65 | ≥66 |
| Пероксидаза, мМ/с/л | 416-274 | 417-624 | 625-956 | ≥957 |
| Віт.С, мМ/л | 40-30 | 29-15 | 14-8 | ≤7 |
| Мелатонін СМР, нм/л | 0,14-0,24 | 0,25-0,37 | 0,38-0,56 | ≥0,57 |
| Інсулін, нг/л | 83-157 | 82-42 | 41-20 | ≤19 |
| Альдостерон, пг/л·10-3 | 25-52 | 53-77 | 78-116 | ≥117 |

При 1-му ступені адаптаційній недостатності показник становить 2 − 10 балів, 2-му ступені − 8 − 22 бали, 3-му ступені − 14 − 28 балів. Сумарний показник тяжкості стану хворого на менінгіт становить при середньої тяжкості 9 − 25 балів, тяжкому − 23 − 60 балів. Летальний результат захворювання можливий при 50 балах і більше. Оцінка стану 3-го рівня − сума балів по показниках 1-ої, 2-ої та 3-ої таблиці: середньої тяжкості − (18 ± 7) балів, тяжкому стані − (42 ± 11) балів, критичному стані − (56 ± 10) балів.

Для оцінки прогностичної значимості шкали визначали по формулі специфічність, чутливість і відсоток вірних прогнозів. Специфічність шкали СНАМХ була нижче параметрів шкали APACHE II, APACHE III, GMSPS, Niklasson на 6,90 - 18,18 %, а чутливість - була вище на 15,00 - 22,00 % показника в порівнюваних шкалах. Відсоток вірних прогнозів в базовій групі хворих СНАМХ перебував у межах 0,8 - 0,9 й істотно не відрізнявся від заявленого показника в шкалах порівняння. Однак у перевірочних групах хворих цей показник шкали СНАМХ був на 8,82 - 61,76 % вище рівня аналогових шкал. Порівняння прогностичної ефективності різних інтегральних систем оцінки тяжкості стану хворих представлені у таблиці 4.

*Таблиця 4*

**Порівняння прогностичної ефективності різних інтегральних систем оцінки тяжкості стану хворих на менінгоенцефаліт**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Шкала оцінці тяжкості стану хворих | | | | | |
| APACHE  II | APACHE  III | SAPS | GMSPS | Niklasson | CНАМХ |
| Специфічність | 0,99 | 0,96 | 0,69 | 0,91 | 0,87 | 0,81 |
| Чутливість | 0,38 | 0,50 | 0,69 | 0,68 | 0,78 | 1,0 |
| Відсоток  вірних прогнозів розробки | 0,78 | 0,82 | 0,81 | 0,85 | 0,85 | 0,82 |
| Відсоток  вірних прогнозів перевірки | 26 | 33 | 60 | 49 | 62 | 68 |

Побудова прогностичної шкали вимагає перевірки і демонстрації того, що шкала володіє валідністю, вірогідністю і розрізняючою здатністю. У нашому випадку валідність може бути легко перевірена, оскільки результат захворювання визначається однозначно (живий/помер) і може бути зіставлений із прогнозом. Валідність побудови і складу шкали досягнута тим, що при її побудові із числа початково аналізованих факторів не були виключені фактори, що впливають імовірно значимо на прогноз. Факторна валідность і внутрішня погодженість шкали проявляються в тім, що сильно корельовані показники, які відображають ту саму сторону патологічного процесу, використалися взаємозамінно. Вірогідність шкали проявляється її нечутливістю до того, що визначення вхідних у неї показників проводилося в різний час, незалежно від того, ким вироблялася оцінка клініко-лабораторних показників, і відсутністю значимих розходжень характеристик шкали при використанні в “базовій” і “перевірочній” групах хворих. Розрізняюча здатність запропонованої шкали виражається в тім, що з її допомогою вдається виділити хворих (і групи хворих) з оцінками, що розрізняються за тяжкістю стану пацієнтів і прогнозу летальності.

**Порівняння ефективності різних схем антиоксидантної терапії в комплексі лікувальних заходів у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт.**

У хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт, яким у комплексі лікувальних заходів застосовували мелатонін, зареєстровані скорочення строків нормалізації температури тіла на 56,67 %, складу СМР, зникнення менінгеальних ознак − на 52,63 %, у порівнянні із пацієнтами, що одержували базисне лікування. Ускладнення наприкінці захворювання характеризувалися розвитком порушень слуху, парезом лицьового нерва, порушеннями координації, розладами сечовипускання по центральному типу. Ускладнень наприкінці захворювання в 1-ій групі хворих не відзначено, що було на 6,3 і 19,0 % менше, ніж в 2-ій та 3-ій групах (1-е ускладнення і 4-и ускладнення відповідно). Летальність в 1-ій групі склала 4,0 % (1 хворий), тобто на 2,3 та 5,5 % менше, ніж в 2-ій і 3-ій групах − 6,3 % (1 хворий) та 9,5 % (2 хворих) відповідно.

Вміст МДАпл і МДАер у процесі лікування знижувався у пацієнтів 1-ої групи відповідно на 30,59 і 13,77 %, і до виписки хворих зі стаціонару ці показники були на рівні або трохи нижче показників осіб контрольної групи. Дані про динаміку показників ендотоксикозу у хворих на менінгоенцефаліт залежно від виду терапії представлено у таблиці 5.

*Таблиця 5*

**Динаміка показників ендотоксикозу** **МДАпл, МДАер, ШЛпл у хворих на**

**менінгіт залежно від виду терапії**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник,  одиниця  вимірювання | S | Конт-  роль  n=38 | 1-а доба | | | | 21-25-а доба | | |
| 1 група,  n=25 | 2 група,  n=16 | 3 група,  n=21 | 1 група,  n=25 | | 2 група,  n=16 | 3 група,  n=21 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | 8 | 9 |
| МДАпл,  мМ/л | М  LQ  UQ | 7,7  1,7  0,9 | 8,523  0,4  2,1 | 6,4  0,4  1,2 | 6,8  1,7  0,8 | 5,912  2,5  2,5 | | 10,21  0,8  0,8 | 8,5  2,5  0,8 |
| МДАер,  мМ/л | М  LQ  UQ | 71,7  10,2  5,1 | 102,413  0  5,1 | 93,41  6,2  8,9 | 79,31  2,5  2,5 | 88,3  8,9  8,9 | | 97,21  5,1  5,1 | 92,21  10,2  7,6 |
| ШЛпл,  ум. од. | М  LQ  UQ | 6,0  3,0  2,0 | 5,5  2,5  3,0 | 7,5  3,5  1,5 | 6,0  4,0  7,0 | 2,01  0  0 | | 2,71  0  0 | 13,01  0  0 |

Примітки:

1. 1 - достовірні відмінності від значень групи контролю (Р<0,05);

2. 2 - -“- -“- -“- -“- 2 -“- ;

3. 3 - -“- -“- -“- -“- 3 -“- .

У пацієнтів 2-ої і 3-ої груп рівень МДАпл на 20,00 і 37,25 % і МДАер – на 3,91 та 13,99 % до 21 – 25-ій доби перебування в стаціонарі залишався підвищеним у порівнянні з показниками норми (Р≤0,05). Вміст ШЛпл до моменту виписки у хворих 1-ої і 2-ої груп знижувався на 63,64 - 64,00 %, що було нижче показників осіб контрольної групи на 55 - 66,67 %, а у пацієнтів 3-ої групи – збільшився на 53,85 % порівняно з початковим рівнем, залишаючись вище норми на 53,85 %.

У хворих 1-ої групи знижений вміст каталази на 67,67 % і пероксидази на 35,15 % підвищувався у порівнянні з початковою концентрацією до 21 – 25-ої доби, що було вище показників норми на 58,27 % і 12,16 %. Дані про динаміку показників антиоксидантної системи залежно від виду терапії представлені у таблиці 6.

*Таблиця 6*

**Динаміка показників антиоксидантної системи у хворих**

**на менінгіт залежно від виду терапії**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник,  одиниця  вимірювання | S | Конт-  роль  n=38 | 1-а доба | | | 21-25-а доба | | |
| 1 група,  n=25 | 2 група,  n=16 | 3 група,  n=21 | 1 група,  n=25 | 2 група,  n=16 | 3 гру-па,  n=2 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Каталаза,  мкат/л | М  LQ  UQ | 21,1  9,1  8,2 | 17,2  11,2  7,9 | 19,4  7,3  9,8 | 35,8  21,1  14,3 | 53,2  42,5  0,8 | 24,6  24,6  24,6 | 18,2  8,3  15,3 |
| Перокси-  даза,  мМ/с/л | М  LQ  UQ | 365,7  91,4  51,5 | 274,22  59,9  68,3 | 453,91  59,6  43,2 | 394,9  74,9  62,1 | 422,83  194,2  51,4 | 325,5  62,9  62,9 | 199,21  76,8  132,2 |
| Церуло-  плазмін,  г/л ×10-2 | М  LQ  UQ | 13,4  1,3  1,3 | 16,8  3,4  26,9 | 17,61  4,2  26,1 | 14,1  1,0  5,3 | 14,7  0,9  0,9 | 15,41  2,0  2,0 | 14,6  0  0 |
| ТГкр,  мМ/л | М  LQ  UQ | 13,5  1,2  2,3 | 12,1  1,2  2,0 | 14,8  1,6  2,7 | 12,5  1,5  1,9 | 12,8  2,0  0,8 | 14,6  1,4  1,4 | 11,41  0,3  0,4 |
| Віт.Аер,  мМ/л | М  LQ  UQ | 2,4  0,8  0 | 2,1  0,4  0,2 | 1,8  0,3  1,4 | 0,71  0,5  1,1 | 1,52  0,7  0,7 | 2,5  0,1  0,1 | 1,51  0,4  0 |
| Віт.Еер,  мМ/л | М  LQ  UQ | 3,1  1,0  0,5 | 3,0  1,5  2,1 | 0,81  0,2  1,5 | 1,51  0,6  0,5 | 2,52  0,5  1,5 | 1,21  0,2  0,2 | 2,3  0,5  0,5 |

Примітки:

1. 1 - достовірні відмінності від значень контрольної групи (Р<0,05);

2. 2 - -“- -“- -“- 2-ої -“- -“- ;

3. 3 - -“- -“- -“- 3-ої -“- -“- .

У пацієнтів же 3-ої групи на 21 − 25-у добу рівень цих ферментів знижувався порівняно з початковим станом на 49,16 %, 56,11 % і був нижче показників здорових людей на 46,37 %. У хворих 1-ої групи в процесі лікування до 21 – 25-ої доби відзначено зменшення концентрації віт. Е в еритроцитах − на 16,67 %. Вміст цього вітаміну у пацієнтів 2-ої і 3-ої груп у динаміці захворювання підвищувався.

Вміст лейкоцитів, підвищений на початку захворювання знижувався, а число лімфоцитів збільшувалося до 21 – 25-ої доби захворювання у всіх пацієнтів. Дані про динаміку показників клітинної ланки імунної системи у хворих на менінгіт залежно від виду терапії представлені у таблиці 7.

*Таблиця 7*

**Динаміка показників клітинної ланки імунної системи у**

**хворих на менінгіт залежно від виду терапії**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник,  одиниця  вимірю-  вання | S | Конт-  роль  n=38 | 1-а доба | | | 21-25-а доба | | |
| 1 група,  n=25 | 2 група,  n=16 | 3 група,  n=21 | 1 група,  n=25 | 2 група,  n=16 | 3 група,  n=21 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Лейко-  цити,  109 /л | М  LQ  UQ | 5,2  0,5  1,2 | 10,02  3,6  1,6 | 12,41  1,2  4,9 | 10,11  3,6  2,1 | 6,1  2,4  1,4 | 4,4  0  0 | 6,2  0,7  0,4 |
| Лімфо-  цити,  % | М  LQ  UQ | 37,5  6,5  4,5 | 16,51  5,5  9,5 | 9,01  2,0  4,0 | 20,01  14,0  5,0 | 35,0  12,0  22,0 | 39,5  3,5  3,5 | 44,0  18,5  5,0 |
| Лімфо-  цити,  109 /л | М  LQ  UQ | 1,9  0,2  0,4 | 1,6  0,8  0,7 | 1,31  0,3  0,7 | 1,51  0,9  0,7 | 1,7  0,4  1,7 | 1,7  0,1  0,1 | 2,6  0,9  0,1 |
| CD3+,  % | М  LQ  UQ | 70,0  10,0  4,0 | 70,0  16,0  5,0 | 58,01  4,0  4,0 | 59,01  5,0  11,0 | 53,01  3,0  16,0 | 68,5  0,5  0,5 | 63,01  7,0  6,0 |
| CD3+,  109 /л | М  LQ  UQ | 1,3  0,2  0,3 | 1,1  0,6  0,2 | 0,81  0,2  0,3 | 1,1  0,5  0,4 | 0,9  0  0,8 | 1,2  0,1  0,1 | 1,5  0,6  0,2 |
| CD19+,  % | М  LQ  UQ | 23,5  3,5  4,5 | 29,51  2,5  8,5 | 27,01  2,0  3,0 | 22,0  2,0  8,0 | 28,01  1,0  0 | 26,5  4,5  4,5 | 29,51  2,5  4,0 |
| CD19+,  109 /л | М  LQ  UQ | 0,5  0,1  0,1 | 0,4  0,1  0,1 | 0,3  0,1  0,1 | 0,4  0,2  0,1 | 0,4  0,1  0,5 | 0,4  0,1  0,1 | 0,8  0,3  0,1 |
| CD25+,  % | М  LQ  UQ | 41,0  2,0  1,0 | 44,02  4,0  5,0 | 37,51  3,5  2,5 | 40,0  4,0  2,0 | 40,0  1,0  1,0 | 39,01  0  0 | 39,0  5,5  5,5 |
| CD25+,  109 /л | М  LQ  UQ | 0,7  0,1  0,2 | 0,82  0,4  0,4 | 0,41  0,2  0,3 | 0,6  0,3  0,1 | 0,6  0,1  0,7 | 0,6  0,1  0,1 | 1,0  0,4  0,1 |

Примітки:

1. 1 - достовірні відмінності від значень контрольної групи (Р<0,05);

2. 2 - -“- -“- -“- 2-ої -“- -“- ;

3. 3 - -“- -“- -“- 3-ої -“- -“- .

В процесі лікування в осіб 1-ої групи відносний на 24,29 % і абсолютний рівень СD3+ на 18,18 % знижувався, а у хворих 2-ої і 3-ої групи – підвищувався на 6,35 та 15,33 % і 26,67 та 33,33 % відповідно. Відносний і абсолютний вміст CD4+, CD8+ у всіх пацієнтів до 21 – 25-ої доби перебування в стаціонарі збільшувався. Відносна кількість CD19+ у хворих 1-ої на 5,08 % і 2-ої групи на 1,85 % знижувалася до моменту виписки пацієнтів зі стаціонару. У осіб 3-ої групи відносний на 25,42 % і абсолютний вміст CD19+ на 50,00 % до 21-25-ої доби захворювання підвищувався, залишаючись відповідно на 20,34 і 50,00 % вище значень показників здорових людей. Відносний і абсолютний рівень CD25+ у хворих 1-ої групи знижувався відповідно на 9,09 і 25,00 % . У пацієнтів 2-ої групи ці показники збільшувалися в процесі лікування на 3,85 і 33,33 %. У осіб 3-ої групи відносний вміст СD25+ до 21 – 25-ої доби перебування хворих у стаціонарі зменшувався на 2,50 %, а абсолютне значення цього показника - збільшувалося на 40,00 %, перевищуючи параметри норми на 20,00 %.

У хворих 1-ої і 3-ої групи вміст IgА до кінця захворювання на менінгіт знизився на 23,08 і 26,32 % відповідно, IgG - не змінився, а IgM - підвищився на 35,00 і 46,15 %, перевищуючи значення осіб контрольної групи (Р<0,05). У пацієнтів 2-ої групи концентрація IgG, IgA і IgM у динаміці захворювання збільшувалася на 23,42 ; 20,00 і 47,83 % відповідно. Дані про динаміку показників гуморальної ланки імунної системи у хворих на менінгіт залежно від виду терапії представлені у таблиці 8.

*Таблиця 8*

**Динаміка показників гуморальної ланки імунної cистеми у**

**хворих на менінгіт залежно від виду терапії**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник,  одиниці  вимірю-  вання | S | Конт-  роль  n=38 | 1-а доба | | | 21-25-а доба | | |
| 1 група,  n=25 | 2 група,  n=16 | 3 група,  n=21 | 1 група,  n=25 | 2 група,  n=16 | 3 гру  па,  n=21 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| IgG,  г/л | М  LQ  UQ | 10,3  1,1  1,0 | 8,9  0,3  1,7 | 8,5  2,8  2,9 | 11,3  2,1  0 | 8,5  0,7  2,8 | 11,1  0,1  0,1 | 11,3  1,4  0,1 |
| IgA,  г/л | М  LQ  UQ | 1,7  0,3  0,4 | 1,31  0,3  0,2 | 1,6  0,1  0,6 | 1,9  0,3  1,5 | 1,01  0,1  0,9 | 2,0  1,0  1,0 | 1,41  0  0,1 |
| IgM,  г/л | М  LQ  UQ UQ+b | 2,1  0,7  0,3 | 1,4  0,3  1,1 | 1,2  0,2  0,1 | 1,3  0,1  1,3 | 2,61  0,5  0,1 | 2,31  0,3  0,3 | 2,0  0  0,1 |

Примітки:

1. 1 - достовірні відмінності від значень контрольної групи (Р<0,05);

2. 2 - -“- -“- -“- 2-ої -“- -“- ;

3. 3 - -“- -“- -“- 3-ої -“- -“- .

У всіх хворих ФІ знижувався до 21 − 25-ої доби перебування у стаціонарі, залишаючись підвищеним у порівнянні зі значеннями здорових людей, але найбільше - у пацієнтів 1-ої групи (на 22,00 %, порівняно з початковими параметрами). До моменту виписки хворих з лікарні у всіх трьох групах зберігався підвищений рівень ФЧ порівняно з параметром визначеної норми. Перетравлююча здатність фагоцитів, пов'язана з утворенням активних форм кисню (НСТ-т), у пацієнтів 1-ої групи підвищувалася на 18,06 % у порівнянні з початковим значенням, а в осіб 2-ої і 3-ої груп цей показник знижувався на 4,55 і 21,43 % відповідно, залишаючись вище параметра здорових людей. Рівень комплементу у пацієнтів 1-ої і 3-ої групи знижувався до моменту видужання хворих на менінгоенцефаліт на 21,74 і 16,67 % відповідно, а в осіб 2-ої групи - не змінювався, залишаючись нижче показника норми. У процесі лікування активність РМЛ знижувалася у пацієнтів всіх трьох груп, але у 1-ій групі цей показник залишався підвищеним до завершеності лікування на 5,00 %, а у хворих 2-ої і 3-ої групи до цього моменту він був нижче значень контролю на 24,21 % і 27,37 %. Дані про динаміку показників НЕСЗ у хворих на менінгіт залежно від виду терапії представлені у таблиці 9.

*Таблиця 9*

**Динаміка показників НЕСЗ у хворих на менінгіт залежно від виду терапії**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник,  одиниці  вимірю-  вання | S | Конт-  роль  n=38 | 1-а доба | | | 21-25-а доба | | |
| 1 група,  n=25 | 2 група,  n=16 | 3 група,  n=21 | 1 група,  n=25 | 2 група,  n=16 | 3 група,  n=21 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ФІ,  % | М  LQ  UQ | 57,0  5,0  5,0 | 80,01  13,0  5,0 | 76,5  17,5  3,5 | 69,01  15,0  10,0 | 62,0  5,0  16,0 | 64,51  2,5  2,5 | 61,0  0  12,0 |
| ФЧ,  ум. од. | М  LQ  UQ | 5,5  0,5  0,5 | 7,0  0  1,0 | 6,5  1,5  0,5 | 7,0  2,0  1,0 | 7,01  1,0  0 | 7,01  1,0  1,0 | 7,01  1,0  1,0 |
| НСТ-т,  % | М  LQ  UQ | 24,0  4,0  5,0 | 29,5  2,5  7,5 | 33,0  10,0  5,0 | 35,01  17,0  2,0 | 36,01  7,0  1,0 | 31,51  0,5  0,5 | 27,5  0,2  0 |
| Компле-  мент,  м ∙ 10-3 | М  LQ  UQ | 8,4  1,0  1,7 | 9,2  2,7  1,7 | 7,9  0,5  2,5 | 7,21  0,4  0,2 | 8,0  1,0  1,0 | 7,9  1,1  1,1 | 6,01  1,0  2,5 |
| РМЛ,  % | М  LQ  UQ | 95,0  33,0  5,0 | 105,0  15,5  25,0 | 105,5  33,0  6,5 | 75,0  10,0  38,0 | 100,0  16,5  15,5 | 72,01  10,0  12,0 | 69,01  11,0  8,5 |

Примітки:

1. 1 - достовірні відмінності від значень контрольної групи (Р<0,05);

2. 2 - -“- -“- -“- 2-ої -“- -“- ;

3. 3 - -“- -“- -“- 3-ої -“- -“- .

Таким чином, при лікуванні мелатоніном у хворих раніше, ніж при застосуванні токоферолу і базисного лікування, нормалізувалася температура тіла, склад СМР, швидше зникали менінгеальні ознаки, зменшувалася кількість ускладнень і летальність. У процесі лікування знижувалися рівень МДАпл, МДАер, ШЛпл, відносна і абсолютна кількість СD3+, CD19+, CD25+.До моменту виписки зі стаціонару у пацієнтів, що одержували мелатонін, підвищувалися вміст каталази, пероксидази, IgМ, показник НСТ-т.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі на підставі комплексного вивчення реакцій систем адаптації хворого організму на ендогенну інтоксикацію представлені теоретичне узагальнення і нове рішення наукової проблеми об'єктивної оцінки тяжкості перебігу і прогнозу наслідків менінгітів і менінгоенцефалітів різної етіології, а також корекції адаптаційних можливостей. Показано, що несприятливий перебіг менінгітів і менінгоенцефалітів обумовлений розвитком ендогенної інтоксикації; супресією клітинної та гуморальної ланок імунітету і неспецифічної ефекторної системи захисту; наявністю дисбалансу антиоксидантної системи; перебудовою енергозабезпечення; дисбалансом нейроендокринної регуляції. Науково обґрунтовано застосування інтегральної спеціалізованої кількісної оцінки тяжкості стану хворих на менінгоенцефаліт, що дає можливість поліпшити діагностику і прогнозування результату захворювання. Обґрунтовано оптимізацію комплексної терапії менінгоенцефаліту шляхом застосування мелатоніну.

1. У хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт у порівнянні із здоровими особами вміст молекул середньої маси, малонового діальдегіду, шифових лугів у крові і спинномозковій рідині на 14,29 − 85,71 % був більшим, особливо у випадках тяжкого та критичного стану при гнійном менінгоенцефаліті, спричиненом бактерійними і вірусно-бактерійними асоціаціями.

2. Дисбаланс антиоксидантній системи в крові і спинномозковій рідині пов’язаний з клінічними проявами захворювання, формою запального процесу в ЦНС, видом збудника, виразністю ендотоксикозу. У пацієнтів з тяжким і критичним станом при гнійном менінгоенцефаліті з асоційованною бактерійною і вірусно-бактерійною етіологією, порівняно зі здоровими, був збільшений рівень каталази і церулоплазміна (на 26,78 − 41,16 % відповідно) і знижена концентрація вітамінів А, Е і тіолових груп (на 19,69 − 68,35 %).

3. Активація неспецифічної ефекторної системи захисту і пригнічення клітинної і гуморальної ланок імунної системи обумовлює клінічні прояви менінгіту і менінгоенцефаліту залежно від форми запального процесу в ЦНС, етіологічного фактору, ступеня ендотоксикозу, функціонального стану антиоксидантної системи. У хворих, особливо при гнійном менінгоенцефаліті з бактерійними асоціаціями і вірусно-бактерійною етіологією з тяжким перебігом захворювання, виявлене підвищення фагоцитарного індекса, фагоцитарного числа, індекса завершеності фагоцитозу, теста нітросинього тетразолія, реакції міграції лейкоцитів та зниження відносного і абсолютного вмісту лімфоцитів, CD3+, CD4+, СD8+, CD25+, CD19+, CD16+, IgG і IgM (на 6,25 − 80,00 %) порівняно з нормою.

4. Встановлена перебудова співвідношення компонентів пластичних функцій і енергозабезпечення організма у пацієнтів на менінгіт і менінгоенцефаліт залежно від клінічної картини захворювання, форми запального процесу в ЦНС, виду етіологічного фактора, ступеня ендотоксикозу, функціонального стану антиоксидантної та антиінфекційної систем захисту. У осіб, особливо з гнійним і серозним менінгоенцефалітом пневмококової і герпетичної етіології з тяжким і критичним станом, зареєстроване збільшення вмісту глюкози і зниження загального білка і ліпідів у крові на 16,67 − 92,63 %, підвищення концентрації білка, глюкози і ліпідів у спиномозковій рідині на 16,67 − 92,63 % у порівнянні зі здоровими.

5. Встановлено активацію стрес-реалізуючих систем (гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової і ренін-ангіотензин-альдостеронової) і пригнічення стрес-лімітуючих систем (епіталамо-гіпофізарної, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної і гіпоталамо-панкреатичної) нейроендокринної регуляції у відповідь на зростання ендогенної інтоксикації, їх взаємозалежність із клінічною картиною захворювання, формою запального процесу в ЦНС, видом збудника захворювання, функціональним станом антиоксидантної, антиінфекційної систем, рівнем компонентів енергозабезпечення і пластичних функцій організма. У пацієнтів на гнійний менінгоенцефаліт, особливо з тяжким і критичним станом, рівень серотоніну, мелатоніну, інсуліну, тироксину, трийодтироніну був менше на 34,88 − 81,98 % , а вміст кортизолу і альдостерону був більше на 34,07 − 78,18 % у порівнянні зі здоровими.

6. Відзначено ослаблення і зникнення кореляційних зв’язків між показниками антиоксидантного, антиінфекційного захисту, енергозабезпечення і пластичних функцій, нейроендокринного регулювання, роз'єднання і дезінтеграція в дії складових компонентів систем, що беруть участь в адаптації, особливо у хворих з тяжким і критичним станом при менінгіті і менінгоенцефаліті.

7. Встановлено механізм функціонування систем адаптації за принципом “дисоціації” при менінгіті та менінгоенцефаліті. У пацієнтів на менінгіт і менінгоенцефаліт простежується зниження кількості первинних і зростання вторинних й кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів, пригнічення неферментних і активація ферментних антиоксидантів, активація неспецифічної ефекторної системи захисту і пригнічення імунної системи, активація гуморальної або клітинної ланки імунітету у випадках бактерійних або вірусних інфекцій, зростання вмісту “швидкоенергетичних” субстратів (глюкози) та зниження компонентів, що забезпечують переважно пластичні функції (білок), активацію стрес-реалізуючих і пригнічення стрес-лімітуючих систем нейроендокринної регуляції в організмі.

8. Інтегральна система оцінки адаптаційної недостатності при менінгіті та менінгоенцефаліті на основі комплексного вивчення взаємодії факторів ендотоксикозу і реакцій систем адаптації організму дозволяє проводити об'єктивну індивідуальну оцінку тяжкості стану пацієнта і прогнозувати результат хвороби; специфічність, чутливість і відсоток вірного прогнозу шкали СНАМХ вище на 8,82 − 61,76 % цих показників у аналогових шкалах.

9. Включення мелатоніну в комплекс лікувальних заходів при менінгіті та менінгоенцефаліті підвищує ефективність терапії порівняно з результатами застосування α-токоферола ацетату і базисним лікуванням, сприяючи скороченню строків гарячкового періоду на 56,6 %, нормалізації лейкоформули крові − на 2,4 і 10,9 %, санації спинномозковій рідини − на 37,9 і 52,6 %, зникнення менінгеальних симптомів − на 15,2 і 31,6 %, зменшенню кількості ускладнень на 6,3 та 19,0 % і летальності на 2,3 і 5,5 % відповідно.

10. Використання мелатоніну в комплексній терапії менінгіта і менінгоенцефаліта супроводжується зниженням рівня факторів ендотоксикозу в плазмі на 30,59 % та еритроцитах на 13,77 % (малонового діальдегіду), збільшенням вмісту компонентів антиоксидантної системи – каталази на 67,67 %, пероксидази на 35,15 %, поліпшенням показників антиінфекційного захисту - зниженням відносної кількості CD19+ на 5,08 %, відносної і абсолютної кількості CD25+ на 9,09 % і 25,00 % відповідно, збільшенням показника НСТ-т на 18,06 % порівняно із застосуванням α-токоферола ацетату і базисною терапією.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для визначення тяжкості перебігу і прогнозу менінгіта і менінгоенцефаліта поряд з загальноклінічним обстеженням хворих рекомендується визначати показники імунного статусу (відносний вміст лімфоцитів крові, абсолютний і відносний вміст нейтрофілів у СМР), показники перекисного окислювання ліпідів (ДКпл., МДАпл., МСМпл. 1-го і 2-го типу, ШЛсмр), показники АОС (каталаза, пероксидаза, віт. С), вміст субстратів енергозабезпечення (глюкоза крові ), показники нейроендокриної регуляції (мелатонін, інсулін, альдостерон).

2. Для об'єктивної оцінки стану хворих, прогнозу менінгіта і менінгоенцефаліта на етапах медичної допомоги рекомендується використати інтегральні шкали 3-х рівнів: догоспітального [стан середньої тяжкості - (9 ± 4) балів, тяжкий стан - (14 ± 5) балів, критичний стан - (17 ± 4 балів)]; госпітального [сума балів по показниках 1-ої та 2-ої таблиць при середній тяжкості - (12 ± 5) балів, тяжкому стані - (29 ± 9) балів, критичному стані - (37 ± 10) балів]; спеціалізованого [сума балів по показниках таблиць: 1-ої, 2-ої та 3-ої при середній тяжкості - (18 ± 7) балів, тяжкому стані - (42 ± 11) бала, критичному стані - (56 ± 10) балів].

3. Для підвищення ефективності терапії у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт рекомендується застосувати мелатонін, що призначається в дозі 5-10 мг усередину щодня протягом 20 днів.

4. З метою контролю ефективності терапії мелатоніном рекомендується визначення в динаміці вмісту в крові вторинних продуктів ПОЛ (МДА), показників стану антиінфекційного захисту (CD8+, CD19+, CD25+, НСТ-т), активності ферментних антиоксидантів (каталази і пероксидази).

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Шуляк В. І. Вміст SH-груп у крові хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт / В. І. Шуляк // Інфекційні хвороби. − 2003. − № 4. − С. 38–40.

2. Шуляк В. І. Перекисна резистентність еритроцитів та вміст ферментів антиоксидантної системи в крові хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт у гострий період хвороби / В. І. Шуляк // Запорожский медицинский журнал. − 2003. − № 4. − С. 66–67.

3. Шуляк В. И. Содержание церулоплазмина в крови больных менингитом и менигоэнцефалитом в острый период болезни / В. И. Шуляк // Запорожский медицинский журнал. − 2003. − Т.2, № 6.– С. 240–241.

4. Шуляк В. І. Стан перекисного окислення ліпідів у гострий період менінгіту та менінгоенцефаліту / В. І. Шуляк // Сучасні інфекції. − 2003. − № 1. − С. 70–73.

5. Шуляк В. И. Интегральные показатели гемограммы у больных менингитом и менингоэнцефалитом в острый период заболевания / В. И. Шуляк // Запорожский медицинский журнал. − 2004. − № 3. − С. 51–53.

6. Шуляк В. И. Исследование уровня молекул средней массы в сыворотке крови и ликворе у больных менингитом и менингоэнцефалитом в острый период болезни / В. И. Шуляк // Запорожский медицинский журнал − 2004. − № 2. − С. 31–33.

7. Шуляк В. И. Содержание кортизола в сыворотке крови у больных менингитом и менингоєнцефалитом в острый период заболевания / В. И. Шуляк // Український медичний альманах. − 2004. − № 4. − С. 192–193.

8. Шуляк В. И. Содержание мелатонина в крови и ликворе у больных менингитом и менингоэнцефалитом в острый период болезни / В. И. Шуляк // Сучасні інфекції. − 2004. − № 3. − С. 26–28.

9. Шуляк В. И. Содержание некоторых витаминов в крови у больных менингитом и менингоэнцефалитом в острый период болезни / В. И. Шуляк // Сучасні інфекції. − 2004. − № 1. − С. 77–80.

10. Шуляк В. И. Содержание тиоловых групп в крови больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. пр. Запорізької медичної академії післядипломної освіти. − Запоріжжя : Дике Поле, 2004. − Вип. 65. − С. 48−51.

11. Шуляк В. И. Эфферентное звено общего адаптационного синдрома у больных менингитом и менингоэнцефалитом в острый период заболевания / В. И. Шуляк, Ф.В. Шикаева // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць Запорізької медичної академії післядипломної освіти. − Запоріжжя : Дике Поле, 2004. − Вип. 66, кн. 3. − С. 385–389. (Здобувачеві належить ідея, аналіз літератури, збір матеріалу, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку).

12. Лихорадка Западного Нила – новая трансмиссивная инфекция в Запорожском регионе / Г. Ф. Вараксина, В. И. Шуляк, О. М. Фирюлина, И. Б. Иванова // Запорожский медицинский журнал. − 2005. − № 3. – С. 158–159. (Здобувач займався аналізом літератури, статистичною обробкою, узагальненням, підготовкою до друку).

13. Шуляк В. І. Вміст альдостерону у крові хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт / В. І. Шуляк // Інфекційні хвороби. − 2005. − № 2. − С. 68–69.

14. Шуляк В. И. Гормональная регуляция иммунного ответа у больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк // Запорожский медицинский журнал. − 2005. − № 5. − С. 56–59.

15. Шуляк В. И. Некоторые показатели гуморального звена иммунной системы в сыворотке крови у больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк, Ф. В. Шикаєва //Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць Запорізької медичної академії післядипломної освіти. − Запоріжжя : Дике Поле, 2005. − Вип. 68, кн. 2. − С. 430–434. (Здобувачеві належить ідея, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, узагальнення, формулювання висновків).

16. Шуляк В. И. Показатели клеточного звена иммунной системы у больных менингитом и менингоэнцефалитом в острый период болезни / В. И. Шуляк //Запорожский медицинский журнал. − 2005. − № 4. − С. 63–65.

17. Шуляк В. И. Содержание инсулина в сыворотке крови у больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк // Проблеми ендокринної патології. − 2005. − № 3. − С. 22–25.

18. Шуляк В. И. Содержание тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови больных менингитом и менингоэнцефалитом в острый период болезни / В. И. Шуляк // Український медичний альманах. − 2005. − № 2. − С. 170–172.

19. Шуляк В. И. Состояние неспецифической эффекторной системы защиты у больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк, Т. Е. Онищенко //Український медичний альманах. − 2005. − № 5. − С. 177–179. (Здобувачеві належить ідея, аналіз літератури та викладення, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, узагальнення, формулювання висновків, підготовка до друку).

20. Шуляк В. И. Применение мелатонина в лечении больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк, Б. Г. Тютюнщиков, Т. Е. Онищенко // Запорожский медицинский журнал. − 2006. − № 3. − С. 62–68. (Здобувачеві належить ідея, участь у зборі матеріалу, статистична обробка, узагальнення, формулювання висновків, підготовка до друку).

21. Шуляк В. И. Содержание серотонина в крови и спинномозговой жидкости у больных менингитом / В. И. Шуляк, В. В. Гебеш // Запорожский медицинский журнал. − 2006. − № 2. − С. 73–75. (Здобувачеві належить ідея, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, участь у формулюванні висновків).

22. Шуляк В. И. Содержание субстратов энергообеспечения в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у больных менингитом / В. И. Шуляк, Ф. В. Шикаева, Н. М. Бугрова // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць Запорізької медичної академії післядипломної освіти. − Запоріжжя : Дике Поле, 2006. − Вип. 70, кн. 2. − С. 317–322. (Здобувачеві належить ідея, аналіз літератури, збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення, формулювання висновків, підготовка до друку).

23. Шуляк В. И. Способ оценки тяжести состояния больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. пр. Запорізької медичної академії післядипломної освіти. − Запоріжжя : Дике Поле, 2007. − Вип. 71, Т 1. − С. 333–338.

24. Шуляк В.И. Эндогенные факторы повреждения у больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць Запорізької медичної академії післядипломної освіти. − Запоріжжя : Дике Поле − 2007. − Вип.71, кн. 2, Т. 2. − С. 235−243.

25. Деклараційний патент 9852 Україна, МПК7 G 01 N 33/48, А 61 В 5/145. Спосіб оцінки тяжкості стану хворих на менінгіт / Шуляк В.І.; заявник і патентовласник Запорізька медична академія післядипломної освіти. – № u200503334 ; заявл. 11.04.05 ; опубл. 17.10.05. – Бюл. № 10.

26. Деклараційний патент 9858 Україна, МПК7 А 61 К 31/00. Спосіб лікування хворих на менінгіт / Шуляк В.І.; заявник і патентовласник Запорізька медична академія післядипломної освіти. – № u200503355 ; заявл. 11.04.05 ; опубл. 17.10.05. – Бюл. № 10.

27. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных менингитом и менингоэнцефалитом / [В. И. Шуляк, Ф. В. Шикаева, В. П. Мирошниченко, Л. В. Живица, Г. Ф. Пономаренко, Г. Ф. Вараксіна] // 2 Національний конгрес анестезіологів України, (Харків, 24−27 вересня 1996 р.) − К.: Вища школа, 1996. − С. 144−145. (Здобувачеві належить ідея, участь у аналізі літератури, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, формулювання висновків).

28. Шуляк В. І. Деякі порушення гомеостазу у хворих на менінгіт / В. І. Шуляк // Актуальні питання клінічної інсектології : V з‘їзд інфекціоністів України, (Тернопіль, 7−9 жовтня 1998 р.) − Тернопіль, 1998. − С. 354–356.

29. Шуляк В. І. До механізму порушення адаптації у хворих на менінгіт / В. І. Шуляк // 59-я итоговая науч.-практ. конф. Запорожского государственного института усовершенствования врачей, (Запорожье, 16−18 ноября 1998 г.) : тезисы докл. – Запорожье : Пресс-Партнер, 1998. − С. 102–103.

30. Шуляк В. И. Перекисне окислення ліпідів у хворих на менінгіт та менінгоенцефаліт / В. И. Шуляк // Інфекційні хвороби. Результати науково-дослідної роботи, дисертаційних досліджень. – Львів, 1999. – Вип. 6. – С. 19–20.

31. Шуляк В. И. Содержание кортизола, тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и инсулина в сыворотке крови у больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк // 60-а підсумкова наук.-практ. конф. Запорізького державного інституту удосконалення лікарів, (Запоріжжя, 8−10 листопада 1999 р.) − Запоріжжя : Орбіта-ЮГ, 1999. − С. 102–103.

32. Шуляк В. І. Деякі показники ендокринного гомеостазу у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт / В. І. Шуляк // Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб : наук.-практ. конф. і пленум Асоціації інфекціоністів України, (Львів, 18−19 травня 2000 р.) − Львів, 2000. − С. 202.

33. Шуляк В. І. Стан антиоксидантної системи у хворих на менінгіт / В. І. Шуляк // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби : наук.-практ. конф. і пленум Асоціації інфекціоністів України, (Харків, 26−27 квітня 2001 р.) − Х., 2000. − С. 167–169.

34. Шуляк В. И. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты в крови больных менингитом и менингоэнцефалитом в острый период болезни / В. И. Шуляк // Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти : наук.-практ. конф., (Ялта, 13−14 травня 2004 р.) − Ялта, 2004. − С. 67– 68.

35. Шуляк В. І. Порушення імунного статусу у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт та їх корекція / В. І. Шуляк // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб : наук.-практ. конф. і пленум Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 30 травня − 1 червня 2005 р.) − Тернопіль, 2005. − С. 224–225.

36. Шуляк В. И. Состояние систем адаптации у больных менингитом и менингоэнцефалитом с синдромом полиорганной недостаточности / В. И. Шуляк // Сепсис. Проблеми діагностики, терапії та профілактики : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, (Харків, 29−30 березня 2006 р.) − Х., 2006. − С. 263–265.

37. Шуляк В. И. Статусметрия у больных менингитом / В. И. Шуляк // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини : міжнар. наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, (Суми, 19−20 квітня 2006 р.) − Суми : Сумський державний університет, 2006. − С. 33.

38. Шуляк В. І. Статусметрія і статускорекція у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт / В. І. Шуляк // Інфекційні хвороби – загальномедична проблема: VII з’їзд інфекціоністів України, (Миргород, 27–29 вересня 2006 р.) – Тернопіль, 2006. – С. 354–356.

39. Шуляк В. І. Роль ендогенних факторів ушкодження в патогенезі герпетичних менінгоенцефалітів / В. І. Шуляк, О. М. Фірюліна, О. В. Самойленко // TORCH-інфекції: діагностика, лікування та профілактика: Всеукраїнська наук.-практ. конф., (Тернопіль, 21–23 березня 2007 р.) – Тернопіль, 2007. – С. 129–131. (Здобувачеві належить ідея, участь у зборі матеріалу, статистична обробка, узагальненя, формулювання висновків, підготовка до друку).

40. Шуляк В. И. Роль эндогенных факторов повреждения в патогенезе токсического гепатита у больных менингитом и менингоэнцефалитом / В. И. Шуляк, Е. В. Рябоконь, О. М. Фирюлина // Хвороби печінки в практиці клініціста : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, (Харків, 1–2 березня 2007 р.) − Х., 2007. − С. 320−321. (Здобувачеві належить ідея, аналіз літератури та викладення, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, формулювання висновків).

41. Шуляк В. І. Стан системи імунітету у хворих на менінгіт, ускладнений токсичним гепатитом / В. І. Шуляк, О. М. Фірюліна, О. В. Анікіна // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста : наук.-практ. конф. і пленум Асоціації інфекціоністів України, (Донецьк, 26–27 квітня 2007 р.) – Донецьк, 2007. – С. 156–157. (Здобувачеві належить ідея, аналіз літератури, участь у зборі матеріалу, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку).

**АНОТАЦІЯ**

**Шуляк В.І.** Клініко – патогенетична оцінка, прогноз і корекція реакцій систем адаптації на ендогенну інтоксикацію у хворих на менінгоенцефаліт. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.13 - інфекційні хвороби. – ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського AМH України”, Київ, 2008.

У дисертаційній роботі представлені результати досліджень, присвячених вивченню у 170 хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт клініко-патогенетичної ролі взаємодії факторів ендогенної інтоксикації - молекул середньої маси і продуктів перекисного окислювання ліпідів, захисних систем - антиоксидантної і неспецифічної й специфічної антиінфекційної, субстратів енергозабезпечення і пластичних функцій- білка, глюкози і ліпідів, систем нейроендокринної регуляції - епіталамо-гіпофизарної, гіпоталамо-панкреатичної, гіпоталамо-гіпофизарно-тиреоїдної, ренін-ангіотензин-альдостеронової, гіпоталамо-гіпофизарно-надниркової. На підставі комплексного вивчення адаптаційних механізмів у хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт розроблена програма оцінки тяжкості стану, прогнозу результату і лікування захворювання на основі статусметрії і статускорекції. Розроблена трьохрівнева інтегральна кількісна спеціалізована шкала оцінки тяжкості стану хворих і прогнозу результату захворювання на етапах надання медичної допомоги. Обґрунтовано оптимізацію терапії мелатоніном, що сприяє скороченню строків гарячкового періоду, нормалізації формули крові, санації спинномозковій рідини, зникнення менінгеальних симптомів, зменшенню кількості ускладнень і летальності.

**Ключові слова**: менінгіт, менінгоенцефаліт, ендогенна інтоксикація, антиоксидантна система, імунітет, компоненти енергозабезпечення, нейроендокрина регуляція, адаптація, статусметрія, мелатонін.

**АННОТАЦИЯ**

**Шуляк В.И.** Клинико – патогенетическая оценка, прогноз и коррекция реакций систем адаптации на єндогенную интоксикацию у больных менингиоэнцефалитом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. - ДУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского МЗ Украины”, Киев, 2008.

В диссертационной работе представлены результаты исследований, посвященных изучению у 170 больных менингитом и менингоэнцефалитом клинико-патогенетической роли взаимодействия факторов ендогенной интоксикации – молекул средней массы и продуктов перекисного окисления липидов, защитных систем: антиоксидантной, неспецифической и специфической антиинфекционной, субстратов энергообеспечения и пластических функцій – белка, глюкозы и липидов, систем нейроэндокринной регуляции – эпиталамо-гипофизарной, гипоталамо-панкреатической, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, ренин-ангиотензин-альдостероновой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой. Впервые разработана комплексная программа диагностики, прогнозирования и коррекции реакций адаптации на эндогенную интоксикацию у больных менингитом и менингоэнцефалитом. Впервые установлена взаимосвязь уровня факторов эндотоксикоза, показателей защитных систем, компонентов энергообеспечения и пластических функций, параметров нейроэндокринной регуляции в крови и СМЖ с клиническими симптомами, формой воспалительного процесса, видом возбудителя, тяжестью течения болезни, количеством и характером осложнений.

Впервые установлено, что менингоэнцефалиты, вызванные бактериально-бактериальными ассоциациями, ответственными за тяжелое течение болезни, характеризуются высоким содержимым в крови и СМЖ продуктов эндогенной интоксикации (МСМ, МДАэр и ШОпл), ферментных антиоксидантов (каталазы и церулоплазмина); низкой фагоцитарной активностью лейкоцитов (ФИ, ФЧ, НСТ-т, ИЗФ) и показателями клеточного и гуморального звеньев иммунной системы (относительное и абсолютное содержание лимфоцитов, CD3+, Ig M,G); снижением активности неферментных антиоксидантов (тиоловых групп) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (кортизола), снижением содержания компонентов энергообеспечения (общего белка и липидов).

Впервые обосновано и предложено использование мелатонина для оптимизации реакций систем адаптации у больных менингитом и менингоэнцефалитом, проведена сравнительная оценка эффективности применения мелатонина в комплексе лечебных мероприятий; выявлено положительное влияние мелатонина на снижение уровня МСМ и МДАпл, CD25+, увеличение концентрации пероксидазы, Ig М, показателей НСТ-т.

У больных менингитом и менингоэнцефалитом в сравнении с лицами контрольной группы содержание молекул средней массы, малонового диальдегида, шифових оснований в крови и спинномозговой жидкости было большим, особенно в случаях тяжелого и критического течения гнойных менингоэнцефалитов, вызванных бактерио-бактериальными и вирусно-бактериальными ассоциациями. У больных с тяжелым и критическим течением гнойных менингоэнцефалитов бактерио-бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии были увеличены уровень каталазы и церулоплазмина и снижена концентрация тиоловых групп и витаминов А, Е. При гнойных менингоэнцефалитах бактерио-бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии с тяжелым течением заболевания, выявлено повышение значений фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, индекса завершенности фагоцитоза, теста нитросинего тетразолия, реакции миграции лейкоцитов и снижение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, CD3+, CD4+, СD8+, CD25+, CD19+, CD16+, Ig М и Ig G.

При гнойном и серозном менингоэнцефалите с тяжелым и летальным исходом пневмококковой и герпетической этиологии зарегистрировано увеличение содержания глюкозы и снижение общего белка и липидов в крови, повышение концентрации белка, глюкозы и липидов в спиномозковій жидкости. У больных гнойным менингитом и менингоэнцефалитом, особенно с тяжелым и критическим течением уровни серотонина, мелатонина, инсулина, тироксина, трийодтиронина были снижены, а содержание кортизола и альдостерона было увеличено. Отмечено ослабление и исчезновение связей между системами антиоксидантной, антиинфекционной защиты, показателями энергообеспечения и пластических функций, системами нейроэндокринной регуляции, дезинтеграция в функционировании составных компонентов систем, которые принимают участие в адаптации. Установлен механизм функционирования систем адаптации по принципу “диссоциации”. Интегральная система оценки адаптационной недостаточности на основе комплексного изучения взаимодействия факторов эндотоксикоза и реакций систем адаптации организма, разрешает проводить объективную индивидуальную оценку тяжести состояния больного и прогнозировать результат болезни; специфичность, чувствительность и процент верного прогноза шкалы СНАМХ выше этих показателей в аналоговых шкалах.

Включение мелатонина в комплекс лечебных мероприятий менингита и менингоэнцефалита повышает эффективность терапии, содействуя сокращению сроков лихорадочного периода, санации спинномозговой жидкости, исчезновения менингеальных симптомов, уменьшению количества осложнений и летальности по сравнению с больными, которым применяли базисное лечение. Использование мелатонина сопровождается снижением уровня факторов эндотоксикоза в плазме и эритроцитах (малонового диальдегида), увеличением содержания компонентов антиоксидантной системы (каталазы, пероксидазы), улучшением показателей антиинфекционной защиты - снижением относительного количества CD19+, относительного и абсолютного количества CD25+, увеличением показателя НСТ-т.

**Ключевые слова**: менингит, менингоенцефалит, эндогенная интоксикация, антиоксидантная система, иммунитет, компоненты энергообеспечения, нейроэндокринная регуляция, адаптация, статусметрия, мелатонин.

**ANNOTATION**

**Shulyak V.I.** Kliniks and nosotropic estimation, prognosis and correction of reactions of the systems of adaptation, on endogenous intoxication for patients with meningoencephalitis. - the Manuscript.

Dissertation on competition of the Doctor of Medical Sciences degree in the speciality 14.01.13 – Infectious Diseases. - Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Hromashevs’kyi of Ukraine AMS, Kyiv, 2008.

In dissertational work results of the researches devoted to studying at 170 patients by a meningitis and a meningocephalitis of a clinical and pathogenetic role of interaction of factors endogenous of damage - moleculas of medium mass and products of peroxide oxidation of lipids, protective systems - anti-oxidant and nonspecific and specific anti-infectious, substrates of power supply and plastic functions -protein, a glucose and lipids, systems of a neuroendocrinal regulation – epithalamic – hypophysis, hypothalamic -pancreatic, hypothalamic-pituitary - thyroid, a renin - angiotensin - aldosteronic, hypothalamic-pituitary - adrenal are submitted. On the basis of complex studying adaptable mechanisms at patients with a meningitis and a meningoencephalitis the program of an assessment of gravity of a state, the forecast of an outcome and treatment of disease on a basis statusmetrija and statuskorrektsija is developed. The three-level integrated quantitative specialized rating scale of gravity of a state of patients and the forecast of an outcome of disease at stages of rendering of a medical care is developed. Optimization therapy of melatonin is proved, that petering meningeal syndrome, to decrease of quantity of complications and a lethality promotes, reduction of terms of the feverish term, normalization of the blood count, a sanitation of a cerebrospinal fluid.

**Key words**: a meningitis, a meningoencephalitis, endogenic damage, antioxidant system, immunodefence, components of power supply, a neuroendocrinal regulation, adaptation, statusmetrija, melatonin.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

а-ДНК - антитіла до дезоксирибонуклеїнової кислоти

АОС - антиоксидантна система

Віт.А,Е,Спл,ер -вітаміни А,Е,С плазми, еритроцитів

ГМ - гнійний менінгіт

ГМЕ - гнійний менінгоенцефаліт

ДКпл., смр  - дієнові кон'югати плазми, СМР

ІЗФ - індекс завершеності фагоцітозу

МДАпл,ер,смр - малоновий диальдегід плазми, еритроцитів, СМР

МСМпл, смр - молекули середньої маси плазми, СМР

НЕСЗ - неспецифічна ефекторна система захисту

НСТ-т - нітросинього тетразолія тест

ПОЛ - перекисне окислювання ліпідів

РМЛ - реакція міграції лейкоцитів

СМ - серозний менінгіт

СМЕ - серозний менінгоенцефаліт

СМР - спинномозкова рідина

СНАМХ - ступінь недостатності адаптації хворих на менінгіт

ТКпл, смр - триєнові кон'югати плазми, СМР

ФІ - фагоцитарний індекс

ФЧ - фагоцитарне число

ЦНС - центральна нервова система

ШЛпл, смр - шифові луги

CD3-25+ - лімфоцити із кластерами ідентифікації

Ig A, M, G - імуноглобуліни класів А, М, G

LQ - нижній квартиль

М - медіана

N - число спостережень

P - рівень значимості порівняння

r - коефіцієнт кореляції Spearman

S - статистичні показники

UQ - верхній квартиль

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>