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

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

”ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ІМЕНІ Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

**Ржевська Ольга Олександрівна**

УДК: 616.98:578.825]−07:616.831−053.2

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

14.01.13. − інфекційні хвороби

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ − 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Ходак Лариса Анатоліївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Академії медичних наук України **Андрейчин Михайло Антонович**, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри інфекційних хвороб і епідеміології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, доцент **Дорошенко Віталій Олександрович**, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України.

Захист відбудеться « 29 » жовтня 2009 р. об 11 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради 26.614.01 при ДУ ”Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” (01015, м.Київ−15, вул. І. Мазепи, 23).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ДУ ”Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України” (03038, м. Київ−38, вул. М. Амосова, 5).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 року.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вчений секретарспеціалізованої вченої радикандидат медичних наук |  |  О. Л. Панасюк  |

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Герпесвіруси є причиною значної частини інфекційної патології людини і характеризуються різноманітністю клінічних форм та шляхів передачі (Богадельников І. В., 2006; Дорошенко В. О., 2005; Малий В. П., 2008; [Schvoerer E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Schvoerer%20E%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus)., 2006). Серед них важливе місце посідає вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) − вірус герпесу людини 4 типу (ВГЛ-4).

Протягом тривалого часу ВЕБ пов`язували виключно з інфекційним мононуклеозом (Загородня С. Д., 2000; Іванова В. В., 2002; Родионова О. В., 2000; Zenda T., 2004). На сьогодні доведено роль ВЕБ у виникненні онкологічних захворювань, лихоманки неясного ґенезу, лімфопроліферативних захворювань, розсіяного склерозу, патології печінки, нирок, серця, нервової системи тощо (Андрейчин М. А., 2005; Возіанова Ж.І., 2001; Крамарєв С. О., 2004; Чернишова Л. І., 2003; Verma N., 2002). Найтяжчими захворюваннями, обумовленими ВЕБ, є ураження центральної нервової системи, насамперед енцефаліти, після яких реєструється високий відсоток інвалідизації та летальності (Маричев І. Л., 2002; Матяш В. І., 2005; Руденко А. О., 2002; Шостакович–Корецька Л. Р., 2002).

Розвиток ВЕБ-енцефалітів можливий при первинному інфікуванні вірусом або у зв`язку з реактивацією латентної ВЕБ-інфекції. Одним із проявів ВЕБ-енцефаліту може бути судомний синдром (Bingham A. C., 2000; Nishie M., 2003; [Weinberg A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Weinberg%20A%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus)., 2005). Але відсутні будь-які відомості щодо причетності ВЕБ до виникнення судом у дітей, хворих на ГРІ. Можливо, своєчасне призначення в комплексній терапії противірусних препаратів сприяло б швидшому одужанню та попередженню рецидиву судом у таких пацієнтів. ВЕБ-обумовлені захворювання нервової системи до тепер залишаються маловивченими, значна їх частина перебігає під іншими діагнозами. Багато хто зі хворих на ВЕБ-інфекцію з ураженням нервової системи потребує медико-соціальної допомоги протягом усього свого життя.

На сьогодні широко використовують препарати інтерферону в лікуванні різних захворювань, у тому числі й енцефалітів (Тітов В. М., 2001; Онищенко Г. Г., 2002; Саричев А. М., 2003). Але відомо, що у хворих на ВЕБ-інфекцію високі концентрації інтерферону можуть провокувати розвиток лімфопроліферативних захворювань у процесі подальшого життя пацієнта (Петрова Е. В., 2003). У лікуванні захворювань нервової системи, обумовлених ВЕБ, основною є специфічна противірусна терапія.

Вивчення особливостей перебігу ВЕБ-менінгітів і ВЕБ-енцефалітів та встановлення ролі ВЕБ у виникненні судомного синдрому в дітей можуть сприяти вдосконаленню діагностики захворювань нервової системи, обумовлених ВЕБ.

**Зв`язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи «Герпесвірусні інфекції у дітей (клініка, діагностика, лікування)» кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України та є завданням національної програми «Діти України» (№ державної реєстрації 0104U004428).

**Мета дослідження.** Удосконалити діагностику ВЕБ-обумовлених захворювань нервової системи у дітей шляхом вивчення даних клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження, доведення причетності ВЕБ до виникнення судомного синдрому в дітей та визначення вмісту сироваткового α−ІНФ і γ−ІНФ при різних формах ВЕБ-енцефаліту.

**Завдання дослідження:**

1. Використовуючи клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження, визначити частоту ВЕБ-менінгітів і ВЕБ-енцефалітів у структурі герпесвірусних менінгоенцефалітів у дітей.

1. Вивчити клінічні прояви ВЕБ-менінгітів і ВЕБ-енцефалітів у дітей.

3. Провести порівняльну оцінку даних інструментальних методів обстеження (ЕхоЕС, ЕЕГ, РЕГ, МРТ) при різних формах ВЕБ-енцефалітів у дітей.

4. З`ясувати причетність ВЕБ до виникнення судомного синдрому в дітей.

5. Розробити алгоритм діагностики різних форм ВЕБ-енцефалітів у дітей за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна.

6. Дослідити вміст сироваткового α−ІНФ і γ−ІНФ при різних формах ВЕБ-енцефалітів у дітей.

*Об`єкт дослідження:* ВЕБ-менінгіт, ВЕБ-енцефаліт, ГРІ зі судомним синдромом.

*Предмет дослідження:* особливості ВЕБ-менінгітів і ВЕБ-енцефалітів у дітей, дані лабораторних та інструментальних методів обстеження; вміст α−ІНФ і γ−ІНФ у сироватці крові хворих на ВЕБ-енцефаліт.

*Методи дослідження:* клінічні, біохімічні, імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція, ЕхоЕС, ЕЕГ, РЕГ, МРТ головного мозку.

**Наукова новизна отриманих результатів**

Використовуючи комплексний підхід до діагностики, встановлено частоту та узагальнено особливості уражень нервової системи при ВЕБ-інфекції в дітей.

Виділено гостру і хронічну форми ВЕБ-енцефалітів. За комплексом незалежних ознак, включаючи клініко-анамнестичні й дані МРТ головного мозку, удосконалено діагностику клінічних форм ВЕБ-енцефалітів у дітей. За допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна досліджено критерії гострої та хронічної форм ВЕБ-енцефалітів у дітей.

Доведено, що ВЕБ поряд із іншими герпесвірусами спричиняє розвиток судомного синдрому в дітей.

Виявлено зміни вмісту сироваткового α−ІНФ і γ−ІНФ при різних формах ВЕБ-енцефалітів у дітей.

**Практичне значення отриманих результатів**

За підсумками наукових досліджень удосконалено діагностику ВЕБ-захворювань нервової системи, розроблено диференційно-діагностичні критерії й алгоритм діагностики гострої та хронічної форм ВЕБ-енцефалітів у дітей.

У зв`язку зі встановленням ролі ВЕБ у виникненні судомного синдрому в дітей обгрунтовано необхідність призначення не тільки протисудомних, а й противірусних препаратів, що сприяє підвищенню ефективності лікування ВЕБ-захворювань.

Розроблено методичні рекомендації ″Сучасні можливості лабораторної діагностики ВЕБ−інфекції″, затверджені МОЗ України, які впроваджено в лікувальну практику Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні, клініки інфекційних хвороб Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги, Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні, Миколаївської обласної інфекційної лікарні, Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні, Центральної районної лікарні м. Путивля Сумської обл., Центральної районної лікарні м. Ромни Сумської обл.

Матеріали дисертації впроваджено в педагогічний процес на кафедрах Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (дитячих інфекційних хвороб, інфекційних хвороб, клінічної лабораторної діагностики) та медичному коледжі Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача**

Автором самостійно здійснено інформаційний пошук із досліджуваної проблеми, проаналізовано й узагальнено дані наукової літератури, підготовано огляд літератури, обґрунтовано актуальність теми дослідження, сформульовано його мету і задачі. Дисертант особисто розробила карти дослідження хворих, провела аналіз медичної документації та клінічних спостережень. За допомогою стандартних комп`ютерних програм виконано статистичну обробку отриманих даних, проаналізовано й узагальнено результати, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Автор підготувала до друку наукові праці, виступи, організувала впровадження розробок у практичну діяльність лікувальних закладів.

**Апробація результатів дослідження**

Основні положення результатів дослідження було представлено на науково-практичній конференції ″Наука і практика − сімейній медицині″ (Харків, 2003); Конгресі педіатрів України ″Актуальні проблеми і напрями педіатрії на сучасному етапі″ (Київ, 2003); науково-практичній конференції ″Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров`я″ (Харків, 2004); науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України ″Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз″ (Тернопіль, 2004); науково-практичній конференції з міжнародною участю ″Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в ΧΧΙ веке″ (Донецьк, 2005); VΙΙ з`їзді інфекціоністів України ″Інфекційні хвороби − загальномедична проблема″ (Миргород, 2006); науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України ″Хвороби печінки в практиці інфекціоніста″ (Донецьк, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю ″Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному та госпітальному етапах″ (Харків, 2008); науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів ″Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів″ (Харків, 2009); щорічних підсумкових науково-практичних конференціях Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні (Харків, 2005−2008); науково-методичних засіданнях кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (Харків, 2007−2008); науково-методичному засіданні медичного коледжу Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (Харків, 2008−2009).

Дисертаційна робота апробована 9 лютого 2009 року на спільній нараді кафедр Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (дитячих інфекційних хвороб, інфекційних хвороб, дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, паразитарних хвороб і тропічної медицини) та кафедр Харківського національного медичного університету МОЗ України (дитячих інфекційних хвороб, інфекційних хвороб).

Дисертаційна робота апробована 3 квітня 2009 року на засіданні апробаційної ради з попереднього розгляду дисертацій при ДУ ”Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 6 статей (5 − у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України) та 10 тезисних робіт конференцій. Оформлено 3 деклараційних патенти на корисну модель.

**Структура та об`єм дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках машинопису і складається зі введення, огляду літератури, 5 розділів власних спостережень, аналізу отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Матеріали роботи проілюстровано 32 таблицями, 11 малюнками та 2 фотографіями.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи досліджень.** За період з 2003 по 2007 роки в Обласній дитячій інфекційній клінічній лікарні м. Харкова перебувало 345 пацієнтів із ураженням нервової системи герпесвірусної етіології (табл. 1).

Таблиця 1

Ураження нервової системи герпесвірусної етіології

|  |  |
| --- | --- |
| Етіологія | Кількість хворих |
| Абс. число | % |
| Енцефаліт (n=150) |
| Вірус простого герпесу (ВПГ 1/2) | 56 | 37,3 |
| Цитомегаловірус (ЦМВ) | 43 | 28,7 |
| Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) | 41 | 27,3 |
| Вірус оперізувального герпесу  | 6 | 4,0 |
| Вірус герпесу людини 6-го типу | 4 | 2,7 |
| Менінгіт (n=116) |
| Вірус простого герпесу (ВПГ 1/2) | 46 | 39,7 |
| Цитомегаловірус (ЦМВ) | 41 | 35,3 |
| Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) | 24 | 20,7 |
| Вірус герпесу людини 6-го типу | 4 | 3,4 |
| Вірус оперізувального герпесу  | 1 | 0,9 |
| Гострі респіраторні інфекції зі судомним синдромом (n=75) |
| Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) | 59 | 78,7 |
| Вірус простого герпесу (ВПГ 1/2) | 7 | 9,3 |
| Цитомегаловірус (ЦМВ) | 5 | 6,7 |
| Вірус герпесу людини 6-го типу | 4 | 5,3 |
| Полірадикулонейропатія (n=4) |
| Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) | 2 | 50,0 |
| Цитомегаловірус (ЦМВ) | 2 | 50,0 |
| Всього | 345 хворих |

ВЕБ посідає ΙΙΙ місце за частотою виникнення енцефалітів і менінгітів, поступаючись ВПГ та ЦМВ. У структурі герпесвірусних менінгітів і енцефалітів ВЕБ-енцефаліти склали 27,3 % спостережень, менінгіти – 20,7 %. У розвитку ГРІ із енцефалітною реакцією найбільше значення мав ВЕБ як етіологічний чинник − 78,7 %.

У роботі представлено результати клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження 126 пацієнтів віком від 4 місяців до 16 років, які надійшли до Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова з діагнозом «менінгіт», «енцефаліт», «гостра респіраторна інфекція зі судомним синдромом», «полірадикулонейропатія», обумовлені ВЕБ.

Найбільша захворюваність на ГРІ з енцефалітною реакцією визначалася у дітей раннього віку (1−3 роки), на ВЕБ-енцефаліт − у віковій категорії від 4 до 6 років, на ВЕБ-менінгіт − від 7 до 12 років. Хлопчики хворіли на ГРІ зі судомними синдромом у 1,6 разу частіше порівняно з дівчатками, на енцефаліт − приблизно з однаковою частотою з дівчатками, а на менінгіт − у 2,0 рази частіше за дівчаток. Захворювання на полірадикулонейропатію спостерігалося у двох хлопчиків старше 7 років.

У всіх хворих діагноз і форму захворювання встановлювали на підставі даних клініко-анамнестичних, лабораторних (імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція, цитоскопічне дослідження, реакція імунофлюоресценції) та інструментальних (ЕхоЕС, ЕЕГ, РЕГ, МРТ головного мозку) методів обстеження.

Вірусологічні дослідження проводили у вірусологічній лабораторії Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова та у лабораторії молекулярної діагностики та клітинних біотехнологій «Вірола» (ліцензія МОЗ України № 010762 від 17.01.1998 р.).

Етіологічну верифікацію діагнозу здійснювали визначенням вірусоспецифічних антитіл у крові (EBV VCA IgМ, EBV EA IgG та EBV NA IgG) методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Вектор-Бест» (Росія). Молекулярно-біологічні дослідження включали встановлення реплікативної активності ВЕБ шляхом виявлення в сироватці крові та лікворі ДНК ВЕБ якісним методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням набору «Цитолізин» (ЦНДІ епідеміології МОЗ РФ). Виключення мікст-інфекції здійснювали на підставі негативних результатів обстеження на ентеровіруси, борелії, хламідії, бактеріологічного дослідження ліквору, крові, слизу з носоглотки на менінгокок, цитоскопічного дослідження ліквору, слини і сечі на наявність цитомегалоклітин. Усі хворі були обстежені за допомогою імуноферментного аналізу і полімеразної ланцюгової реакції на маркери герпесвірусів (ВПГ, ЦМВ, віруси герпесу людини 3-го та 6-го типів).

Діагноз ВЕБ-інфекції встановлювали на підставі не менше, ніж двох позитивних маркерів до ВЕБ. Вирішальне значення мало виявлення ДНК ВЕБ у лікворі, що підтверджувало етіологію неврологічного захворювання. До групи уражень нервової системи вірусом Епштейна-Барр, що вивчалася, відносили пацієнтів, у яких виявляли маркери ранньої фази до ВЕБ та ДНК ВЕБ у лікворі за умов відсутності активності інших збудників.

110 хворих на ГРІ з енцефалітною реакцією були обстежені на наявність вірусних антигенів найбільше розповсюджених респіраторних вірусних інфекцій (аденовірусну, грип, парагрип, респіраторно-синцитіальну інфекцію) за допомогою імунофлюоресцентного методу та на маркери герпесвірусних інфекцій методами імуноферментного аналізу й полімеразної ланцюгової реакції.

Для уточнення уражень ЦНС усім хворим на ВЕБ-менінгіт і ВЕБ-енцефаліт у Обласній дитячій інфекційній клінічній лікарні м. Харкова проводилося ехоенцефалоскопічне (ультразвукове) дослідження головного мозку апаратом «УЗИ-сканер−628» (Харків, Україна) з використанням датчиків 5,0 та 7,5 МГц.

Дослідження біоелектрогенеза головного мозку здійснювали методом електроенцефалографії, результати реєстрували на восьмиканальному чорнильному електроенцефалографі EEG8S фірми «Medicor» (Угорщина). Для визначення гемодинамікисудин головного мозкупроводили реоенцефалографію. Запис реоенцефалограм виконували електроенцефалографом із реографічною приставкою. При ураженні нервової системи з метою визначення патологічних вогнищ проводили магнітно-резонансну томографію головного мозку за допомогою апарата «Образ−1» (Москва, Росія) потужністю 0,12 Т у Обласній клінічній лікарні м. Харкова.

У хворих на ВЕБ-енцефаліт визначали показники γ−ІНФ і α−ІНФ у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів ProCon IF2 plus виробництва ТОВ «Протеїновий контур» (м. Санкт-Петербург, Росія) у лабораторії Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. За норму показників α−ІНФ прийняті дані «Вектор-Бест», Новосибірськ (2003 р.), та Д. Б. Пенькова (2003 р.), що склали (24,5±1,2) пкг/мл. За норму показників γ−ІНФ прийняті дані О. В. Петрової (2003 р.) − (43,6±1,09) пкг/мл. Показники сироваткового ІНФ не залежать від віку пацієнтів (Даминов Т. А., 2002).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакетів програм STATISTICA 6.0 і EXCEL. Для роботи з альтернативною варіацією використовували методи довірчих інтервалів і методи аналізу таблиць сполученості. При аналізі неперервних показників користувалися непараметричним методом Фішера й критерієм Манна-Уітні, а для оцінки взаємозв`язків між показниками розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Проведені дослідження дозволили виділити наступні групи: ГРІ зі судомним синдромом, енцефаліти, менінгіти, менінгоенцефаліти, полірадикулонейропатії, обумовлені ВЕБ.

Переважну більшість хворих було госпіталізовано з приводу ГРІ зі судомним синдромом − 59 (46,8 %). Діагноз ВЕБ-енцефаліт встановлено 35 (27,8 %) пацієнтам, ВЕБ-менінгоенцефаліт − 6 (4,8 %). Зважаючи на невелику кількість пацієнтів із менінгоенцефалітом і враховуючи те, що у хворих обох груп визначалася вогнищева неврологічна симптоматика, вони були об`єднані в одну групу – енцефалітів (n=41). ВЕБ-менінгіт діагностовано в 24 (19,0 %) дітей, полірадикулонейропатію − в 2 (1,6 %). Враховуючи поодинокі випадки захворювань на полірадикулонейропатію, зазначену патологію не було включено до групи спостережень.

За допомогою результатів імуноферментного аналізу з`ясовано, що ВЕБ-енцефаліт і ВЕБ-менінгіт були проявом реактивації хронічної ВЕБ-інфекції у 56 (86,2 %) пацієнтів, первинної ВЕБ-інфекції – у 9 (13,8 %).

Встановлено зв`язок між виникненням ВЕБ-обумовленої патології ЦНС і захворюваністю на інфекційний мононуклеоз. ВЕБ-менінгіт і ВЕБ-енцефаліт у 52 (78,5 %) дітей були самостійними клінічними формами, проте у 13 (20,0 %) спостерігали зв`язок між виникненням зазначеної патології та захворюваністю на інфекційний мононуклеоз: неврологічні прояви випереджали, були супутніми чи виникали після розвитку клініки мононуклеозу. 1 (1,5 %) хворий мав ІМ в анамнезі.

У клінічному перебігові ВЕБ-захворювань ЦНС виділено 4 синдроми: загальноінфекційний, загальномозковий, менінгеальний, вогнищевої неврологічної симптоматики (для енцефалітів).

Загальноінфекційний синдром був представлений підвищенням температури тіла від субфебрильної (більше притаманно для ВЕБ-енцефаліту − 70,7 % хворих) до фебрильної (для ВЕБ-менінгіту − 75,0 %).

Загальномозковий синдром у вигляді головного болю, нудоти, блювання був характерний для клініки ВЕБ-менінгіту. Порушення свідомості спостерігалося виключно в дітей з енцефалітом: найтяжчі форми (кома та сопор) − у 11 (26,8 %), загальмування − у 15 (36,6 %). У 18 (43,9 %) пацієнтів із ВЕБ-енцефалітом свідомість залишалася збереженою. Судоми були основною клінічною ознакою ВЕБ-енцефаліту (р<0,01), указували на тяжкість перебігу захворювання й характеризувалися тонічним і клонічним компонентами. Генералізовані судомні напади спостерігалися в 34 (82,9 %) хворих на енцефаліт, парціальні − в 13 (31,7 %). Судомні напади зі складною симптоматикою виявлені у 12 (29,3 %) пацієнтів, із них психомоторні спостерігалися у 7 (17,1 %), психосенсорні – у 5 (12,2 %).

Для встановлення особливостей перебігу ВЕБ-менінгітів у дітей групу порівняння склали 20 хворих на ентеровірусний менінгіт. Для ВЕБ-менінгіту на відміну від ентеровірусного притаманно: лімфоцитарний, переважно двозначний цитоз – (78,1±14,9×106 /л) проти 147,2±19,9×106 /л) (р<0,05), тривале санування ліквору – (21,6±3,1) та (13,5±0,9) діб відповідно (р<0,05), затяжний перебіг захворювання – (25,2±0,6) проти (14,7±2,6) діб (р<0,05).

Серед хворих на ВЕБ-енцефаліт у 6 (14,6 %) визначали запальні зміни в лікворі, переважно у вигляді двозначного плеоцитозу; тож таким пацієнтам було встановлено діагноз менінгоенцефаліту.

У періоді розпалу клінічної симптоматики в пацієнтів з енцефалітом на перший план виступала вогнищева неврологічна симптоматика (табл. 2).

## Таблиця 2

Частота вогнищевої неврологічної симптоматики у хворих на ВЕБ-енцефаліт

|  |  |
| --- | --- |
| Симптоми | Кількість хворих |
| Абс. число | % |
| Пірамідна симптоматика:  плегія парез пірамідна недостатність (патологічні симптоми)  | 3921324 | 95,14,931,758,5 |
| Ураження черепних нервів | 25 | 61,0 |
| Атаксія | 17 | 41,5 |
| Екстрапірамідна симптоматика:Гіперкінези стовбурові: тремор, міоклонії підкоркові: хореоатетоз | 16106 | 39,024,414,6 |
| Порушення вищих коркових функцій (афазія, апраксія) | 13 | 31,7 |
| Всього хворих | 41 | 100 |

Пірамідну симптоматику визначали у 39 (95,1 %) хворих на енцефаліт, із них 24 (58,5 %) мали незначно чи помірно виражену пірамідну недостатність (порушення м`язового тонусу, анізорефлексія та наявність патологічних знаків), 15 (36,6 %) − глибокі ураження пірамідних шляхів (моно-, геміплегія і геміпарез).

Атаксію спостерігали у 17 (41,5 %) пацієнтів, екстрапірамідну недостатність – у 16 (39,0 %), порушення вищих коркових функцій (афазію, апраксію) – у 13 (31,7 %).

Ураження черепних нервів було виявлено у 25 (61,0 %) дітей, яких залежно від порушених функцій поділено на 3 групи (табл. 3).

Таблиця 3

Частота уражень черепних нервів у хворих на ВЕБ-енцефаліт

|  |  |
| --- | --- |
| Уражені нерви | Кількість хворих |
| Абс. число | % |
| Окорухові (ΙΙΙ, VΙ пари) | 25 | 61,0 |
| Лицьовий (VΙΙ пара) | 13 | 31,7 |
| Бульбарні (Χ, ΧΙΙ)  | 6 | 14,6 |
| Всього хворих | 41 | 100 |

Найчастіше − 25 (61,0 %) пацієнтів − при ВЕБ**-**енцефаліті зустрічалося ураження ΙΙΙ пари черепних нервів.

У періоді розпалу неврологічної симптоматики в 34 (82,9 %) хворих виключно на ВЕБ**-**енцефаліт визначали уповільнення психічних реакцій, зміни емоційного фону, психопатологічні розлади. Неадекватну поведінку, негативізм виявляли у 14 (34,1 %) пацієнтів, епізоди психомоторного збудження, зорових галюцинацій – у 8 (19,5 %), емоційну лабільність – у 8 (19,5 %), психопатологічні розлади на взірець страхів, тривоги, порушення пам`яті – у 4 (9,8 %).

У роботі виділено 2 клініко-патогенетичні форми ВЕБ-інфекції: гостру та хронічну, а за ступенем активності інфекційного процесу: латентну й реактивовану. Отже, ВЕБ-енцефаліт може бути проявом наступних форм ВЕБ-інфекції: «гострої первинної»; «реактивованої латентної»; «хронічної активної». Приналежність до тієї чи іншої групи встановлювали за результатами імуноферментного аналізу й полімеразної ланцюгової реакції.

«Гостра первинна» ВЕБ-інфекція у вигляді ВЕБ-енцефаліту розвивалася під час первинного інфікування ВЕБ, що підтверджують дані імуноферментного аналізу (наявність ранніх і відсутність пізніх антитіл). Захворювання на ВЕБ-енцефаліт як прояв «реактивованої латентної» ВЕБ-інфекції виникало у пацієнтів вперше в житті. До цього часу ВЕБ-інфекція, ймовірно, перебігала безсимптомно чи інколи відбувалася реактивація у вигляді ГРІ (згідно з даними анамнезу). Те, що причиною енцефаліту є реактивація ВЕБ-інфекції, підтверджували результати імуноферментного аналізу (наявність ранніх та пізніх антитіл) і полімеразної ланцюгової реакції (ДНК ВЕБ у лікворі) за умов відсутності активності інших збудників. Захворювання на ВЕБ-енцефаліт мало гострий характер і клінічно не відрізнялося від енцефаліту як прояву «первинної ВЕБ-інфекції», тому вони були поєднані в спільну клініко-патогенетичну форму ВЕБ-інфекції – гостру.

ВЕБ−енцефаліт як прояв «хронічної активної інфекції» розвивався поступово, мляво і мав тривалий, протягом кількох років, перебіг. Це захворювання було віднесено до другої клініко-патогенетичної форми – хронічної.

Гостру форму ВЕБ-енцефаліту визначено у 63,4 % спостережень, хронічну − у 36,6 %.

За допомогою методу неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна було сформульовано диференційно-діагностичні критерії для різних форм ВЕБ-енцефаліту. Для гострої форми на відміну від хронічної були притаманні такі неврологічні прояви та їх частота: наявність судом вперше в житті – 69,3 %, ураження черепних нервів – 88,5 %, пірамідна симптоматика (геміпарез) − 46,2 %. Для хронічної форми: попередні захворювання нервової системи в анамнезі (ВЕБ-менінгіт, ВЕБ-енцефаліт, судомний синдром тощо) – 100,0 %; неврологічна екстрапірамідна симптоматика – 66,7 %.

Пацієнтам з ураженнями ЦНС, обумовленими ВЕБ, у комплекс обстеження було включено ехоенцефалоскопію, електроенцефалографію, реоенцефалографію, а для виявлення анатомо-морфологічних змін паренхіми мозку та його порожнинних систем проводили магнітно-резонансну томографію головного мозку.

Результати ехоенцефалоскопії на початку захворювання засвідчили, що для ВЕБ-менінгіту притаманна гіпертензія І ступеня − 21 (87,5 %) пацієнт. 2 (8,3 %) дітей із менінгітом мали гіпертензію ΙΙ−ΙΙΙ ступеня, 1 (4,2 %) – нормотензію. При ВЕБ-енцефаліті переважно визначали нормотензію – 23 (56,1 %) дитини. Підвищення внутрішньочерепного тиску ΙΙ−ΙΙΙ ступеня спостерігали у 11 (26,8 %) хворих на енцефаліт, гіпертензію Ι ступеня – у 5 (12,2 %), гіпотензію – у 2 (4,9 %). Гіпертензію ІІ−ІІІ ступеня визначали переважно при гострій формі ВЕБ-енцефаліту, проте разом із внутрішньочерепною гіпотензією вона не мала диференційно-діагностичного значення (р>0,05). На момент виписки зі стаціонару в усіх хворих визначено нормотензію, лише у 3 (4,6 %) дітей із ВЕБ-менінгітом виявлено стійкий лікворно-гіпертензивний синдром.

За даними ЕЕГ для ВЕБ-енцефаліту притаманні прояви підвищеної судомної готовності – 26 (86,6 %) пацієнтів, дифузні зміни в головному мозку – 24 (80,0 %), переважно з ознаками порушення функціонування коркових відділів – 18 (60,0 %).

При реографічному дослідженні пацієнтів із ВЕБ-менінгітом і ВЕБ-енцефалітом у 12 (100,0 %) виявляли ознаки судинної дистонії.

Зміни на МРТ головного мозку, яку проводили всім хворим із підозрою на енцефаліт, дозволили поділити пацієнтів на 2 групи: з гострою (І група) та хронічною (ІІ група) формою енцефаліту (табл. 4).

Таблиця 4

Патологічні зміни структури головного мозку в хворих на

ВЕБ-енцефаліт за даними МРТ головного мозку

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Ι група | ΙΙ група | р |
| Абс.число | % | Абс.число | % |
| Вогнища запалення укорково-підкоркових ділянках | 18 | 72,0 | 1 | 6,7 | <0,01 |
| Розширеннясубарахноїдальних просторів | 13 | 52,0 | 15 | 100 | <0,01 |
| Набряк слизових оболонок основних пазух носа | 11 | 44,0 | 2 | 13,3 | <0,05 |
| Підвищений МР-сигналз оболонок мозку | 7 | 28,0 | 1 | 6,7 | >0,05 |
| Вогнища запалення у стовбурі мозку | 6 | 24,0 | 0 | 0 | <0,05 |
| Розширення шлуночків | 4 | 16,0 | 11 | 73,3 | <0,01 |
| Гіпотрофія кори головного мозку | 2 | 8,0 | 13 | 86,7 | <0,01 |
| Ураження гіпоталамусу | 1 | 4,0 | 0 | 0 | >0,05 |
| Перивентрикулярний гліоз | 1 | 4,0 | 5 | 33,3 | <0,05 |
| Витончення мозолистого тіла | 1 | 4,0 | 3 | 20,0 | >0,05 |
| Фіброзні зміни у придаткових пазухах носа | 0 | 0 | 4 | 26,7 | <0,01 |
| Гіпотрофія мозочка | 0 | 0 | 3 | 20,0 | <0,05 |
| Дистрофія білої речовини | 0 | 0 | 2 | 13,3 | >0,05 |
| Арахноїдальна кіста | 0 | 0 | 1 | 6,7 | >0,05 |
| Всього хворих | 25 | 100 | 15 | 100 |  |

Для гострої форми ВЕБ-енцефаліту, за даними МРТ, притаманні корково-підкоркові ураження (72 % хворих), а для хронічної − розширення субарахноїдальних просторів (100,0 %), ознаки гіпотрофії кори головного мозку (86,7 %) і внутрішньої гідроцефалії (73,3 %).

Встановлення форми ВЕБ-енцефаліту в перші дні після госпіталізації мало важливе значення, адже за умов раннього призначення противірусної терапії дозволяло прогнозувати кінець і можливі наслідки захворювання. За допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна з використанням значень діагностичного коефіцієнту й показників інформативності анамнестичних, клінічних і МРТ-ознак було сформульовано узагальнений алгоритм диференційної діагностики гострої та хронічної форм ВЕБ-енцефаліту (табл. 5).

Форму енцефаліту встановлювали шляхом складання діагностичних коефіцієнтів до досягнення діагностичного порогу (≥ 13,0). Знак «плюс» біля суми указував на гостру форму, знак «мінус» − на хронічну.

Таблиця 5

Алгоритм диференційної діагностики гострої та хронічної форм

ВЕБ-енцефаліту в дітей за ступенем інформативності

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показника | Діагностичнийкоефіцієнт | Інформативність |
| Гіпотрофія кори головного мозку (МРТ) | ні | +8,5 | 7,39 |
| так | -10,2 |
| Строки початку специфічної терапії, дні | У перші 2 дні | +9,3 | 7,22 |
| 3−6-й день | +8,0 |
| Після 7-го дня | -8,2 |
| Корково-підкоркові ураження (МРТ) | ні | -5,2 | 4,94 |
| так | +10,0 |
| Судоми, що виникли вперше в житті | ні | -4,8 | 4,56 |
| так | +9,9 |
| Гіперкінези стовбурові (тремор, міоклонії) | ні | +5,1 | 4,43 |
| так | -11,8 |
| ГРІ зі судомним синдромом в анамнезі | ні | +3,8 | 4,36 |
| так | -11,8 |
| Розширення шлуночків (МРТ) | ні | +5,0 | 3,28 |
| так | -6,5 |
| Ознаки зовнішньої гідроцефалії (МРТ) | ні | +9,1 | 2,85 |
| так | -2,8 |
| Захворювання нервової системи в анамнезі | ні | +2,3 | 2,68 |
| так | -11,1 |
| Екстрапірамідна симптоматика | ні | +3,6 | 1,80 |
| так | -4,6 |
| Порушення внутрішньочерепного тиску (ЕхоЕС) | ні | -1,2 | 1,56 |
| Гіпертензія І ст. | -4,0 |
| Гіпертензія ІІ−ІІІ ст. | +7,4 |
| Гіпотензія | -2,6 |
| Гліоз (МРТ) | ні | +1,5 | 1,54 |
| так | -9,1 |
| Фіброзні зміни у пазухах носа (МРТ) | ні | +1,5 | 1,52 |
| так | -9,8 |
| ВЕБ-енцефаліт в анамнезі | ні | +1,5 | 1,52 |
| так | -9,8 |
| Хореоатетоз | ні | +1,5 | 1,52 |
| так | -9,0 |
| Повторні ГРІ в анамнезі | ні | +3,2 | 1,26 |
| так | -4,9 |
| Малі генералізовані судомні напади | ні | +2,3 | 1,16 |
| так | -4,5 |
| Продовження табл. 5 |
| Набряк придаткових пазух носа (МРТ) | ні | -2,0 | 1,12 |
| так | +5,2 |
| Ураження ΙΙΙ пари черепно-мозкових нервів | ні | -3,4 | 0,99 |
| так | +2,6 |
| Гіпотрофія мозочка (МРТ) | ні | +1,0 | 0,98 |
| так | -8,8 |
| Ураження стовбура головного мозку (МРТ) | ні | -1,1 | 0,92 |
| так | +6,6 |
| Інфекційний мононуклеоз в анамнезі | ні | -1,1 | 0,89 |
| так | +6,6 |
| Ураження арахноїдальних оболонок (МРТ) | ні | -1,1 | 0,75 |
| так | +6,0 |
| Ураження мозолистого тіла (МРТ) | ні | +1,5 | 0,62 |
| так | -9,1 |
| Травми голови в анамнезі | ні | -1,0 | 0,58 |
| так | +5,8 |
| Дистрофія білої речовини головного мозку (МРТ) | ні | +0,6 | 0,50 |
| так | -7,0 |

Розроблено діагностичні критерії різних форм ВЕБ-енцефаліту (табл. 6).

Таблиця 6

Діагностичні критерії гострої та хронічної форм ВЕБ-енцефаліту

|  |  |
| --- | --- |
| Форма | Ознаки |
| Гостра  | Клінічні* виникнення судом вперше в житті
* ураження черепно-мозкових нервів (VΙΙ пара)
* геміпарез
 | Лабораторні* наявність ДНК ВЕБ у лікворі
* маркерів ранньої фази (EBV VCA IgМ та/чи EBV EA IgG) у крові чи лікворі. Наявність маркерів пізньої фази (EBV NA IgG) необов`язкова

МРТ головного мозку: * корково–підкоркові ураження
 |
| Хронічна  | Клінічні* захворювання нервової системи в анамнезі
* екстрапірамідна симптоматика
 | Лабораторні* наявність ДНК ВЕБ у лікворі
* маркерів ранньої фази (EBV VCA Ig М та/чи EBV EA IgG) і пізньої фази (EBV NA IgG) у крові чи лікворі

МРТ головного мозку:* ознаки зовнішньої гідроцефалії
* гіпотрофія кори головного мозку
* розширення шлуночків
 |

Залежно від наслідків захворювання на момент виписки зі стаціонару реконвалесцентів поділяли на 2 групи: з повним одужанням і одужанням із залишковими явищами (табл. 7).

Таблиця 7

Частота різних наслідків ВЕБ-менінгітів і ВЕБ-енцефалітів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Наслідок | Менінгіт  | Енцефаліт | р |
| Абс. число | % | Абс. число | % |
| Видужання без залишкових явищ | 24 | 100,0 | 21 | 51,2 | <0,01 |
| Видужання із залишковими явищами | 0 | 0 | 20 | 48,8 | <0,01 |
| Всього хворих | 24 | 100 | 41 | 100 |  |

Всі пацієнти з ВЕБ**-**менінгітом повністю видужали. У 21 (51,2 %) реконвалесцента ВЕБ**-**енцефаліту захворювання закінчилося повним одужанням. У 20 (48,8 %) дітей на момент виписки залишалася неврологічна симптоматика, з них 9 (45,0 %) мали прояви пірамідної недостатності, 11 (55,0 %) **−** екстрапірамідної (гіперкінези).

Виявлено залежність між строками початку специфічної противірусної терапії та наслідками ВЕБ**-**енцефаліту. Призначення у перші 48 годин від початку захворювання противірусної терапії препаратами Ацикловіру (Віролекс) внутрішньовенно у дозі 10 мг/кг 3 рази на добу протягом 7**−**10 діб з подальшим переходом на пероральний прийом сприяло легшому перебігу хвороби та повному одужанню. У 48,8 % реконвалесцентів ВЕБ-енцефаліту на момент виписування спостерігали залишкові явища, що обумовлено пізньою госпіталізацією і несвоєчасним призначенням специфічної терапії.

Окрему групу спостереження (n**=**110) склали хворі, яких було госпіталізовано до клініки з діагнозом ГРІ зі судомним синдромом. Переважну більшість склали діти раннього віку **−** 78,0 %.

Усіх дітей було обстежено на наявність вірусних антигенів найбільше розповсюджених респіраторних вірусних інфекцій за допомогою імунофлюоресцентного методу, а також на маркери герпесвірусних інфекцій, у тому числі до ВЕБ. У 75 (68,2 %) хворих, госпіталізованих із діагнозом ГРІ зі судомним синдромом, визначали специфічні маркери активної фази до герпесвірусів.

Залежно від отриманих результатів виділено наступні групи хворих на ГРІ: 1) обумовлені ВЕБ, 2) вірусами респіраторної групи (аденовірус, вірус грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус), 3) іншими герпесвірусами (ВПГ, ЦМВ, вірус герпесу людини 6-го типу), 4) мікст-інфекцією (ВЕБ із вірусами респіраторної групи), 5) мікст-інфекцією (ВЕБ з іншими герпесвірусами), 6) невстановленої етіології (рис.1).

Рис. 1. Відсотковий склад етіологічної структури захворювань на ГРІ зі судомним синдромом.

Виявлення виключно специфічних маркерів до ВЕБ дозволяло діагностувати моно-ВЕБ-інфекцію у 31 (28,2 %) хворого, мікст-інфекцію ВЕБ із вірусами респіраторної групи **−** у 17 (15,5 %), мікст-інфекцію ВЕБ з іншими герпесвірусами **−** у 11 (10,0 %). У хворих без специфічних маркерів до ВЕБ велику роль у виникненні судом відігравали віруси респіраторної групи **−** 29 (26,4 %) пацієнтів чи інші герпесвіруси (ВПГ, ЦМВ, вірус герпесу людини 6-го типу) **−** 16 (14,5 %).

Для вивчення особливостей перебігу ВЕБ**−**інфекції зі судомним синдромом обстежених хворих було поділено на 2 групи: з наявністю маркерів активної фази до ВЕБ і не інфіковані ВЕБ.

Одним з головних клінічних симтомів при ГРІ зі судомним синдромом було підвищення температури тіла різного ступеня. У 94,0 % пацієнтів без специфічних маркерів до ВЕБ судомні скорочення, очевидно, були викликані саме гіпертермією, оскільки виникали на фоні фебрильної лихоманки. У хворих на ВЕБ-інфекцію також визначалася фебрильна температура тіла, лише у 14 (23,7 %) судоми з`являлися на фоні субфебрилітету, що, ймовірно, обумовлено не гіпертермією, а здатністю ВЕБ порушувати медіаторний обмін у мозку (Темін П.А., 2001).

Захворювання на ВЕБ-інфекцію зі судомним синдромом мало важчий перебіг на відміну від випадків з негативними маркерами до ВЕБ (табл. 8).

Таблиця 8

Тривалість клінічних симптомів (у добах, М±m)

при ГРІ зі судомним синдромом залежно від інфікування ВЕБ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Симптом | Інфікування ВЕБ(n=59) | Не виявлено ВЕБ(n=51) | р |
| Гіпертермія | 3,5±1,1 | 2,0**±**0,2 | >0,05 |
| Риніт, кашель | 4,2**±**0,2 | 6,7**±**0,3 | <0,01 |
| Лімфаденопатія | 11,5**±**0,3 | 5,8**±**0,2 | <0,01 |
| Закладання носа | 9,8**±**0,7 | 5,6**±**0,4 | <0,01 |
| Тривалість перебування в стаціонарі | 13,5**±**0,4 | 7,3**±**0,7 | <0,01 |

У дітей, хворих на ВЕБ**-**інфекцію, порівняно з пацієнтами без маркерів до ВЕБ були притаманні незначні катаральні явища, триваліші лімфаденопатія та період утрудненого носового дихання.

У хворих обох груп переважали генералізовані судомні напади (табл. 9).

Таблиця 9

Характеристика судомного синдрому при ГРІ

залежно від інфікування ВЕБ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ознака | Інфікування ВЕБ(n=59) | Не виявлено ВЕБ(n=51) | р |
| Абс. число | % | Абс. число | % |
| Судоми в анамнезі | 36 | 61,0 | 12 | 23,5 | <0,01 |
| Генералізовані тоніко-клонічні судомні напади | 54 | 91,5 | 49 | 96,1 | >0,05 |
| Тривалість судом (дні) 1−2 3 і більше | 465 | 78,08,5 | 501 | 98,02,0 | <0,01>0,05 |
| Тривалість судом (хвилини) 1−2 3 і більше | 4019 | 67,866,1 | 483 | 94,15,9 | <0,01<0,01 |
| Повторні судоми | 13 | 22,0 | 4 | 7,8 | =0,04 |
| Кратність 1−2 рази на добу 3 рази і більше | 527 | 88,111,9 | 501 | 98,02,0 | =0,05=0,05 |

Судоми в пацієнтів із ВЕБ-інфекцією були тривалішими, повторні судомні напади спостерігали частіше, кратність їх виникнення коливалася від 1 до 10 епізодів на добу. У хворих без маркерів до ВЕБ визначали переважно короткочасні судоми, їх кратність дорівнювала 1−2 рази на добу протягом перших 1−2 діб. Зміни у неврологічному статусі й психомоторному розвитку в пацієнтів, не інфікованих ВЕБ, не виявляли. Серед хворих на ВЕБ-інфекцію у 21 (35,5 %) визначали психо-моторне збудження.

Усі діти обох груп виписувалися в задовільному стані під нагляд невролога. У хворих, які отримували специфічну противірусну терапію препаратами Ацикловіру, під час спостереження в катамнезі протягом 3-х місяців судоми не повторювалися.

Одним із завдань нашого дослідження було визначення вмісту α-ІФН і γ-ІФН у сироватці крові хворих на ВЕБ-енцефаліт. Обстежено 41 пацієнта.

Гостра форма ВЕБ-енцефаліту супроводжувалася зниженням концентрації α-ІНФ у 1,4 разу порівняно зі нормальними показниками − (17,5**±**3,0) проти (24,5**±**1,2) пкг/мл (р<0,05) та підвищенням вмісту γ-ІНФ у 2,9 разу − (124,8**±**15,5) та (43,6**±**1,09) пкг/мл відповідно (р<0,05).

При хронічній формі відбувалося зниження рівня α-ІНФ у 2,4 разу порівняно з показниками здорових дітей − (10,2**±**1,6) проти (24,5**±**1,2) пкг/мл (р<0,05) та зменшення вмісту γ-ІНФ у 1,9 разу − (22,6**±**4,3) та (43,6**±**1,09) пкг/мл відповідно (р<0,05). Зниження рівня γ-ІНФ може розглядатися як один із показників затяжного перебігу ВЕБ-енцефаліту в дітей.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поліпшенні діагностики уражень нервової системи, обумовлених ВЕБ, у дітей завдяки чому узагальнено особливості ВЕБ-менінгітів і ВЕБ-енцефалітів, виділено гостру та хронічну форми ВЕБ-енцефалітів, доведено причетність ВЕБ до виникнення судомного синдрому у дітей.

1. У структурі герпесвірусних менінгітів і енцефалітів ВЕБ-енцефаліти складають 27,3 % спостережень, менінгіти – 20,7 %. За частотою виникнення вони посідають ΙΙΙ місце, поступаючись ВПГ- та ЦМВ-менінгоенцефалітам. У 78,5 % хворих ВЕБ-енцефаліти та ВЕБ-менінгіти є самостійними клінічним формами, у 21,5 % виявлено зв`язок між перенесеним ІМ і розвитком захворювання нервової системи.

2. Для ВЕБ-менінгіту притаманні: лімфоцитарний, переважно двозначний цитоз (78,1±14,9×106 /л), тривале санування ліквору (21,6±3,1 діб) та затяжний перебіг (25,2±0,6 діб) захворювання.

3. ВЕБ-енцефаліт може бути проявом гострої первинної, реактивованої латентної чи хронічної активної ВЕБ-інфекції. Гостра форма ВЕБ-енцефаліту визначалася у 63,4 % пацієнтів, хронічна − у 36,6 %. Для гострої форми на відміну від хронічної були властиві такі неврологічні прояви та їх частота: наявність судом вперше в житті (69,3 %), ураження черепних нервів (88,5 %), пірамідна симптоматика у вигляді геміпарезу (46,2 %). Для хронічної форми – попередні захворювання нервової системи в анамнезі: ВЕБ-менінгіт, ВЕБ-енцефаліт, судомний синдром тощо (100,0 %), неврологічна екстрапірамідна симптоматика (66,7 %).

4. На МРТ головного мозку при гострій формі ВЕБ-енцефаліту найчастіше виявлялись корково-підкоркові ураження (72,0 %), а при хронічній − ознаки розширення субарахноїдальних просторів (100,0 %), гіпотрофії кори головного мозку (86,7 %) та внутрішньої гідроцефалії (73,3 %). За результатами ехоенцефалоскопії для ВЕБ-менінгіту притаманна гіпертензія І ступеня (87,5 %), а для ВЕБ-енцефаліту − нормотензія (56,1 %). За даними ЕЕГ ВЕБ-енцефаліт проявлявся підвищеною судомною готовністю (86,6 %), дифузними змінами в головному мозку (80,0 %), переважно з ознаками порушення функціонування коркових відділів – 18 (60,0 %). При реографічному дослідженні хворих на ВЕБ-менінгіт і ВЕБ-енцефаліт визначалися ознаки судинної дистонії (100,0 %).

5. У 53,7 % хворих, госпіталізованих із діагнозом ГРІ з енцефалітною реакцією, судомний синдром був проявом активної ВЕБ-інфекції. З них у 28,2 % пацієнтів було діагностовано моно-ВЕБ-інфекцію, а в 25,5 % − мікст-інфекцію ВЕБ з іншими герпесвірусами та вірусами респіраторної групи.

 6. За допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна розроблено алгоритм, який складається з даних клініко-анамнестичного, інструментального обстеження і дозволяє здійснювати диференційну діагностику гострої та хронічної форм ВЕБ-енцефаліту в дітей.

7. Гостра форма ВЕБ-енцефаліту супроводжувалася зниженням у сироватці крові вмісту α-ІНФ у 1,4 разу та підвищенням концентрації γ-ІНФ у 2,9 разу порівняно з нормальними показниками. При хронічній формі відбувалося зниження вмісту α-ІНФ у 2,4 разу та зменшення рівня γ-ІНФ у 1,9 разу порівняно з показниками здорових дітей. Зниження вмісту γ-ІНФ може розглядатися як один із показників затяжного перебігу ВЕБ-енцефаліту в дітей.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Найбільш інформативним лабораторним тестом, що підтверджує етіологію ВЕБ-менінгіту і ВЕБ-енцефаліту, є виявлення ДНК ВЕБ у лікворі за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.
2. Запропонований алгоритм диференційної діагностики гострої та хронічної форм ВЕБ-енцефаліту, який базується на даних клініко-анамнестичного, інструментального обстеження, може використовуватися в діяльності лікарів інфекційних і неврологічних відділень.
3. Судомний синдром у дітей, особливо раннього віку, потребує обстеження на герпесвіруси (в тому числі ВЕБ), і в разі позитивних результатів − призначення противірусної терапії препаратами Ацикловіру.
4. ВЕБ-енцефаліти, особливо тяжкі форми, потребують негайного призначення специфічної терапії у перші 48 годин від початку захворювання. Противірусну терапію слід починати з внутрішньовенного призначення препаратів Ацикловіру (Віролекс, Зовіракс, Медовір) у дозі 10 мг/кг 3 рази на добу протягом 7−10 діб із подальшим переходом на пероральний прийом.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ходак Л.А. Современные подходы к диагностике и лечению больных герпесвирусными инфекциями / Л.А. Ходак, Л.В. Мушенко, О.А.Ржевская // Международный медицинский журнал. – 2005. – №2, Т11. – С. 124–127. (Здобувачем вивчено і проаналізовано дані сучасної вітчизняної та іноземної літератури, здійснено клінічні спостереження, обгрунтовано необхідність раннього призначення противірусної терапії у дітей із герпесвірусними енцефалітами, узагальнено отримані результати).
2. Ходак Л.А. Современные особенности инфекционного мононуклеоза / Л.А. Ходак, О.А. Ржевская // Международный медицинский журнал. – 2007. – №4, Т13. – С. 83–87. (Здобувачем визначено мету, проведено аналіз літератури, присвяченої особливостям перебігу мононуклеозоподібного синдрому залежно від етіологічного агенту, принципам діагностики та лікування хворих на інфекційний мононуклеоз, підготовано роботу до друку).
3. Ходак Л.А. Современные возможности лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза / Л.А. Ходак, Ю.И. Ткач, О.А.Ржевская // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. – 2007. – №4. – С. 84–86. (Здобувачем визначено мету, вивчено і проаналізовано дані сучасної вітчизняної та іноземної літератури, присвяченої принципам діагностики інфекційного мононуклеозу, оформлено роботу).
4. Возможности использования «мононуклеозного индекса» при дифференциальной диагностике инфекционного мононуклеоза у детей / Ю.И.Ткач, Л.А. Ходак, О.А. Ржевская [и др.] //Лабораторная диагностика. – 2008. – №2 (44). – С. 28–31. (Здобувачем проаналізовано літературу, здійснено клінічні спостереження, статистичну обробку отриманих даних, узагальнено отримані результати, підготовано роботу до друку).
5. Ржевська О.О. Особливості перебігу ВЕБ-менінгоенцефалітів у

дітей / О.О. Ржевська, Л.А. Ходак // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 1. – С.30–34. (Здобувачем визначено мету, вивчено і проаналізовано дані сучасної вітчизняної та іноземної літератури, здійснено клінічні спостереження, статистичну обробку отриманих даних, узагальнено отримані результати, підготовано роботу до друку).

1. Деклараційний патент на корисну модель №26749. Україна, G01N 33/50. Спосіб діагностики можливості ураження ЦНС у хворих на вірусну інфекцію Епштейна–Барр / Л.А. Ходак, О.О. Ржевська, М.В. Смілянська та ін. Заявл. 6.04.07; Опубл. 10.10.07. − Бюл. №16. − 6 с. (Ідея сформульована авторами спільно, здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, підготовано матеріал до друку).
2. Деклараційний патент на корисну модель №26758. Україна, G01N 33/50. Спосіб діагностики перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей / Л.А.Ходак, О.О. Ржевська. Заявл. 16.04.07; Опубл. 10.10.07. − Бюл. №16. − 6с. (Здобувачем подано ідею, проведено збір клінічного матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, спільно із співавтором підготовано матеріал до друку).
3. Деклараційний патент на корисну модель №26800. Україна, G01N 33/50. Спосіб діагностики тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей / Л.А. Ходак, О.О. Ржевська, М.В. Смілянська та ін. Заявл. 3.05.07; Опубл. 10.10.07. − Бюл. №16. − 6 с. (Ідея сформульована авторами спільно, здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, підготовано матеріал до друку).
4. Використання внутрішньовенних імуноглобулінів при нейроінфекціях у дітей / Л.А. Ходак, О.О. Ржевська, О.В. Кніженко [та ін.]// Клінічна імунологія, алергологія та інфектологія. – 2008. – № 6–8 (17–19). – С. 28–29. (Здобувачем визначено мету, зроблено аналіз літератури, клінічні спостереження, узагальнено отримані результати, оформлено роботу).
5. Діагностика дитячих інфекційних хвороб у практиці сімейного лікаря / В.Д. Макаренко, Л.А. Ходак, О.О. Пустова [та ін.] // Наука і практика – сімейній медицині: матеріали науково-практичної конференції, 19–20 червня 2003 року: тези доповідей. – Харків, 2003. – С. 107–108. (Здобувачем визначено мету, проведено клінічні спостереження, аналіз і статистичну обробку отриманих даних).
6. Вегетативный статус при инфекционном мононуклеозе у детей / Л.А. Ходак, Н.М. Захарченко, О.А. Пустовая [и др.] // Актуальні проблеми і напрями розвитку педіатрії на сучасному етапі: матеріали конгресу педіатрів України, 7–9 жовтня 2003 р.: тези доп. – Київ, 2003. – С. 296–297.
7. Особенности клинического течения инфекционного мононуклеоза (ВЭБ) у детей раннего возраста / Л.А. Ходак, Н.М. Захарченко, О.А. Пустовая [и др.] // Актуальні проблеми і напрями розвитку педіатрії на сучасному етапі: матеріали конгресу педіатрів України, 7–9 жовтня 2003 р.: тези доп. – Київ, 2003. – С. 297–298.
8. Ураження нервової системи у дітей вірусом Епштейна-Барр / Л.А. Ходак, Т.І. Навєт, О.О. Пустова [та ін.] // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 5-6 травня 2004 р.: тези доп. – Тернопіль, 2004. – С. 225–226.
9. Клініко-діагностичні критерії інфекційного мононуклеозу, обумовленого вірусом Епштейна-Барр, у дітей / О.О. Пустова, Л.А. Ходак, Н.М. Захарченко [та ін.] // Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охорони здоров`я: матеріали науково-практичної конференції, 2004 р.: тези доп. – Харків, 2004. – С. 42–43.
10. Поражение печени, обусловленное вирусом Эпштейна-Барр / Л.А. Ходак, Т.И. Навет, О.А. Ржевская [и др.] // Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXΙ веке: материалы международной научно-практической конференции, 2005 г.: тезисы докл. – Донецк, 2005. – С. 150–151.
11. Актуальні питання нейроінфекцій у дітей / Л.А. Ходак, О.О.Ржевська, Т.І. Навєт [та ін.] // Інфекційні хвороби – загально медична проблема: матеріали VΙΙ з`їзду інфекціоністів України, 27–29 вересня 2006 р.: тези доп. – Миргород, 2006 – С. 345–346.
12. Ходак Л.А. Ступенчатая противовирусная терапия герпесвирусных энцефалитов у детей / Л.А. Ходак, О.А. Ржевская, Д.И.Кухарь // Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному та госпітальному етапах: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 27–28 березня 2008р. – Харків, 2008. – С. 350.
13. Ходак Л. А. Ураження печінки при Епштейна-Барр вірусній інфекції / Л.А. Ходак, О.О. Ржевська, Л.А. Білоконова // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 26–27 квітня 2007 р. – Донецьк, 2007. – С.145–147.
14. Ходак Л. А. Судорожный синдром как проявление активной

герпесвирусной инфекции у детей / Л. А. Ходак, О. А. Ржевская,

О. В. Книженко // Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 12–13 лютого 2009 р. – Харків, 2009. – С. 115–116.

**АНОТАЦІЯ**

**Ржевська О.О.Клініко**-**діагностичні особливості уражень нервової системи при Епштейна-Барр вірусній інфекції у дітей. − Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 − інфекційні хвороби. − ДУ ”Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”, Київ, 2009.

Дисертація присвячена особливостям клініки і даним інструментальних методів обстеження при різних формах ВЕБ-енцефалітів у дітей. Виділено гостру й хронічну форми ВЕБ-енцефалітів. За комплексом незалежних ознак, включаючи клініко-анамнестичні та дані МРТ головного мозку, розроблено алгоритм діагностики та виділено діагностичні критерії гострої й хронічної форм ВЕБ-енцефаліту за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна.

У зв`язку зі встановленням ролі ВЕБ у виникненні судомного синдрому обгрунтовано необхідність призначення не тільки протисудомних, а й противірусних препаратів, що сприяє підвищенню ефективності лікування ВЕБ-захворювань. Вивчено вміст сироваткового α−ІНФ і γ−ІНФ залежно від форм ВЕБ-енцефаліту.

Ключові слова: вірус Епштейна-Барр, ВЕБ-менінгіт, ВЕБ-енцефаліт, ГРІ зі судомним синдромом, інтерферон.

**АННОТАЦИЯ**

**Ржевская О.А. Клинико-диагностические особенности поражений нервной системы при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей. − Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 − инфекционные болезни. − ГУ ”Інститут эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”, Киев, 2009.

Диссертация посвящена особенностям клиники и данным инструментальных методов обследования при различных формах ВЭБ-энцефалитов у детей. Выделено острую и хроническую формы ВЭБ-энцефалитов. С помощью неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина разработан алгоритм и диагностические критерии для разных форм ВЭБ-энцефалитов. Для острой формы в отличие от хронической были присущи: наличие судорог впервые в жизни, поражение черепно-мозговых нервов, пирамидная симптоматика. Для хронической формы: заболевания нервной системы в анамнезе, неврологическая экстрапирамидная симптоматика.

Выделены МРТ-признаки, свойственные острой и хронической формам ВЭБ-энцефалитов. При острой форме были выявлены корково-подкорковые поражения, а при хронической − признаки гипотрофии коры головного мозга, расширения субарахноидальных пространств и желудочков головного мозга..

Установлено, что судорожный синдром у детей может быть проявлением активной ВЭБ-инфекции. Больных с ОРИ с судорожным синдромом необходимо обследовать на герпесвирусы, в том числе ВЭБ, и в случае положительных результатов назначать не только противосудорожные, но и противовирусные препараты.

Исследовано содержание α-ІНФ и γ-ІНФ в сыворотке крови детей, больных ВЭБ-энцефалитом.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ-менингит, ВЭБ-энцефалит, ОРИ с судорожным синдромом, интерферон.

**ANNOTATION**

**Rhzevskaya O. A. Clinical and diagnostic features of defeats of the nervous system at the Epstеin-Barr viral infection of children. − Manuscript.**

Dissertation for scientific degree of medical sciences candidate, speciality 14.01.13. **−** infectious diseases. **−** Institute of epidemiology and infectious diseases named after L.V. Gromashevsky of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, 2009.

The dissertation is devoted to the features of the Clinic and information about instrumental researches in different forms EBV**-**encephalitis changes of children. The acute and chronic forms of EBV**-**encephalitis are selected. The algorithm of diagnostics of acute and chronic forms of EBV**-**encephalitis is developed in accordance to complex of independent signs, including Clinic and anamnesis and given the MRI of cerebrum. The diagnostic criteria of the acute and chronic forms of EBV**-**encephalitis are explored by means of the heterogeneous successive procedure of Vald**-**Genkin. To establish the EBV role in the origin of convulsive syndrome the necessity of prescription of not only anticonvulsive but also antiviral preparations is obligated to increase the efficiency of treatment of EBV**-**diseases. Trained maintenance of whey α**-**INF andγ**-**INF depending forms of EBV**-**encephalitis.

Keywords: Epstеin-Barrvirus, EBV**-**meningitis, EBV**-**encephalitis, to Acute respiratory infections with a convulsive syndrome, interferon.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ВЕБ | − | вірус Епштейна−Барр |
| ВЕБ-інфекція | − | вірусна Епштейна-Барр інфекція |
| ВЕБ-менінгіт | − | вірусний Епштейна-Барр менінгіт |
| ВЕБ-енцефаліт | − | вірусний Епштейна-Барр енцефаліт |
| ВПГ | − | вірус простого герпесу |
| ГРІ | − | гострі респіраторні інфекції |
| ДНК | − | дезоксирибонуклеїнова кислота |
| ЕЕГ | − | електроенцефалографія |
| ЕхоЕС | − | ехоенцефалоскопія |
| ІМ | − | інфекційний мононуклеоз |
| ІНФ (α, γ) | − | інтерферон (альфа, гамма) |
| МРТ | − | магнітно-резонансна томографія |
| РЕГ | − | реоенцефалографія |
| ЦМВ | − | цитомегаловірус |
| ЦНС | − | центральна нервова система |

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