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

АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

# Сохань Антон Васильович

УДК 616.98:578.825.1:616.831.9-002.1:612.017.1

**Клініко-імунологічні показники та їх корекція**

**у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти**

14.01.13 – інфекційні хвороби

автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ 2008

*Дисертацією є рукопис.*

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Козько Володимир Миколайович, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Ярош Олег Олександрович, ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”;

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

Захист відбудеться 23 жовтня 2008 року об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” за адресою:

01015, м. Київ, вул. Мазепи, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” за адресою:

03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 5.

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

Вчений секретар

Спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук О.Л. Панасюк

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Герпесвірусні інфекції належать до найбільш розповсюджених вірусних захворювань людини, інфікованість і захворюваність людства постійно зростає (Возіанова Ж.І., 2001; Руденко А.О., Муравська Л. В. та ін., 2003; Amici C., Belardo G., 2004). Причинами такої несприятливої динаміки є зростання в структурі населення кількості осіб з імунологічними порушеннями, хронічними захворюваннями, несприятлива дія на людей низки екологічних чинників, поява ацикловірстійких форм і мутантів герпесвірусів (Барштейн Ю.А., та ін., 2002). Герпесвіруси володіють природним тропізмом до нейронів головного мозку і викликають тяжкі форми нейроінфекцій з частими несприятливими наслідками (Деконенко Е. П., 2004; Stranska R. et al. 2005).

Відомо, що формування інфекційного процесу при герпесвірусному ураженні ЦНС залежить від імунного статусу пацієнта (Dennett С. et al., 2004), у той же час існують дані щодо самостійної імуносупресивної дії герпесвірусів (Inuzuka T. et al., 2005). Особливу увагу привертає зростання кількості герпесвірусних уражень ЦНС у імунокомпетентних пацієнтів (Ходак Л. А., 2003), що потребує глибокого дослідження імунопатологічних механізмів розвитку захворювання.

За даними О.О. Яроша (2008), тяжкість клінічних проявів захворювання в першу чергу залежить від гостроти нейроінфекційного процесу, а не від кількості вогнищ запалення та їх локалізації. Тому важливим завданням є прогнозування клінічного перебігу та наслідків герпесвірусних уражень ЦНС шляхом комплексної оцінки показників як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді хворих.

Попередні результати досліджень імунної відповіді у хворих на герпесвірусні інфекції свідчать про підвищення кількості IL-1, TNF-α, INF-α, зниження кількості CD4+ клітин (Руденко А.О., 2003; Жигарев Ю.О., 2005; Панасюк О.Л., 2004; Bert R.J. et al., 2004). Але ці одиничні дослідження не дають змоги зробити комплексну оцінку стану імунної відповіді у хворих на герпесвірусні ураження ЦНС. Зараз більшість дослідників у своїх роботах приділяє увагу вивченню клінічної картини та стану імунної системи у хворих з хронічним перебігом захворювання та у дітей, у той час як гострі герпесвірусні ураження ЦНС залишаються недостатньо вивченими (Матяш В.І., 2002; Pavic M., Rabar D. et al., 2004).

Багато авторів відносять ЦНС до так званих «забар’єрних органів», ознаками яких вважають: наявність біологічних бар’єрів, що ізолюють систему-орган від імунної системи всього організму (Якобисяк М., 2004; Ройт А., 2006). Для ЦНС характерна відсутність лімфатичних судин і лімфоїдного дренажу, неможливість проникнення лімфоцитів із крові у мозок, відсутність у мозку відомих механізмів імунологічного нагляду (Барштейн Ю.А., Кононенко В.В., 1995). Приймаючи до уваги такі особливості імунної системи, необхідно дослідити характер імунопатологічних процесів у ЦНС.

І хоча існують противірусні препарати, продовжується пошук ефективних методів терапії, які впливають на імунопатогенез герпесвірусних інфекцій (Шульженко А. Е., 2002; Amici C., Belardo G., 2004; Stranska R., Schuurman R., 2005).

Отже, комплексне вивчення стану імунної відповіді у хворих з гострими герпесвірусними ураженнями ЦНС є актуальним. Застосування комплексного підходу до вивчення як клітинної, так і гуморальної імунної відповіді в крові та лікворі дозволить отримати більш повне уявлення про процеси, які відбуваються в організмі хворих, уточнити патогенетичні аспекти, а відтак удосконалити методи діагностики і лікування цих тяжких захворювань.

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

Дисертація виконана згідно з НДР кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету “Вивчення стану компенсаторних механізмів адаптації до інфекційного процесу, патогенетичне обґрунтування застосування, удосконалення медикаментозних і немедикаментозних засобів лікування хвороб, що викликаються бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними та вірусними асоціаціями при їх гострому та затяжному перебігу” (номер державної реєстрації – 01980002614).

**Мета дослідження:** удосконалення лікувально-діагностичних методів шляхом оптимізації оцінки діагностичної та прогностичної ролі клініко-лабораторних показників у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти.

****

1. Дослідити клінічну картину гострих герпесвірусних менінгоенцефалітів (ГГМЕ) у залежності від тяжкості захворювання;
2. вивчити характер змін і порушень імунної системи в динаміці захворювання у хворих на ГГМЕ за допомогою комплексного дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ клітини, Ig класів А, G, М, ЦІК, комплементу, показників фагоцитозу);
3. вивчити в динаміці хвороби рівень IL-1, IL-4, IL-10, TNF-α, INF-γ у сироватці крові хворих на ГГМЕ в залежності від ступеня тяжкості;
4. вивчити в динаміці хвороби рівень IL-1, IL-4, IL-10, TNF-α, INF-γ в лікворі хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти в залежності від ступеня тяжкості;
5. проаналізувати результати комплексного імунологічного дослідження хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти в залежності від ступеня тяжкості в динаміці захворювання;
6. розробити прогностичні критерії тяжкості клінічного перебігу ГГМЕ на підставі комплексу імунологічних досліджень;
7. визначити клінічну ефективність і зміни в показниках рівня імунокомпетентних клітин CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ та INF-γ у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти середньої тяжкості при використанні препаратів Аміксин ІС та циклоферон.

****

****

********;;;;

# Наукова новизна отриманих результатів. В роботі наведені дані, що характеризують стан показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, системи інтерферону у хворих на ГГМЕ в залежності від тяжкості перебігу захворювання. Встановлено зв’язок між тяжкістю захворювання та рівнем CD4+ T-клітин, рівнем імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, концентрації IL-1, TNF-α та INF-γ у крові хворих.

Вперше встановлено взаємозв’язок між рівнем IL-10, INF-γ, TNF-α в лікворі хворих на ГГМЕ і тяжкістю хвороби.

Проведені дослідження рівнів цитокінів, що синтезуються T-хелперами 1-го типу – IL-1, TNF-α, INF-γ, та їх природних антагоністів, що синтезуються T хелперами 2-го типу – IL-4, IL-10, показали, переважання прозапальних цитокінів (макрофагольно-моноцитарного походження) над регуляторними. Підвищення концентрації прозапальних цитокінів у пацієнтів на початку захворювання треба розглядати як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенне подразнення. Доведено, що всі ці зміни до певною мірою мають саногенетичний характер у початковій фазі запального процесу, але відсутність підвищення рівнів прозапальних цитокінів, особливо IL-1 та TNF-α, в гострому періоді хвороби є прогностично несприятливою ознакою.

Встановлено, що при середньотяжкому перебігу хвороби відзначається нормалізація, при тяжкому – поліпшення показників імунограми в періоді ранньої реконвалесценції. Доведено, що високий рівень IL-10 в гострому періоді захворювання є свідченням надмірного пригнічення клітинної імунної відповіді, особливо реакцій, зв’язаних з Т-хелперами 1-го типу, що сприяє недостатності імунної відповіді та несприятливому перебігу захворювання.

Вперше показано, що застосування препарату Аміксин ІС в комплексному лікуванні хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти середньої тяжкості сприяє скороченню тривалості клінічної симптоматики та нормалізації показників імунної відповіді.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі комплексного аналізу імунологічних показників основних популяцій та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+), Ig класів А, G, М, ЦІК, комплементу, показників фагоцитозу, а також рівнів IL-1, IL-4, IL-10, TNF-α, INF-γ у лікворі та крові при госпіталізації та на 21-шу добу лікування запропоновані прогностичні критерії тяжкості перебігу гострих герпесвірусних менінгоенцефалітів.

Рекомендовано в якості найбільш інформативних критеріїв використовувати в клінічній практиці вміст IL-10, TNF-α, INF-γ та CD4+, CD8+ Т-клітин в крові та вміст IL-10, INF-γ, TNF-α в лікворі хворих.

Запропонована та патогенетично обґрунтована оригінальна схема застосування препарату Аміксин ІС в якості імуностимулюючого засобу в комплексному лікуванні ГГМЕ середньої тяжкості (Патент 29556 Україна. Спосіб лікування хворих на гострі вірусні менінгіти. В.М. Козько, А.В. Сохань, М.І. Краснов. 2008, Бюл. № 1. – 8.с.).

**Особистий внесок здобувача.** Автором проаналізовано сучасну наукову літературу, проведено інформаційно-патентний пошук, клінічні спостереження, статистичну обробку, аналіз і інтерпретацію, узагальнення і викладення результатів дослідження. Переважний об'єм лабораторних досліджень (крім рутинних методів) виконаний за участю автора у відповідних лабораторіях. Ним особисто сформульовані висновки і практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення результатів досліджень висвітлені й викладені у формі доповідей на VII з’їзді інфекціоністів України „Інфекційні хвороби – загально медична проблема” (Миргород, 2006 р.), 17-th European Students’ conference Charite (Berlin, Germany, 2006 р.), міжвузівській конференції молодих учених “Медицина третього тисячоліття” (Харків, 2008 р.), міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2007 р.), ІV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Чернівці, 2007 р.), науково-практичній конференції „Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології” (Харків, 2007 р.).

**Впровадження результатів досліджень.** Результати роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес у відділеннях обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, обласній клінічній лікарні м. Полтави, обласній клінічній лікарні м. Луганськ, використовуються у навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), кафедрі клінічної імунології, алергології та медичної генетики Луганського державного медичного університету.

**Публікації.** Основні положення роботи опубліковані в 11 наукових працях: 4 статтях, із них 4 у фахових журналах, затверджених ВАК України, у деклараційному патенті, та 6 тезах доповідей.

**Обсяг і структура дисертації**. Дисертаційна робота викладена на 123 сторінках друкованого тексту і складається з вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який включає 275 джерел (160 кирилицею і 115 латиницею). Робота ілюстрована 20 таблицями та 1 рисунком.

**Основний** **зміст** **роботи**

**Об'єкт і методи дослідження**. Дослідження проводились на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету і клінічній базі кафедри – обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова. Імунологічні дослідження виконувались у лабораторії клінічної імунології та алергології ДУ „Інститут імунології та мікробіології АМН України ім. І.І. Мечникова” під керівництвом доктора медичних наук, професора Т.І. Коляди.

У роботі представлено результати дослідження 82 хворих на ГГМЕ. Вивчені та проаналізовані результати їх клінічного, лабораторного, інструментального обстеження та стаціонарного лікування.

Діагноз ставився на підставі даних анамнезу, об’єктивного обстеження соматичного і неврологічного статусу пацієнтів; етіологічний чинник встановлювався за результатів вірусологічних методів дослідження – маркерів реплікативної активності герпесвірусів у крові і лікворі (ПЛР, ІФА з метою визначення IgM та IgG до герпесвірусів). Проводились бактеріоскопічні та бактеріологічні методи дослідження крові та ліквору з метою виключення бактеріальної етіології захворювання, мікст-інфекції.

Для верифікації етіологічного чинника визначали наявність фрагментів ДНК ВПГ, ЦМВ, ВЕБ, ВЗВ у сироватці крові та лікворі методом ПЛР, також визначали рівень IgM і IgG до ВПГ, ЦМВ, ВЕБ, ВЗВ у сироватці крові та лікворі методом ІФА. Встановлення діагнозу проводилось згідно з методичними рекомендаціями МОЗ України „Герпетический энцефалит у взрослых (клиника, діагностика, лечение)” В.В. Кононенко 2003 р. До гострих менінгоенцефалітів належали випадки з тривалістю хвороби до 3 міс., до підгострих – 3 – 6 міс., до хронічних – понад 6 міс (Возіанова Ж.І., 2000).

В етіологічній структурі домінував ВПГ (62,2%), роль ЦМВ і ВЗВ була значно меншою (23,2 та 14,6% відповідно). За віком хворі розподілилися таким чином: юнаки (14-18 років) – 6 (7,3%) чол., молоді (19 – 29 років) – 42 (51%), зрілі (30 – 44 роки) – 15 (18,3%), середнього віку (45 – 59 років) – 13 (15,9%), похилого віку (60 та старше) – 6 (7,3%) чол. У групі хворих з середньотяжким перебігом спостерігалась більша кількість осіб молодого віку − всього 78% хворих, в той час як у групі з тяжким перебігом переважали особи старше 45 років – всього 49,9% хворих (табл. 1).

**Таблиця 1**

**Розподіл хворих за віком і статтю по групах**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Група** | Усього | Стать | **Вік (роки)** |
| **ч.** | **ж.** | **14 –18** | **19 –29** | **30 –44** | **45 –59** | **60 >** | **середній показник** |
| **Перша група**  | **абс. ч.** | **50** | **28** | **22** | **4** | **35** | **8** | **3** | **–** | **24,2±1,1** |
| **%** | **100** | **56,8** | **43,2** | **7,84** | **70,6** | **15,7** | **5,86** | **–** | **–** |
| **Друга група**  | **абс. ч.** | **32** | **17** | **15** | **2** | **7** | **7** | **10** | **6** | **44,9±2,4** |
| **%** | **100** | **56** | **44** | **6,25** | **21,9** | **21,9** | **31,2** | **18,7** | **–** |

Чоловіків серед хворих було 45 (54,9%), жінок – 37 (45,1%). Згідно завдань дослідження хворі були розподілені на 2 групи – хворі на гострий герпесвірусний менінгоенцефаліт середньої тяжкості – 50 (61%) хворих, та тяжкого перебігу – 32 (39%) хворих. Легкого перебігу хвороби зареєстровано не було. Статистично достовірної залежності тяжкості хвороби від етіологічного чинника не встановлено (р>0,05).

Оцінку стану імунітету хворих на ГГМЕ проводили в 1-шу добу надходження до стаціонару та через 21 добу після початку лікування. Були обстежені 50 хворих із середньотяжким і 32 з тяжким перебігом захворювання. Групу контролю склали 20 практично здорових донорів у віці 25 – 67 (41,1±2,2) років.

Лейкоцитарну формулу оцінювали за загально прийнятими лабораторними методами. Матеріалом дослідження служили кров і ліквор. Імунологічні методи використовували згідно з рекомендаціями Першого національного конгресу імунологів і алергологів України. Вміст рівень цитокінів – IL-1, IL-4, IL-10, TNF-α, INF-γ у крові та лікворі визначали імуноферментним методом з використанням набору «Вектор ВЕСТ» (Новосибірськ, Росія) та імуноферментного аналізатора Stat Fax (CША). Вміст цитокінів виражали у пг/мл.

Рівень ЦІК у сироватці крові визначали в одиницях оптичної щільності.

Комплементарнуактивністьсиворотки оцінювали за 50%-вим гемолізом еритроцитів барана в присутності гомологічних антитіл. Використовували класичний метод визначення фагоцитарної активності, що включає визначення фагоцитарного числа (кількість фагоцитуючих клітин до 100 лейкоцитів) і фагоцитарного індексу (кількість захоплених клітин цілей на один фагоцитуючий лімфоцит-моноцит), а також визначення інших фагоцитуючих клітин крові у тесті поглинання часток латексу. Як об’єкт фагоцитозу використовували чистинки латексу з діаметром 1,1 мкм (Serva, Німеччина). Використовували також і показник відносної активації фагоцитозу при визначенні кисневого вибуху, при активації фагоцитуючих клітин частками латексу та люмінолозалежної хемілюмінесценції до та після активації на хемілюмінометрі ХМЛЦ-0,1 (Україна). Визначали коефіцієнт активації фагоцитів.

Для кількісної характеристики популяції лімфоцитів використовували метод моноклональних антитіл і мікроскопічну люмінесцентну техніку. Використовували мікроскопічний люмінесцентний метод з моноклональними антитілами фірми «Медбиоспектр» (Москва, РФ). Кількісну характеристику субпопуляцій імунокомпетентних клітин оцінювали за поверхневими антигенами типу CD, при цьому визначали СD3+ (Т- лімфоцити), CD4+ (Т-лімфоцити-помічники), CD8+ (кілери/супресори), CD16+ (натуральні кілери), CD19+ (В-лімфоцити). Вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів М, G, A визначали методом радіальної імунодифузії в гелі за Mancini (1965) у модифікації Simmons (1971). Використовували реактиви російського виробництва. Концентрацію імуноглобулінів розраховували згідно з рекомендаціями О.Ф. Мельникова (1991) з урахуванням методичних поправок для зони низьких концентрацій.

Клінічну ефективність комплексного лікування хворих визначали оцінюючи перебіг і наслідки інфекційного процесу, динаміку клінічних та лабораторних показників.

Обробку цифрових показників здійснювали варіаційно-статистичним методом з використанням t-критерію Ст’юдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як показали спостереження, у 88,7% хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти захворювання розвивалось гостро, іноді раптово (упродовж декількох годин). У 57,1% наших пацієнтів захворювання виникало після дії неспецифічного фактора (переохолодження, перевтома, гострі респіраторні захворювання, перенесені за 3 – 4 тижні до даної хвороби), що негативно впливало на загальну реактивність організму та пригнічувало імунну систему. У той же час у 42,9% хворих таких негативних факторів не було виявлено.

Тяжкість захворювання була зумовлена ступенем інтоксикації, порушенням свідомості, вираженістю неврологічної симптоматики, розвитком ускладнень. Клінічні прояви гострих герпесвірусних менінгоенцефалітів характеризувалися проявами інтоксикації, незначною виразністю менінгеального синдрому і поліморфізмом неврологічної симптоматики з явищами ураження речовини головного мозку. У всіх хворих домінували симптоми ураження кіркового та субкортикального слоїв речовини головного мозку. Взаємозв'язку між наявністю типового герпетичного висипу і ураженням ЦНС виявлено не було.

При надходженні до стаціонару 68% хворих першої групи скаржилися на підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, до фебрильних цифр температура тіла підвищувалась у 32% хворих; головний біль відмічався у 100% хворих, у 85% - головний біль локалізувався в лобно-скроневих ділянках. Нудота спостерігалась у 86 хворих, блювота – у 80%.

# Таблиця 2

**Основні симптоми і синдроми у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти в гострому періоді захворювання**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Симптоми/синдроми** | **1-ша група****(Середньотяжкий****перебіг, n=50)** | **2-га група****(Тяжкий****перебіг, n=32)** |
| **абс. ч.** | **%** | **абс. ч.** | **%** |
| **Астенічний синдром** | **50** | **100** | **50** | **100** |
| **Загально мозкові симптоми:** | **головний біль** | **50** | **100** | **32** | **100** |
| **гіперакузія** | **5** | **10** | **3** | **9,4** |
| **світлобоязнь** | **32** | **64** | **17** | **53** |
| **Порушення свідомості:** | **ступор** | **10** | **20** | **10** | **31,2** |
| **сопор** | **3** | **6** | **16** | **50** |
| **кома** | **-** | **-** | **6** | **18,8** |
| **Рухові порушення:** | **геміпарези** | **4** | **8** | **7** | **21,9** |
| **парапарези** | **1** | **2** | **3** | **9,4** |
| **тетрапарези** | **-** | **-** | **3** | **9,4** |
| **Чутливі порушення:** | **гіпестезія** | **-** | **-** | **2** | **6,3** |
| **гіперестезія** | **7** | **14** | **18** | **56,3** |
| **парестезія** | **12** | **24** | **10** | **31,3** |
| **Порушення функції черепних нервів (ІІІ-VIІ, IX, XII)** | **37** | **73** | **32** | **100** |
| **Епілептоформ-ний синдром:** | **фокальні судоми** | **6** | **12** | **10** | **31,2** |
| **генералізовані судоми** | **2** | **4** | **19** | **59,4** |
| **Бульбарні розлади** | **-** | **-** | **7** | **21,9** |
| **Менінгеальний синдром** | **43** | **86** | **28** | **87,5** |
| **Порушення мови та письма** | **-** | **-** | **10** | **31,3** |

Хворі середньої тяжкості госпіталізувались на 4,7±0,2 добу захворювання. В гострому періоді хвороби для них характерними були помірно виражені менінгеальні симптоми та ознаки внутрішньочерепної гіпертензії. Менінгеальний синдром характеризувався слабко вираженими ригідністю потиличних м'язів у 86%, симптомом Керніга – у 36%, симптом Брудзинського не визначався у жодного хворого (табл. 2). Характерний герпетичний висип на слизових оболонках губ, порожнині рота спостерігався у 2 (4%) хворих, у 1 (2%) хворого висип локалізувався на шкірі сідниць та поперековій ділянці.

В динаміці захворювання у хворих з середньотяжким перебігом головний біль згасав на 8,8±0,3 добу з початку лікування, нудота – на 8,0±0,1, блювота – на 6,0±0,1 добу, менінгеальні симптоми нівелювалися на 9,1±0,2 добу, вогнищева неврологічна симптоматика – на 9,0±0,6 добу. Тривалість лихоманки складала 7,9±0,15 доби.

Аналізуючи клінічну картину хвороби при тяжкому перебігу, слід зазначити, що в клініці захворювання домінували симптоми ураження ЦНС, які були провідними і спостерігались у всіх хворих.

Захворювання починалось гостро у 55 % пацієнтів з підвищення температури тіла до 38,3±0,2 ºС, з`являлися головний біль (переважно у лобно-скроневій ділянці, 78%), нудота (85%), блювота (46,7%). На 3-тю – 4-ту добу захворювання, головний біль посилювався, у хворих з’являлись психопатологічні розлади, марення, галюцинації. На 3-тю – 8-му добу порушувалась свідомість від ступору до коми різного ступеня з ознаками набряку-набухання головного мозку. У 3 (9,4%) хворих спостерігався герпетичний висип на слизових губ, носа, порожнині рота, шкірі обличчя. В перші 4 доби захворювання у 60% хворих з’являлась осередкова неврологічна симптоматика.

Провідними в клініці захворювання були ураження черепно-мозкових нервів, рухові, чутливі та психічні порушення. У 12 (37,5%) хворих спостерігалися фокальні епілептичні напади, які з плином часу трансформувались у вторинно-генералізовані, епіпароксизми (див. табл. 2).

На 1-й – 2-й тиждень захворювання у 43% хворих з тяжким перебігом розвивалися парези кінцівок, у той час як у хворих з середньотяжким перебігом – в 10% випадків.

У динаміці головний біль згасав на 13,5±0,4 добу з початку лікування; нудота – на 10,0±0,2, блювота – на 6,0±0,13, менінгеальні симптоми щезали упродовж 8,1±0,12 доби. Тривалість лихоманки складала 9,9±0,3 доби. Відновлення функції черепних нервів тривало до 18,1±0,2 доби, психомоторне збудження – 6,0±0,3 доби. Відновний період у пацієнтів даної групи тривав протягом 2 – 3 місяці. Слід зазначити, що найстійкішими були лікворно-гіпертензійний синдром, порушення функції черепних нервів і психопатологічна симптоматика, які часто спостерігались і на момент виписування із стаціонару.

У 100% хворих визначався серозний характер ліквору. У всіх хворих ліквор був безкольоровим і прозорим. Кількість лейкоцитів збільшувалася від 16×106/л до 1500×106/л. Кількість лімфоцитів складала 63 – 100%, вміст білка визначався в межах 0,23 – 3,53 г/л; концентрація глюкози та хлоридів практично не змінювалась. У хворих обох груп спостерігався високий рівень білка у лікворі – 0,34±0,03 г/л у 1-й групі, у 2-й групі – 0,6±0,3 г/л (р<0,05), що, може бути свідоцтвом масивного цитолізу, що спостерігається при герпесвірусних ураженнях ЦНС.

Незалежно від ступеня тяжкості даної патології, спостерігалися як якісні, так і кількісні зміни в усіх ланках імунної системи.

У гострий період захворювання у пацієнтів з тяжким перебігом (2-га група) визначався статистично достовірний лейкоцитоз. Лімфо- та моноцитоз спостерігався у хворих обох груп (р<0,05). У клініці захворювання між ступенем тяжкості захворювання та показниками лімфо- та моноцитозу відмічена пряма залежність. Фенотипування лімфоцитів виявило суттєву різницю в гострому періоді хвороби в обох групах (р<0,05).

Загальна кількість Т-лімфоцитів, що визначалася за антигеном CD3+, в обох групах хворих не відрізнялася від такої у практично здорових донорів. Але аналіз абсолютної їх кількості у гострий період показав, що у хворих 2-ї групи спостерігалося вірогідне підвищення – 2190,2±50,1×106/мл проти 908,8±125,8×106/мл у контрольній групі (р<0,05) за рахунок лейкоцитозу. У гострому періоді у хворих 2-ї групи спостерігається зниження кількості CD4+ клітин – 406,4±53,6×106/мл проти 659,7±97,1×106/мл у групі контролю (р<0,05), що вказує на кількісний дефіцит однієї з основних субпопуляцій лімфоцитів, що визначає подальшій рівень імуногенезу (табл. 3).

З початком періоду реконвалесценції збільшувалася кількість CD4+ лімфоцитів до 603,8±67,1×106/мл. Основним механізмом імунного захисту вважають вірус-специфічні CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити. Проте значне зниження рівня клітин з антигеном CD8+ виявлено в групі хворих з середньотяжким перебігом – 14,4±0,37% проти 22,8±1,8% у групі контролю (р<0,05), у той час як у групі хворих з тяжким перебігом захворювання рівень цих клітин не відрізнявся від практично здорових донорів (р<0,05). У відносній кількості рівень клітин з антигеном CD8+ у другій групі склав 24,50±0,56% серед всіх лімфоцитів, у хворих першої групи – 14,4±0,37%, в той час як у групі контролю - 22,8±1,8% (р<0,05). Парадоксально, що саме у групі з тяжким перебігом захворювання, рівень цитотоксичних лімфоцитів CD8+ – основних клітин, що виконують контроль проти вірусної інфекції, практично не змінювалась, пояснюється моделлю, згідно з якою недостатня допомога CD4+ клітин на тлі високого вірусного навантаження призводить до функціональної недостатності специфічних CD8+ клітин. Саме тому вірогідне зниження кількості CD4+ клітин спостерігалось у хворих з тяжким перебігом захворювання в гострому періоді. У визначенні реактивності Т-клітинної ланки імунітету важливе значення має індекс CD4+/CD8+ (табл. 3). У хворих з тяжким перебігом ГГМЕ спостерігалося зниження кількості CD4+ клітин, що знизило імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ до 0,43±0,04 проти 1,2±0,02 у групі контролю (р<0,001). Зниження цього індексу свідчить, як правило, про дисбаланс імунологічного потенціалу організму в цілому.

Загальна кількість В-популяції лімфоцитів, у крові обстежених хворих за антигеном CD19+ у гострому періоді захворювання була вище, ніж у контрольній групі та залежала від тяжкості захворювання (р<0,05) (див. табл. 3).

Рівень ЦІК у сироватці крові у хворих обох груп в гострому періоді гострого герпесвірусного менінгоенцефаліту був підвищеним в залежності від ступеня тяжкості захворювання як у 1-й так і у 2-й групі хворих (р<0,05).

При вивченні гемолітичної активності комплементу було встановлено, що у хворих на ГГМЕ обох груп активність комплементу була зниженою у порівнянні з показниками контрольної групи (р<0,05), що може свідчити або про дефіцит функціональної активності цієї ланки імунної відповіді, або про активне використання комплементу в процесі утворення ЦІК. У хворих з тяжким перебігом захворювання активність комплементу в гострому періоді була достовірно нижчою, ніж у групі хворих з середньотяжким перебігом (р<0,05).

**Таблиця 3**

**Субпопуляції Т- лімфоцитів у крові хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти та в групі контролю (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **1-ша група****(середньотяжкий перебіг,** **n=50)** | **2-га група****(тяжкий перебіг,** **n=32)** | **Група конт-ролю****(n=20)** |
| **гострий період** | **21-ша доба лікування** | **гострий період** | **21-ша доба лікування** |
| **CD3+****абс. число****×106/мл****відносна кількість %** | **1290±165,71,3,4****51,7±3,1** | **946,6±51,53,4****52,3±2,83** | **2190±145,41,3,4****57,5±3,5** | **066,6±143,42,3,4****50,8±1,83** | **908,8±125,8****51,9±1,8** |
| **CD4+****абс. число****×106/мл****відносна кількість %** | **780,9±98,11,3,4****31,3±5,61,3,4** | **695,3±61,54****38,1±7,13,4** | **406,4±53,61,3,4****10,7±3,91,3,4** | **603,8±67,14****28,75±3,62,3,4** | **659,7±97****37,5±1,5** |
| **CD8+****абс. число****×106/мл відносна кількість %** | **359,3±23,11,3,4****14,4±2,371,3** | **393,5±25,62,3,4****21,5±4,512,3** | **930,50±37,531,3,4****24,50±1,563** | **560,7±27,42,3,4****26,7±1,082,3** | **394,9±29,8****22,8±1,8** |
| **CD4+/CD8+** | **2,17±0,033,4** | **1,77±0,074** | **0,43±0,041,3,4** | **1,07±0,044** | **1,2±0,02** |

**Примітка:**

1 − достовірна (р<0,05) різниця між показниками в групі контролю та періоді розпалу;

2 − достовірна (р<0,05) різниця між показниками контролю та періоду реконвалесценції;

3 − достовірна (р<0,05) різниця між показниками у 1-й та 2-й групі хворих;

4 − достовірна (р<0,05) різниця між показниками в періоді розпалу та періоді реконвалесценції.

Фагоцитарний показник і фагоцитарний індекс у хворих обох груп був зниженим у порівнянні з групою контролю (р<0,05). У динаміці захворювання не було відмічено достовірної різниці у значеннях фагоцитарного показника та фагоцитарного індексу при порівнянні цих показників у хворих 1-ї та 2-ї груп.

Дослідження рівнів цитокінів T-хелперів 1-го типу – IL-1, TNF-α, INF-γ, та їх природних антагоністів, що синтезуються T- хелперами 2-го типу – IL-4, IL-10, виявили, що має місце переважання прозапальних цитокінів (макрофагольно-моноцитарного походження) над регуляторними цитокінами. В ідеалі підвищення концентрації протизапальних цитокінів у пацієнтів на початку захворювання, на нашу думку, треба розглядати як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенне подразнення. Всі ці зміни мають саногенетичний характер у початковій фазі запального процесу, а відсутність підвищення рівнів прозапальних цитокінів, особливо IL-1, є прогностично несприятливою ознакою. Отримані нами результати демонструють залежність концентрації цитокінів у сироватці крові хворих на ГГМЕ від ступеня тяжкості захворювання.

Найбільш виражені порушення спостерігались у гострому періоді захворювання, і вони вірогідно відрізнялися від значень, що отримані в групі практично здорових донорів. У хворих встановлена значна різниця показників цитокінового профілю порівняно з показниками практично здорових донорів як в гострому періоді захворювання, так і в період ранньої реконвалесценції. Особливо виражені порушення відзначені у пацієнтів в гострому періоді захворювання: рівень усіх цитокінів різко підвищений у порівнянні з групою контролю. Причому рівень цитокінів у групі з тяжким перебігом ГГМЕ достовірно вищий, ніж у групі з середньотяжким перебігом (р<0,001). У крові особливо показовим було підвищення майже у 20 разів рівня IL-10 та IL-4 у хворих з тяжким перебігом захворювання (р<0,001) (табл. 4).

У той же час рівень TNF-α у гострому періоді у хворих 1-ї групи був вищий, ніж у хворих 2-ї групи та групи контролю (р<0,05). У патофізіологічних умовах генерація TNF-α на високому рівні призводить до розвитку запальних реакцій, що є ознакою багатьох захворювань, таких як сепсис, ревматизм, хвороба Крона тощо. Крім того, з’являється все більше даних про участь цього цитокіну в реакціях цитотоксичності, що має велике значення у противірусній імунній відповіді.

**Таблиця 4**

**Рівень IL-1, IL-4, IL-10, INF-γ та TNF-α у сироватці крові хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти у динаміці захворювання (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник****пг/мл** | **1-ша група****(Середньотяжкий перебіг, n=49)** | **2-га група** **(тяжкий перебіг, n=32)** | **Група контролю** |
| **Гострий період** | **21-ша доба лікування** | **Гострий період** | **21-ша доба лікування** |
| IL-1 | 274,0±13,71,3, 4 | 36±24 | 316±9,11,3, 4 | 196±8,52,3 | 35.8±5.4 |
| IL-4 | 87,0±5,01,3,4 | 28±2,52, 4 | 270±111,3, 4 | 49±32,3 | 14.3±1.2 |
| IL-10 | 131,0±12,11,3, 4 | 42±1,62, 4 | 573±141,3, 4 | 64±52,3 | 25.8±2.1 |
| INF-γ | 77,4±6,11,3, 4 | 67±4,32, 4 | 133±101,3, 4 | 64±2,42 | 12.4±1.7 |
| TNF-α | 342,1±13,21,3, 4 | 227±9,42, 4 | 242±121,3, 4 | 106±3,52,3 | 71.1±12.1 |

**Примітка:**

1 − достовірна (р<0,05) різниця між показниками в контрольній групі та періоді розпалу;

2 − достовірна (р<0,05) різниця між показниками контролю та періоду реконвалесценції;

3 − достовірна (р<0,05) різниця між показниками у 1-й та 2-й групі хворих;

4− достовірна (р<0,05) різниця між показниками в періодах розпалу та реконвалесценції.

Вміст TNF-α у крові в періоді реконвалесценції знижувався у порівнянні з гострим періодом, однак залишався достовірно вищим, ніж у групі контролю. У періоді реконвалесценції вміст TNF-α знижувався, однак залишався вірогідно вищим в обох групах хворих порівняно з групою контролю.

У періоді реконвалесценції вміст даних цитокінів у крові знижувався в усіх групах порівняння, однак залишався вищим (р<0,05), ніж у групі контролю. Не знайдено достовірних розходжень у вмісті IL-1 у крові пацієнтів 1-ї групи в стадії реконвалесценції та контрольної групи (табл. 4).

Аналіз результатів дослідження рівнів цитокінів у лікворі хворих на ГГМЕ, як і при дослідженні цих цитокінів у сироватці крові, показав залежність концентрації цитокінів від ступеня тяжкості захворювання. Особливо значним було підвищення рівнів TNF-α та INF-γ у лікворі хворих з тяжким перебігом у гострому періоді: 1253,2±35,8 пг/мл та 492,3±22,3 пг/мл відповідно, тоді як у хворих з середньотяжким перебігом до 793,1±18,9 пг/мл та 86,2±7,2 пг/мл (р<0,001). Можна зробити висновок, що TNF-α як і INF-γ синтезувався у ЦНС, тому що у спинномозковій рідині їх концентрації були завжди вище, ніж у сироватці крові (табл. 4, 5).

**Таблиця 5**

**Рівень IL-1, IL-4, IL-10, INF-γ та TNF-α у лікворі хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти у динаміці захворювання (M±m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показник,****пг/мл** | **1-ша група** **(середньотяжкий перебіг, n=47)** | **2-га група** **(тяжкий перебіг, n=32)** |
| **гострий період** | **21-ша доба лікування** | **гострий період** | **21-ша доба лікування** |
| IL-1 | 10±0,51,2 | 184±4,51,2 | 19±0,81,2 | 11±0,81,2 |
| IL-4 | 152±11,61,2 | 58±2,31,2 | 241±111,2 | 138±9,11,2 |
| IL-10 | 228±141,2 | 88±51,2 | 361±16,51,2 | 207±10,71,2 |
| INF-γ | 86±7,21,2 | 51±3,72 | 492±22,31,2 | 235±141,2 |
| TNF-α | 793±18,91,2 | 517±20,31,2 | 1253±35,81,2 | 315±18,51,2 |

**Примітка:**

1 − достовірна (р<0,05) різниця між показниками в періодах розпалу та реконвалесценції;

2 − достовірна (р<0,05) різниця між показниками у 1-й та 2-й групах хворих.

У періоді реконвалесценції вміст цитокінів IL-4, IL-10, INF-γ, TNF-α у лікворі знижувався в обох групах хворих (р<0,05). Однак вміст IL-1 у групі з середньотяжким перебігом захворювання, навпаки, значно підвищувався і складав 184±4,5 пг/мл (р<0,05), у той час як у групі з тяжким перебігом достовірно знижувався з 19±0,8 пг/мл у гострому періоді до 11±0,8 пг/мл у періоді реконвалесценції (див. табл. 5).

Отже, проведені дослідження свідчать про присутність різноманітних відхилень від норми в показниках як місцевого, так і системного імунітету у хворих на ГГМЕ. Ці зміни можуть бути розцінені, як стан дисбалансу імунної системи, що є основою підтримки розвитку гострої запальної реакції.

Якщо аналізувати вплив препаратів Аміксину ІС та циклоферону на рівні імунокомпетентних клітин CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ та INF-γ, слід зазначити, що в групі хворих, що приймали аміксин ІС спостерігалась достовірно вища кількість Т-лімфоцитів с антигеном CD4+, CD16+, вищий вміст INF-γ порівняно з хворими, що отримували циклоферон (р<0,05). У той же час препарат не впливав на кількість Т-лімфоцитів с антигеном CD3+, CD8+, CD19+ (табл. 6).

**Таблиця 6**

**Динаміка показників імунокомпетентних клітин та INF-γ у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти в залежності від варіанту лікування (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник імунітету** | **Група контролю** **(n=20)** | **Розпал захворювання** | **Стадія реконвалесценції** |
| **1-ша група****(аміксин ІС,****n=32)** | **2-га група****(циклоферон,****n=17)** |
| **CD3+х106/мл** | **908,8±125,8** | **1290±165,7\*1** | **946,6±51,5** | **923,6±42,8** |
| **CD4+х106/мл** | **659,7±97** | **780,9±98,1\*1** | **695,3±41,5\*\*2** | **608,3±52,3\*\*2** |
| **CD8+х106/мл** | **394,9±29,8** | **359,3±23,1** | **393,5±25,6** | **375,5±22,3** |
| **CD16+х106/мл** | **321,1±34,2** | **301,9±25,1** | **333,1±15,1\*\*2** | **298,1±17,2\*\*2** |
| **CD19+х106/мл** | **243,4±42,4** | **319,4±24,3\*1** | **435,5±21,7** | **415,5±22,8** |
| **INF-γ пг/мл** | **12.4±1.7** | **77,4±6,1\*1** | **67,2±4,3\*\*2** | **60,1±5,1\*\*2** |

**Примітка:**

1 − достовірна різниця між показниками в групах контролю та періоду розпалу − \*р<0,01, \*\*р<0,05;

2 − достовірна різниця між показниками періоду реконвалесценції у 1-й та 2-й групах − \*р<0,01, \*\*р<0,05.

**Таблиця 7**

**Тривалість провідних клінічних симптомів в залежності від способу лікування хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти середньої тяжкості (M±m)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Провідні клінічні симптоми** | **Тривалість симптомів (діб)** |
| **1-ша група****(аміксин ІС,****n=32)** | **2-га група (циклоферон, n=17)** |
| Головний біль | 9.2±2,81 | 12,4±3,51 |
| Лихоманка | 9,5±2,51 | 11,2±2,71 |
| Менінгеальні симптоми | 7,1±1,1 | 7,3±1 |
| Слабкість | 25±3,21 | 32±3,11 |
| Тривалість знаходження у стаціонарі  | 18,8±4,5 | 22,7±4,8 |

**Примітка:**

1 − достовірна різниця між показниками у 1-й та 2-й групах.

Тривалість лихоманкового періоду та менінгеального синдрому була практично однаковою в обох групах хворих. Однак у групі хворих, що у комплексному лікуванні отримували аміксин ІС, раніше зникали вогнищеві симптоми ураження ЦНС і нормалізувались показники клінічного аналізу ліквору, головний біль, слабкість (табл. 7).

Порівняльний аналіз отриманих даних свідчить про те, що застосування аміксину ІС в комплексному лікуванні хворих на ГГМЕ середньої тяжкості сприяє більш швидкому усуненню вогнищевої симптоматики, швидшій нормалізації показників клінічного аналізу ліквору, зменшенню тривалості больового синдрому та знаходження хворих у стаціонарі. Застосування аміксину IС дозволяє скоротити обсяги і тривалість дезінтоксикаційної та патогенетичної терапії.

**ВИСНОВКИ**

Таким чином, у дисертації наведено теоретичне узагальнення і вирішення наукової задачі – вивчення стану імунної системи у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти. Отримано нові дані про стан як системної, так і місцевої імунної відповіді при гострих герпесвірусних менінгоенцефалітах в залежності від тяжкості перебігу запального процесу та нові дані щодо впливу імуномодуляторів на рівні імунокомпетентних клітин і INF-γ у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти.

1. В етіологічній структурі гострих герпесвірусних енцефалітів переважає ВПГ – 62,5 % хворих. Найвища захворюваність спостерігається у віковій групі 19-29 років – 70,6 %. Незважаючи на відносно малу кількість хворих старше 45 років – 13,75 %, захворювання у цих хворих має тяжкий перебіг у 49,9 % випадків.
2. Залежно від тяжкості гострих герпесвірусних менінгоенцефалітів, спостерігалися як якісні, так і кількісні зміни в усіх ланках імунної системи. У хворих з тяжким перебігом спостерігається значне пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, що підтверджується зниженням вмісту CD4+ клітин і зменшенням імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, а також збільшенням ЦІК, зниженням комплементу та показників фагоцитозу (р<0,05).
3. В гострому періоді спостерігається достовірне підвищення концентрації IL-1, IL-4, IL-10, INF-γ та TNF-α у сироватці крові в залежності від тяжкості захворювання.
4. Рівень IL-4, IL-10, TNF-α та INF-γ суттєво підвищується в залежності від тяжкості хвороби (р<0,001). Рівень INF-γ та TNF-α у лікворі є об’єктивним показником гостроти запального процесу.
5. Рівень INF-γ та TNF-α вищий (р<0,001) у лікворі незалежно від тяжкості та періоду хвороби, що підтверджує синтез тканинами ЦНС цих цитокінів. Відсутність підвищення концентрації прозапальних цитокінів (IL-1, INF-γ та TNF-α) в гострому періоді є прогностично несприятливою ознакою для одужання. Високий рівень IL-10 в гострому періоді захворювання свідчить про надмірне пригнічення клітинної імунної відповіді, особливо реакцій зв’язаних з Т-хелперами першого типу, що сприяє недостатності імунної відповіді, є передумовою розвитку набряку головного мозку та несприятливому перебігу захворювання.
6. Низький рівень CD4+ Т-клітин, і зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, рівень IL-10, INF-γ та TNF-α у лікворі та крові хворих можуть бути використані як об’єктивні показники у прогнозуванні перебігу захворювання.
7. Використання препарату Аміксин ІС у комплексній терапії хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти середньої тяжкості дозволяє скоротити тривалість захворювання.

**Практичні рекомендації**

1. З метою прогнозування перебігу гострих герпесвірусних уражень ЦНС рекомендовано використовувати визначення вмісту CD4+, CD8+ клітин, IL-10, TNF-α та INF-γ як у лікворі, так і в крові.

2. Проведені нами дослідження показали, що залежно від ступеня тяжкості даної патології спостерігаються як якісні, так і кількісні зміни в усіх ланках імунної системи. Рівень CD4+ Т-клітин нижче 520х106/мл та зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ нижче 0,63 в гострому періоді можуть бути використані як об’єктивний показник у прогнозуванні перебігу захворювання.

3. На підставі аналізу вмісту досліджених цитокінів у лікворі та крові хворих в залежності від варіанта перебігу захворювання можна зробити висновок, що рівень IL-10 у лікворі вище 240 пг/мл чи у крові вище 200 пг/мл є несприятливою прогностичною ознакою для одужання.

4. Хворим на гострі герпесвірусні ураження ЦНС доцільно призначати індуктори ендогенного інтерферону. Призначення вітчизняного індуктора інтерферону аміксин ІС згідно з запропонованою схемою: 1 доба 125 мг 2 рази внутрішньо, 2 – 8 доба – 125 мг 1 раз на добу внутрішньо, 8 – 22 доба – 125 мг через день внутрішньо, сприяє зменшенню тривалості основних клінічних симптомів і скороченню тривалості стаціонарного лікування.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. В. М. Козько, Т. І. Коляда, А. В., Сохань, М. І. Краснов. Рівень деяких цитокінів у хворих на гострий герпетичний менінгоенцефаліт. // Сучасні інфекції. – 2007. – № 3. – С. 39–43. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження).
2. Сохань А. В. Клініко-лабораторні аспекти герпетичної інфекції. // Медицина сьогодні та завтра. – 2007. № 1. – С. 88–91.
3. Мотлохова О. В., Сохань А. В., Краснов М. І., Козько В. М. Досвід клінічного використання специфічних імуноглобулінів людини при лікуванні хворих на герпетичні менінгоенцефаліти. // Врачебная практика. – 2006. – № 1. – С. 39 – 42. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження).
4. Сохань А. В., Краснов М. І., Юрко К. В., Гойденко А. А. Динаміка показників імунної відповіді у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С. 110–114. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).
5. Пат. 29556 Україна, МПК A 61 K 31/00, A 61 K 47/00. Спосіб лікування хворих на гострі вірусні менінгіти / В. М. Козько, А. В. Сохань, М. І. Краснов.; власник патенту Харк. нац. мед. ун-т. – № u2007712772; Заявл. 19.11.2007 ; Опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1.–8. с. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими).
6. Sokhan A., Krasnov M., Kozko V., Motlohova O. Immune indexes in patients with meningoencephalitis caused by herpes viruses. // European Journal of Medical research. – 2006. – vol. 11. – supl. 11. – P. 83–84. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).
7. В. М. Козько, М. І. Краснов, А. В. Сохань, О. В. Мотлохова. Імунологічні показники у хворих на герпетичні менінгоенцефаліти : матеріали VII з’їзду інфекціоністів України [„Інфекційні хвороби – загально медична проблема”], (Миргород, 26 – 29 вересня 2006 р.) : Асоц. інфекціоністів України, 2006. – С. 276–278. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження).
8. А. В. Сохань, М. І. Краснов, О. В. Мотлохова. Імунологічні показники у хворих на герпетичні менінгоенцефаліти : матеріали міжвузівської конференції молодих вчених [„Медицина третього тисячоліття”], (Харків, 16 – 17 січня 2007 р.) / М-во охорони здоров’я України, Харк. держ. мед. ун-т., 2007. – С. 115–116. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження).
9. Козько В. М., Сохань А. В., Краснов М. І. Вміст деяких цитокінів у лікворі хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти : матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів [„Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології”], (Харків, 14 листопада 2007 р.) / М-во охорони здоров’я України, Харківський держ. мед. ун-т., 2007. – С. 75–76. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження).
10. Сохань А. В., Краснов М. І. Динаміка показників імунного статусу хворих на герпетичний менінгоенцефаліт : матеріали науково-практичної конференції молодих вчених [„Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини”], (Суми, 25 – 26 квітня 2007 р.) / М-во охорони здоров’я України, Сумський держ. мед. ун-т., 2007. – С. 49–50. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).
11. Сохань А. В. Клінічні особливості та гематологічні показники при вірусних менінгоенцефалітах : матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та спеціалістів [„Від фундаментальних досліджень до медичної практики”], (Харків, 16 листопада 2005 р.) / М-во охорони здоров’я України, Харківський держ. мед. ун-т., 2005. – С. 154.

**Анотація**

**Сохань А.В.** Клініко-імунологічні показники та їх корекція у хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти. – 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, 2008.

Вивчено стан клінічних, біохімічних, імунологічних показників, інтерфероногенезу у 82 хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти з тяжким і середньотяжким перебігом у динаміці захворювання.

Показано, що залежно від ступеня тяжкості даної патології спостерігалися як якісні, так і кількісні зміни в усіх ланках імунної системи. У гострому періоді у хворих з тяжким перебігом захворювання знижується кількість CD4+ клітин (р<0,05).

 Отримані нами результати демонструють залежність концентрації цитокінів у сироватці крові та лікворі хворих на ГГМЕ від ступеня тяжкості захворювання. Найбільш виражені порушення спостерігались у гострому періоді ГГМЕ. Вміст TNF-α у крові вищий у хворих з середньотяжким перебігом (р<0,05), у той час як рівень IL-4 і IL-10 вище у хворих з тяжким перебігом захворювання (р<0,05). У періоді реконвалесценції вміст даних цитокінів у крові знижувався у всіх групах, однак залишався вище показників контрольної групи (р<0,05). У лікворі особливо значним було підвищення рівнів TNF-α та ІNF-γ в гострому періоді захворювання у хворих з тяжким перебігом. У хворих з середньотяжким перебігом захворювання рівень досліджуваних цитокінів був нижчим (р<0,05). При ГГМЕ як TNF-α, так і INF-γ синтезувався у ЦНС, тому що в лікворі їх концентрації були завжди вище, ніж у сироватці крові.

 Проведені дослідження рівнів цитокінів, що виробляються T хелперами 1-го типу – IL-1, TNF-α, INF-γ, та їх природних антагоністів, що синтезуються T хелперами 2-го типу – IL-4, IL-10, виявили наявність переважання протизапальних цитокінів (макрофагольно-моноцитарного походження) над регуляторними.

 Дані про стан імунної відповіді та інтерфероногенезу можуть застосовуватися для прогнозування перебігу герпесвірусних уражень ЦНС.

 Оцінені терапевтична ефективність і вплив на показники імунної відповіді вітчизняного препарату Аміксин ІС при застосуванні у комплексному лікуванні хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти середньої тяжкості.

**Ключові слова:** герпесвірусна інфекція, менінгоенцефаліт, імунна відповідь, цитокіни, аміксин.

**Аннотация**

**Сохань А.В.** Клинико-иммунологические показатели и их коррекция у больных с острыми герпесвирусными менингоэнцефалитами. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ „Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”. – Киев, 2008.

Изучено состояние клинических, биохимических и иммунологических показателей у 82 пациентов с острыми герпесвирусными менингоэнцефалитами среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в динамике заболевания

Проведенное исследование показало, что в зависимости от степени тяжести данного заболевания определяются как качественные, так и количественные изменения во всех звеньях иммунной системы. В остром периоде у больных с тяжелым течением заболевания снижается количество CD4+ клеток (р<0,05).

 Полученные нами результаты демонстрируют зависимость концентрации цитокинов в сыворотке крови и ликворе больных острыми герпесвирусными менингоэнцефалитами от степени тяжести заболевания. Наиболее выраженные нарушения наблюдаются в остром периоде заболевания.

 Концентрация TNF-α в крови выше у пациентов средней тяжести (р<0,05), в то время как концентрация IL-4 и IL-10 в крови выше у больных с тяжелым течением заболевания (р<0,05). В периоде реконвалесценции содержание данных цитокинов в крови снижалось во всех группах, однако сохранялось выше показателей контрольной группы (р<0,05). В ликворе особенно выраженным было повышение TNF-α и ІNF-γ в остром периоде заболевания у больных с тяжелым течением заболевания. В группе средней тяжести уровень исследуемых цитокинов был ниже (р<0,05). При остром герпесвирусном менингоэнцефалите как TNF-α, так и INF-γ синтезировался в ЦНС, так как в ликворе их концентрации были всегда выше, чем в сыворотке крови.

 Поведенные нами исследования уровней цитокинов которые синтезируются T хелперами 1-го типа – IL-1, TNF-α, INF-γ, и их природных антагонистов, синтезируемых T хелперами 2-го типа – IL-4, IL-10, выявили преобладание провоспалительных цитокинов (макрофагально-моноцитарного происхождения) над регуляторными.

 Данные про состояние иммунного ответа и интерфероногенеза могут быть использованы для прогнозирования течения герпесвирусных поражений ЦНС.

 Оценены терапевтическая эфективность и влияние на показатели иммунного ответа препарата Аміксин ІС при использовании в комплексном лечении больных с острыми герпесвирусными менингоэнцефалитами средней тяжести.

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, менингоэнцефалит, иммунный ответ, цитокины, амиксин.

##### Summary

**Sokhan A.V.** Clinic immunologic data and their correction in patients with herpesviral meningoencephalitis. – Manuscript.

The dissertation for the academic degree of Candidate of Medical Sciences in field 14.01.13 – Infectious Diseases. – CD „Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky” of Academy of Medical Sciences of Ukraine. – Kyiv, 2008.

Condition of clinical, biochemical, immunologic data and interferonogenesis in 82 patients with herpesvirus meningoencephalitis of severe and moderate course in dynamic disease was studied.

Performed research showed quantitative and qualitative changes in different parts of immune system dependently from level of severity.

 Significant decreased quantity CD4+ cell was revealed in patents with severe clinical course in acute period. Significant dependence of interleukins concentration in blood serum and cerebra-spinal liquid of patients with disease severity was proved. More pronounced disturbances observed in acute period of herpesvirus meningoencephalitis. Concentration TNF-α was in blood in patients with moderate course. Level of IL-4 and IL-10 more increased in patients with severe course (p<0.05). In recovery period content of these cytokines in blood decreased in all groups but increased in comparison with indexes of control group (p<0.05).

Increased level of TNF-α and INF-γ was the most significant in liquor of patient with severe disease course (p<0.05). In acute herpesvirus meningoencephalitis TNF-α and INF-γ synthesized in CNS due to level of these cytokines higher in liquor then in blood serum (p<0.05).

Investigation of cytokines level IL-1, TNF- α, INF- γ, which are produced by Th-1 lymphocytes and natural antagonists IL-4, IL-10 synthesized by Th-2 lymphocytes showed prevalence of anti-inflammatory cytokines (macrophage’s and monocyte’s origin) under regulatory cytokines.

Results of condition of immune response and interferonogenesis can be use as prognostic criteria of course in case of herpesvirus lesion of CNS.

Therapeutic efficacy and influence on immune response indexes medication Amixin IC in application in complex treatment of patients with moderate course of herpesvirus meningoencephalitis was estimated.

**Key words:** herpes viral infection, meningoencephalitis, immune responses, cytokines, amiksin.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВЗВ – вірус варицела-зостер

ВПГ – вірус простого герпесу

ВЕБ – вірус Епштейна-Барр

ГГМЕ – гострий герпесвірусний менінгоенцефаліт

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІФА – імуноферментний аналіз

МКА – моноклональні антитіла

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

СЯН – сегментоядерні нейтрофіли

ЦМВ – цитомегаловірус

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

Ig – імуноглобулін

INF-γ – інтерферон-γ

IL – інтерлейкін

М ± m – середнє значення ± помилка

TNF-α – фактор некрозу пухлини-α

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