

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ХОМИН ОЛЕНА ЯРОСЛАВІВНА

УДК: 616616.831.9-002-053.2-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ГОСТРИХ МЕНІНГІТІВ У ДІТЕЙ

14.01.13 – інфекційні хвороби

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.Я. Хомин

Науковий керівник: Надрага Олександр Богданович, доктор медичних наук,
професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Хомин О.Я. Клініко-лабораторні та імунологічні особливості гострих менінгітів у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 «Інфекційні хвороби» (22 «Охорона здоров'я»). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2020.

Тернопільський національний медичний університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

Дисертація містить теоретичне обґрунтування і практичне розв'язання актуального завдання в інфектології – удосконалення диференційної діагностики гострих вірусних і бактерійних менінгітів у дітей.

Основою для дисертаційного дослідження були результати обстеження 93 пацієнтів віком від 1 міс. до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна інфекційна лікарня» протягом 2015-2019 рр. Основна група була розділена на 2 підгрупи. До підгрупи 1 увійшли 47 дітей з діагнозом «Серозний менінгіт», до підгрупи 2 – 26 дітей, які перебували на лікуванні з діагнозом «Гнійний (бактерійний) менінгіт». Групу порівняння було сформовано з 20 дітей, які були госпіталізовані з попереднім діагнозом менінгіт, тому що на час госпіталізації у них виявлено менінгеальні симптоми, однак результати дослідження спинномозкової рідини на час госпіталізації дитини були в межах норми, у лікворі не було виявлено вірусів, бактерій при подальших лабораторних дослідженнях.

Методом факторного аналізу було з'ясовано преморбідні чинники, які ймовірно пов'язані з виникненням гострих гнійних і серозних менінгітів. Підбір факторних комплексів здійснено за допомогою кореляційної матриці Спірмена, методу ортогонального обертання Varimax, а також визначено ФН

показників, а значущими факторами вважали такі, в яких показник факторного навантаження перевищував 0,7. Методом факторного аналізу встановлено наявність декількох преморбідних чинників ризику гнійних менінгітів. Це перебування в дитячому колективі (ФН=0,83), обтяжений алергологічний анамнез (ФН=0,84), пора року (ФН=0,89), проживання у місті (ФН=0,74) і коротка тривалість грудного вигодовування (ФН=0,85). У випадках захворювання дитини на серозний менінгіт найбільшу значущість мали наступні фактори: вік пацієнта (ФН=0,76), перебування в дитячому колективі (ФН=0,68), ускладнений перебіг вагітності (ФН=0,86), відсутність вакцинації або лише частково проведені профілактичні щеплення (ФН=0,77).

При дослідженні частоти основних менінгіальних симптомів з'ясовано, що у пацієнтів з серозними менінгітами частіше спостерігалася ригідність м'язів потилиці, світлобоязнь та позитивний симптом Керніга, тоді як у пацієнтів з гнійними менінгітами частішими були випадки судом, гіперестезії та позитивного симптому Брудзинського. У підгрупі пацієнтів з гнійними менінгітами менінгеальні симптоми тривали довше, їх тривалість статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічний показник у підгрупі хворих з серозними менінгітами.

У хворих із гнійним менінгітом на момент госпіталізації виявлено статистично достовірно вищий вміст білка у лікворі, знижений рівень цукру та значно підвищений рівень цитозу ліквору за рахунок нейтрофільних лейкоцитів (порівняно з пацієнтами з групи порівняння та з серозним менінгітом). Щодо групи пацієнтів з серозним менінгітом, то статистично достовірної різниці рівнів білка у лікворі у дітей з групи порівняння нами виявлено не було, спостерігалася незначне підвищення рівня білка на момент госпіталізації та цитоз, який носив лімфоцитарний характер.

Підвищення активності лактатдегідрогенази в спинномозковій рідині при менінгітах та пошкодженнях головного мозку є результатом ураження тканини мозку і відображає ступінь порушення обміну речовин. У пацієнтів з

гнійним менінгітом активність цього ферменту в середньому становила 149,27 [31,0 – 234,0] од/л та більш ніж у чотири рази перевищувала активність ЛДГ у пацієнтів з серозним менінгітом (31,57 од/л). Активність лактатдегідрогенази у дітей групи порівняння в середньому становила 17,52 (10,55 -28,00) од/л і була достовірно нижчою ($p < 0,05$), ніж у хворих з менінгітами різної етіології.

Встановлено, що у групі пацієнтів з гнійним менінгітом спостерігалось підвищення ПКТ спинномозкової рідини, рівень якого в середньому був 0,123 [0,013-0,418] нг/мл, і більш ніж втричі перевищував результати досліджень у пацієнтів з серозним менінгітом та у групі порівняння – 0,035 [0,012-0,069] нг/мл та 0,025 (0,004-0,056] нг/мл відповідно. Також встановлено достовірні кореляційні співвідношення між концентрацією прокальцитоніну спинномозкової рідини і цитозом спинномозкової рідини, який визначений як при першій люмбальній пункції ($r=0,881$, $p < 0,01$) так і повторному обстеженні спинномозкової рідини ($r=0,561$, $p < 0,05$).

У пацієнтів з менінгітами, на відміну від групи порівняння, рівні більшості цитокінів спинномозкової рідини перевищували аналогічні показники сироватки крові, що підтверджує активну продукцію цитокінів в ЦНС при інтратекальному запаленні і активації місцевих імунних реакцій у відповідь на інвазію вірусів, а не проникнення цитокінів з крові у зв'язку з підвищеною проникливістю гематоенцефального бар'єру. Так у дітей з гнійними менінгітами співвідношення між рівнем TNF у спинномозковій рідині та крові ($TNF_{\text{ліквор}}/TNF_{\text{кров}}$) у перші дні захворювання становило $(29,53 \pm 8,30)$ од., у хворих з серозними менінгітами, цей показник був достовірно нижчий і рівнявся $(1,96 \pm 0,28)$ од. ($p < 0,05$). Водночас цей індекс значно перевищував аналогічний показник у дітей з групи порівняння $(0,44 \pm 0,09)$ од. ($p < 0,05$). Подібні зміни виявлено при розрахунку співвідношення рівнів IL-1 β (IL-1 $\beta_{\text{ліквор}}/IL-1\beta_{\text{кров}}$) – у дітей з гнійними менінгітами цей індекс становив $(21,34 \pm 6,55)$ од. і був у 6,5 рази вищим ніж

у дітей з серозними менінгітами і більш ніж у 25 разів вищий порівняно з групою порівняння.

Відмінності у співвідношеннях між рівнями протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) у спинномозковій рідині та крові у дітей з менінгітами були менш виражені, так співвідношення $IL-4_{\text{ліквор}}/IL-4_{\text{кров}}$ не залежало від етіології менінгіту і становило, в середньому $(1,67 \pm 0,30)$ од. у дітей з менінгітами, однак було достовірно вищим від аналогічного показника групи порівняння $(1,15 \pm 0,21)$ од., $p < 0,05$. Індекс $IL-10_{\text{ліквор}}/IL-10_{\text{кров}}$ при гнійних менінгітах становив $(7,85 \pm 1,91)$ од., при серозних був незначно, але достовірно вищим – $(8,49 \pm 1,13)$ од., $p < 0,05$, але ці показники значно перевищували аналогічні у групі порівняння $(0,99 \pm 0,10)$ од. ($p < 0,001$).

У підгрупі хворих з гнійними менінгітами співвідношення $IL-10_{\text{ліквор}}/TNF\alpha_{\text{ліквор}}$ протягом перших днів від початку захворювання становило $(4,68 \pm 1,02)$ од., і було достовірно нижчим, ніж у групі порівняння $(9,02 \pm 1,11)$ од. ($p < 0,01$). У хворих з серозними менінгітами, цей показник був $(23,35 \pm 2,08)$ од. і статистично достовірно ($p < 0,001$) перевищував аналогічний у групі порівняння і в групі пацієнтів з гнійними менінгітами. Це відображає значну активацію Th2 імунної відповіді та вищу продукцію протизапальних цитокінів, порівняно з прозапальними цитокінами у пацієнтів з серозними менінгітами, і навпаки, перевагу Th1 хелперної відповіді, яка характеризується інтенсивним синтезом прозапальних цитокінів ($TNF\alpha$, $IL-1\beta$) тканинами нервової системи і підвищенням їх рівнів у СМР, у дітей з гнійними менінгітами. Клінічно це проявляється досить тривалою нормалізацією цитозу СМР при серозних менінгітах і важким загальним станом дітей з різко вираженими запальними змінами СМР у підгрупі пацієнтів з гнійними менінгітами. Надмірний рівень прозапальних цитокінів та дисбаланс в цитокіновій системі можуть призводити до небажаних імунопатологічних процесів і сприяють розвитку оксидантного стресу, ДВС-синдрому, шоку, поліорганної недостатності.

Для ранньої діагностики гнійних менінгітів і їх диференціальної діагностики високу діагностичну цінність мають результати додаткових лабораторних досліджень ліквору і крові а саме: збільшення вмісту у лікворі $\text{TNF}\alpha$ (КСШ=2,25), низькі концентрації IL-10 в лікворі (КСШ=2,80), прискорена ШОЕ (КСШ=1,1). Модель логістичної регресії, яка включає ці показники дає змогу з високою чутливістю і специфічністю розрахувати індивідуальні показники ризику гнійного менінгіту.

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами проспективного дослідження вперше вивчено клінічні та імунологічні особливості гнійних і серозних менінгітів у дітей Львівської області, встановлено преморбідні чинники, які, ймовірно, пов'язані з виникненням гострих гнійних і серозних менінгітів. Проведені комплексні дослідження спинномозкової рідини (з визначенням активності лактатдегідрогенази, рівнів прокальцитоніну, прозапальних і протизапальних цитокінів) дозволили з'ясувати особливості місцевої запальної та імунної відповідей у пацієнтів з менінгітами різної етіології. Встановлено, що для менінгітів характерна активація місцевих інтратекальних імунних реакцій з інтенсивною продукцією інтерлейкінів, зокрема достовірно значнішим продукуванням цитокінів $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-10 та підвищення їх вмісту у спинномозковій рідині порівняно з їх рівнями у крові. Встановлено домінування Th1 типу імунної відповіді у дітей з гнійними менінгітами і значну активацію Th2 з активною продукцією тканинами нервової системи протизапальних цитокінів у дітей з серозними менінгітами. Встановлено, що для диференційної діагностики менінгітів значну діагностичну цінність мають результати визначення вмісту у спинномозковій рідині прокальцитоніну, $\text{TNF-}\alpha$, та IL-10 . Доведено, що для ранньої діагностики гнійних менінгітів і їх диференційної діагностики високу діагностичну цінність мають результати додаткових лабораторних досліджень ліквору і крові, а саме: збільшення вмісту у лікворі $\text{TNF-}\alpha$, низькі концентрації IL-10 в лікворі, прискорена

ШОЕ. Розроблено модель логістичної регресії, яка є високочутливою і специфічною, дозволяючи розрахувати індивідуальні показники ризику гнійного менінгіту.

Практичне значення одержаних результатів. Результати роботи можуть бути використані для підвищення ефективності діагностики і лікування дітей, хворих на менінгіт. Встановлено основні чинники, що визначають тяжкий і ускладнений перебіг менінгіту у дітей. Доведено доцільність проведення імунологічних обстежень дітям, хворим на менінгіт.

Отримані результати досліджень дозволили вдосконалити диференційну діагностику гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей, що підтверджено деклараційним патентом України № 138857.

Ключові слова: діти, гнійний менінгіт, серозний менінгіт, ліквор, цитокіни, прокальцитонін, лактатдегідрогеназа, логістична регресія.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Nadraga A., Khomyn O. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in children with aseptic meningitis. *Current Issues of Pharmacy and Medical Sciences*. 2020. Vol. 33, № 1. P. 6–10.

2. Хомин О. Я. Клінічні особливості менінгітів у дітей, госпіталізованих до Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні впродовж 2017 року. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2018. № 2–3. С. 13–17.

3. Хомин О. Я., Надрага О. Б. Серозні менінгіти у дітей: розширення діагностичних можливостей. *Проблеми військової охорони здоров'я* : Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Київ, 2017. Вип. 49, т. 1. С. 107–111.

4. Надрага О. Б., Хомин О. Я. Серозні менінгіти у дітей. *Актуальна інфектологія*. 2017. № 5. С. 243–245.

5. Надрага О. Б., Литвин Г. О., Хомин О. Я. Зміни ліквору у дітей зі серозними менінгітами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 383–389.

6. Надрага О. Б., Сович Х. П., Хомин О. Я. Гострі енцефаліти у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 2. С. 143–146.

7. Литвин Г. О., Хомин О. Я. Особливості перебігу ентеровірусної інфекції у дітей у Львівській області впродовж 2015 року. *ScienceRise: Medical Science*. 2016. № 5. С. 19–24.

8. Хомин О. Я., Надрага О. Б. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей : пат. 128857 U Україна, МПК G 01 N 33/48. № u 2019 05740 ; заявл. 27.05.2019 ; опубл. 09.10.2019, Бюл. № 23.

9. Дашо М. Б, Гринаш Ю. І., Хомин О. Я. Бактерійні менінгіти у дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2007. № 4. С. 118–119.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Aseptic meningitis in children with herpes zoster / O. Khomyn, T. Pokrovska, V. Hnatiuk, A. Nadraga. *36th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases* : abstract book, 2018 May 28 – June 2. Malmo, 2018. P. 236.

11. Хомин О. Я., Надрага О. Б. Активність лактатдегідрогенази ліквору в дітей з серозними менінгітами. *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики* : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 23–24 листопада 2017 р. Київ, 2017. С. 68–70.

12. Хомин О. Я. Верифікація діагнозу менінгіту у дітей з недостатньо інформативними змінами у спинномозковій рідині. *Науковий прогрес третього тисячоліття* : матеріали XIV всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції, 15-30 листопада 2015 р. Кривий Ріг, 2015. С. 9–14.

13. Хомин О. Я. Диференційна діагностика серозних менінгітів у дітей. *Науковий підхід до вирішення ключових проблем* : матеріали науково-практичної інтернет конференції, 1-14 грудня 2015 р. Кривий Ріг, 2015. С. 27–32.

ANNOTATION

Khomyn O.Y. Clinical, laboratory and immunological features of acute meningitis in children. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.13 "Infectious diseases" (22 – Health care). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University Lviv, Ministry of Health of Ukraine, 2020.

Ivan Gorbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

The dissertation contains a theoretical discussion and practical connection of the current problem in the field of pediatric infectology - improving the differential diagnosis of acute viral and bacterial meningitis in children.

The basis for the dissertation study were the results of clinical observation of 93 patients aged 1 month to 18 years, who were hospitalized in the "Lviv Regional Clinical Infectious Diseases Hospital" during 2015-2019. The main group was divided into 2 subgroups. Subgroup 1 included 47 children diagnosed with "Aseptic meningitis", subgroup 2 - 26 children treated with a diagnosis of "Purulent (bacterial) meningitis". The comparison group was formed of 20 children who were hospitalized with a preliminary diagnosis of meningitis, but the results of the study of cerebrospinal fluid at the time of hospitalization of the child were within normal ranges, and viruses or bacteria were not found due to further laboratory tests.

Factor analysis revealed premorbid factors that are likely to be associated with acute purulent and aseptic meningitis. The selection of factor complexes was carried out using the Spearman correlation matrix, the method of orthogonal rotation Varimax, and also determined the factor loading (Fl) indicators, and significant factors were considered those in which the factor load index exceeded 0.7. Factor analysis revealed the presence of several premorbid risk factors for purulent meningitis. This is a stay in the children's team (Fl = 0.83), burdened allergy history (Fl = 0.84), time of year (Fl = 0.89), living in the city (Fl = 0.74) and a short duration of breastfeeding (Fl = 0.85). In cases of a child with aseptic meningitis, the following factors were of the greatest importance: the patient's age (Fl = 0.76), stay in the pediatric team (Fl = 0.68), complicated pregnancy (Fl = 0.86), lack of vaccination or only partially carried out preventive vaccinations (Fl = 0.77).

A study of the incidence of major meningeal symptoms found that patients with aseptic meningitis were more likely to have occipital muscle rigidity, photophobia, and a positive Kernig's symptom, while patients with purulent meningitis were more likely to have seizures, hyperesthesia, and a positive symptom. In the subgroup of patients with purulent meningitis, meningeal symptoms lasted longer, their duration was statistically significantly ($p < 0.05$) higher than in the subgroup of patients with aseptic meningitis.

Patients with purulent meningitis at the time of hospitalization had a statistically significantly higher protein content in the cerebrospinal fluid, low blood sugar and significantly increased cerebrospinal fluid cytolysis due to neutrophilic leukocytes (compared with patients in the comparison group and with aseptic meningitis). Regarding the group of patients with aseptic meningitis, we did not find a statistically significant difference in the levels of protein in the cerebrospinal fluid in children from the comparison group, there was a slight increase in protein levels at hospital and cytolysis, which was lymphocytic in nature.

Increased activity of LDH in cerebrospinal fluid in meningitis and brain damage is the result of damage to brain tissue and reflects the degree of metabolic disorders. In patients with purulent meningitis, the activity of this enzyme averaged 149.27 (31.0-234.0) IU/l and more than four times the activity of LDH in patients with aseptic meningitis (31.57 IU/l). LDH activity in children of the comparison group averaged 17.52 (10.55-28.00) IU/l and was significantly lower ($p < 0.05$) than in patients with meningitis of various etiologies.

It was found that in the group of patients with purulent meningitis there was an increase in PCT of cerebrospinal fluid, the level of which averaged 0.123 (0.013-0.418) ng/ml, and more than three times higher than the results of studies in patients with aseptic meningitis and in the comparison group – 0.035 (0.012-0.069) ng/ml and 0.025 (0.004-0.056) ng/ml, respectively. Significant correlations were also established between the concentration of PCT of cerebrospinal fluid and cytosis of cerebrospinal fluid, which was determined both at the first lumbar puncture ($r = 0.881$, $p < 0.01$) and re-examination of cerebrospinal fluid ($r = 0.561$, $p < 0.05$).

In patients with meningitis, in contrast, the levels of most cerebrospinal fluid cytokines exceeded those of serum, which confirms the active production of cytokines in the CNS in intrathecal inflammation and activation of local immune responses in response to virus invasion rather than cytokine penetration. due to the increased permeability of the blood-brain barrier. Thus, in children with purulent meningitis, the ratio between the level of TNF in the cerebrospinal fluid and blood (TNF liquor / TNF blood) in the first days of the disease was (29.53 ± 8.30) units, in patients with aseptic meningitis, this figure was significantly lower and equal to (1.96 ± 0.28) units ($p < 0.05$). At the same time, this index significantly exceeded the same indicator in children from the comparison group (0.44 ± 0.09) units, ($p < 0.05$). Similar changes were found when calculating the ratio of levels of IL-1 β (IL-1 β liquor/IL-1 β blood) – in children with purulent meningitis, this index was

(21.34 ± 6.55) units and was 6.5 times higher than in children with aseptic meningitis and more than 25 times higher compared to the comparison group.

Differences in the ratios between levels of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in cerebrospinal fluid and blood in children with meningitis were less pronounced, so the ratio of IL-4 liquor / IL-4 blood did not depend on the etiology of meningitis and averaged (1.67 ± 0.30) units in children with meningitis, however, was significantly higher than the same indicator of the comparison group (1.15 ± 0.21) units, ($p < 0.05$). The index IL-10 liquor / IL-10 blood in purulent meningitis was (7.85 ± 1.91) units, in aseptic was slightly but significantly higher – (8.49 ± 1.13) units, ($p < 0.05$), but these figures were significantly higher than those in the control group (0.99 ± 0.10) units ($p < 0.001$).

In the subgroup of patients with purulent meningitis, the ratio of IL-10 liquor/TNF α cerebrospinal fluid during the first days from the onset of the disease was (4.68 ± 1.02) units, and was significantly lower than in the comparison group (9.02 ± 1.11) units, ($p < 0,01$). In patients with aseptic meningitis, this figure was (23.35 ± 2.08) units and statistically significantly ($p < 0,001$) exceeded that in the comparison group and in the group of patients with purulent meningitis. This reflects a significant activation of the Th2 immune response and higher production of anti-inflammatory cytokines compared to proinflammatory cytokines in patients with aseptic meningitis, and conversely, the advantage of Th1 helper response, which is characterized by intense synthesis of proinflammatory cytokines (TNF α and IL-tissues). their levels in SMR, in children with purulent meningitis. Clinically, this is manifested by a long-term normalization of the cytolysis of the SMR in aseptic meningitis and severe general condition of children with pronounced inflammatory changes in the SMR in a subgroup of patients with purulent meningitis. Excessive levels of pro-inflammatory cytokines and imbalance in the cytokine system can lead to undesirable immunopathological processes and contribute to the development of oxidative stress, DIC, shock, multiorgan failure.

For early diagnosis of purulent meningitis and their differential diagnosis, the results of additional laboratory tests of cerebrospinal fluid and blood have high diagnostic value, namely: increase in cerebrospinal fluid $\text{TNF}\alpha$ (IR = 2,25), low concentrations of IL-10 in cerebrospinal fluid (IR = 2,80) , accelerated ESR (IR = 1.1). The logistic regression model, which includes these indicators, allows to calculate individual risk indicators of purulent meningitis with high sensitivity and specificity.

The obtained data deepen the knowledge about the clinical and immunological features of purulent and aseptic meningitis in children. For the first time, comprehensive studies of cerebrospinal fluid (determining the activity of LDH, procalcitonin levels, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines) to establish the features of local inflammatory and immune responses in patients with meningitis of various etiologies, established diagnostic value and informativeness of these studies. It was found that meningitis is characterized by activation of local intrathecal immune responses, with intensive production of interleukins in the CNS and thus significantly higher concentrations of cytokines $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-10 in cerebrospinal fluid, compared with their content in the blood. The dominance of Th1 type of immune response in children with purulent meningitis and significant activation of Th2 with active production by tissues of the nervous system of anti-inflammatory cytokines in children with aseptic meningitis. It has been established that the results of determining the content of procalcitonin, $\text{TNF}\alpha$, and IL-10 in the cerebrospinal fluid have a high diagnostic value for the differential diagnosis of meningitis.

The obtained results can be used to improve the diagnosis and treatment of children with meningitis. The main factors that determine the severe and complicated course of meningitis in children have been identified. The expediency of immunological examinations of children with meningitis has been proved.

The research results of our study allowed to improve the differential diagnosis of acute serous and purulent meningitis in children, which is confirmed by the declaratory patent of Ukraine (Pat. No. 138857).

Key words: children, purulent meningitis, aseptic meningitis, cerebrospinal fluid, cytokines, procalcitonin, lactate dehydrogenase, logistic regression.

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	24
1.1 Актуальність проблеми гострих менінгітів у дітей в Україні та світі	24
1.2 Етіологія, особливості перебігу гострих менінгітів у дітей.....	27
1.3 Діагностика гострих менінгітів, значення біохімічних показників у їх діагностиці та диференційній діагностиці.....	33
1.4 Особливості імунної відповіді у дітей з менінгітами.....	38
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	48
2.1 Загальна характеристика хворих які перебували під спостереженням.....	48
2.2 Методи клінічного обстеження.....	51
2.3 Методи лабораторних досліджень.....	52
2.3.1 Загальноклінічні та біохімічні методи дослідження крові і ліквору.....	52
2.3.2 Етіологічна діагностика менінгітів.....	54
2.3.3 Імунологічні дослідження.....	56
2.4 Статистична обробка даних.....	59
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГОСТРИХ МЕНІНГІТІВ І ЗМІН ЛІКВОРУ.....	61
3.1 Особливості клінічного перебігу менінгітів.....	61
3.2 Аналіз змін гемограми та ліквору.....	78
РОЗДІЛ 4 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДЕЯКИХ БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЛІКВОРУ І КРОВІ ПРИ МЕНІНГІТАХ У ДІТЕЙ.....	89

РОЗДІЛ 5 ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ МЕНІНГІТІВ У ДІТЕЙ.....	114
5.1 Чинники ризику виникнення менінгіту у дітей.....	114
5.2 Удосконалення диференційної діагностики менінгітів.....	117
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	126
ВИСНОВКИ.....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	147
ДОДАТКИ.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

- АлАт – аланінамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
ВМ – вірусні менінгіти
ГГТП – гаммаглутамілтранспептидаза
ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр
ДВЗ – десиміноване внутрішньосудинне згортання
КМО – тест Кайзера-Майера-Олкіна
КФК – креатинфосфокіназа
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
МПО – мієлопероксидаза
ПКТ – прокальцитонін
СМР – спинномозкова рідина
СРП – С-реактивний протеїн
ЦНС – центральна нервова системи
ЧД – частота дихання
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
CD – кластер диференціації
Hb – гемоглобін
H1b – Haemophilus influenzae тип b
Ig – імуноглобулін
IL – інтерлейкін
N.meningitidis – Neisseria meningitidis
NK – натуральні кіллери
Str. Pneumoniae – Streptococcus pneumoniae
Th – т-хелпери
TNF – фактор некрозу пухлин

ВСТУП

Актуальність теми. У всьому світі менінгіти залишаються однією з найпоширеніших форм ураження центральної нервової системи, поступаючись лише судинній патології [15, 183]. Етіологічні чинники, кліматичні та епідеміологічні фактори, що сприяють їх виникненню, різняться залежно від країни та регіону [148]. Менінгіт є найбільш поширеною формою нейроінфекцій у дітей, особливо віком до 5 років. Актуальність проблеми менінгітів у дітей зумовлена значною частотою тяжких форм хвороби, високим рівнем летальності, складністю диференційної діагностики, широким спектром етіопатогенів, зростанням резистентності збудників до антибактерійних середників [15].

Рання етіологічна діагностика менінгітів у дітей через подібну клінічну симптоматику у першу добу захворювання є однією з основних проблем галузі дитячої інфекційної патології [12]. Рутинні методи дослідження спинномозкової рідини не завжди в перші години захворювання можуть дати уявлення про його природу – бактерійна, вірусна чи інша. Встановлення діагнозу з урахуванням збудників найбільш ранні терміни допомагає уникнути проведення дітям емпіричної терапії [101].

Найбільшу епідеміологічну небезпеку становлять менінгококи і ентеровіруси, які здатні викликати не лише спорадичні випадки захворювання, але й численні спалахи [83, 250].

Серозне запалення займає перше місце у структурі запального процесу в хворих з ураженням оболонок мозку. Найчастіше серозні запальні зміни виникають при хворобах вірусної етіології. Одними з найпоширеніших етіологічних чинників серозних вірусних менінгітів (ВМ) більшість авторів вважає ентеровіруси. Рідше серозний менінгіт спричиняють віруси герпесу

(простого герпесу 1-го, 2-го типу, вірус вітряної віспи, цитомегаловірусу, вірус Епштейна-Барра, вірус герпесу людини 6-го типу), а також параміксовіруси: арбо- й аденовіруси [53].

У дітей найтяжче перебігають гнійні менінгіти. У понад 80 % хворих збудниками гнійних менінгітів є *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae* типу b. Гнійні менінгіти відрізняються тяжкістю та тривалістю захворювання, частим розвитком ускладнень і високою летальністю. Незважаючи на проведення адекватної антибактерійної та патогенетичної терапії, летальність при гнійних менінгітах у дітей залишається високою і становить 5-10 %. Після перенесеної хвороби нерідко спостерігаються залишкові явища, пацієнти часто потребують довготривалої реабілітації [85]. Також, необхідно враховувати, що і серед бактерійних менінгітів трапляються ситуації, коли запальний процес оболонки мозку має серозний характер. Таким чином, встановлення етіології захворювання при гострих менінгітах є непростим завданням і окрім стандартних методів діагностики виникає необхідність обґрунтування і впровадження в клінічну практику нових методів ідентифікації захворювання [53], адже саме рання діагностика є тим ключовим фактором, що дозволяє оптимізувати етіотропну та патогенетичну терапії.

Вищезазначене й визначає необхідність подальшого поглибленого вивчення цієї патології, а саме – ранньої діагностики гострої нейроінфекції, визначення етіології хвороби, вибору адекватного лікування. Для здійснення ефективного етіотропного лікування необхідне швидке проведення високоінформативних методів дослідження. На сьогодні основним параклінічним тестом, за результатами якого підтверджують діагноз гострої нейроінфекції, є дослідження спинномозкової рідини, що дає змогу встановити лише характер запального процесу. Рутинні методи дослідження спинномозкової рідини не завжди в перші години захворювання можуть дати

уявлення про його природу – бактерійна, вірусна чи інша [15]. Незважаючи на сучасні досягнення в дослідженні та розумінні механізмів виникнення нейроінфекцій, патогенез їх розвитку залишається досить актуальною проблемою і потребує подальшого вивчення [62]. Глибоке розуміння цих механізмів дасть можливість покращити патогенетичну терапію та запобігти розвитку тяжких ускладнень та їх наслідків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Клініко-патогенетичні аспекти різних форм та варіантів перебігу гострих інфекційних хвороб у дітей, оптимізація підходів до лікування і профілактики» (№ держреєстрації 0114U000111). Здобувач є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження – підвищити ефективність ранньої діагностики гострих серозних і гнійних менінгітів у дітей на підставі вивчення клініко-лабораторних та імунологічних особливостей їх перебігу.

Завдання дослідження:

- 1) визначити чинники ризику розвитку гострих гнійних і серозних менінгітів;
- 2) вивчити особливості клінічної симптоматики сучасного перебігу гострих гнійних і серозних менінгітів у дітей;
- 3) встановити значення результатів біохімічних досліджень крові та спинномозкової рідини для ранньої диференційної діагностики гострих менінгітів;
- 4) за результатами імунологічних досліджень крові й ліквору з'ясувати особливості загальної та місцевої імунної відповіді, у тому числі особливості Т-хелперної відповіді у дітей з менінгітами різної етіології;
- 5) розрахувати індивідуальні показники ризику розвитку гнійних менінгітів у дітей.

Об'єкт дослідження – гострі гнійні та серозні менінгіти у дітей.

Предмет дослідження – клінічний перебіг менінгітів, результати лабораторних та імунологічних досліджень.

Методи дослідження: загальноклінічні методи обстеження (скарги, анамнез, епідеміологічний анамнез, фізикальне обстеження), вірусологічні, бактеріологічні, полімеразна ланцюгова реакція (для встановлення етіології захворювання), лабораторні дослідження крові і ліквору (загальний аналіз крові, цитоз ліквору, концентрація білка, глюкози, лататдегідрогенази, прокальцитоніну, С-реактивного протеїну, прозапальних і протизапальних цитокінів,) статистичні (параметричні і непараметричні методи оцінки і аналізу отриманих даних, кореляційний, регресійний, факторний аналіз)

Наукова новизна отриманих результатів. За результатами проспективного дослідження вперше вивчено клінічні та імунологічні особливості гнійних і серозних менінгітів у дітей Львівської області, встановлено преморбідні чинники, які, ймовірно, пов'язані з виникненням гострих гнійних і серозних менінгітів. Проведені комплексні дослідження СМР (з визначенням активності ЛДГ, рівнів прокальцитоніну, прозапальних і протизапальних цитокінів) дозволили з'ясувати особливості місцевої запальної та імунної відповідей у пацієнтів з менінгітами різної етіології. Встановлено, що для менінгітів характерна активація місцевих інтратекальних імунних реакцій з інтенсивною продукцією інтерлейкінів, зокрема достовірно значнішим продукуванням цитокінів $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-10$ та підвищення їх вмісту у СМР порівняно з їх рівнем у крові. Встановлено домінування Th1 типу імунної відповіді у дітей з гнійними менінгітами і значну активацію Th2 з активною продукцією тканинами нервової системи протизапальних цитокінів у дітей з серозними менінгітами. Встановлено, що для диференційної діагностики менінгітів значну діагностичну цінність мають результати визначення вмісту у спинномозковій рідині прокальцитоніну, $TNF-\alpha$, та $IL-10$. Доведено, що для ранньої діагностики

гнійних менінгітів і їх диференційної діагностики високу діагностичну цінність мають результати додаткових лабораторних досліджень ліквору і крові, а саме: збільшення вмісту у лікворі TNF- α , низькі концентрації IL-10 в лікворі, прискорена ШОЕ. Розроблено модель логістичної регресії, яка є високочутливою і специфічною, дозволяючи розрахувати індивідуальні показники ризику гнійного менінгіту.

Практичне значення одержаних результатів. Результати роботи можуть бути використані для підвищення ефективності діагностики і лікування дітей, хворих на менінгіт. Встановлено основні чинники, що визначають важкий перебіг менінгіту у дітей. Доведено доцільність проведення імунологічних обстежень дітям, хворим на менінгіт.

Результати досліджень впроваджені у практику роботи КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»; КНП «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр»; КНП «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня м. Львова»; Жидачівської ЦРЛ; Новояворівської ЦРЛ; КНП «Яворівська ЦРЛ», а також у навчальний процес на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Результати досліджень відображені в патенті на корисну модель № 128857 U Україна.

Особистий внесок дисертанта. Авторкою самостійно проведено пошук та аналіз вітчизняних і закордонних літературних джерел за темою дослідження; сформовано групи пацієнтів і розроблено протокол клінічного, лабораторного, імунологічного їх обстеження; здійснено клінічне обстеження хворих, організовано збір сироваток і спинномозкової рідини для проведення біохімічних та імунологічних досліджень. Здобувачкою статистично опрацьовано, оцінено, проаналізовано отримані результати, сформульовано узагальнення, висновки і практичні рекомендації, підготовлено рукопис дисертації, здійснено впровадження отриманих результатів у заклади практичної охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертаційної праці оприлюднено на XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Науковий прогрес третього тисячоліття (Кривий Ріг, 2015), науково-практичній конференції «Науковий підхід до вирішення ключових проблем» (Кривий Ріг, 2015), конференції «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2017), 36 щорічному з'їзді Європейського товариства дитячих інфекціоністів – ESPID (Мальме, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць: 7 статей у виданнях, що входять до переліку фахових видань України, 1 в іноземному періодичному виданні, 4 публікації у матеріалах конференцій, 1 патент на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 188 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 128 сторінки), проілюстрована 31 таблицею, 15 рисунками. Робота складається із анотацій, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (всього 284 найменування, з них 104 кирилицею та 180 – латиницею), додатків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Актуальність проблеми гострих менінгітів у дітей в Україні та світі

Менінгіт – це поліетіологічна хвороба, яка характеризується запаленням м'якої мозкової оболонки та супроводжується інтоксикаційними проявами, синдромом внутрішньочерепної гіпертензії, менінгеальним синдромом і запальними змінами у спинномозковій рідині [15].

Після судинної патології, менінгіти залишаються однією із найпоширеніших форм ураження центральної нервової системи [3, 77, 240, 149].

Окрім цього, актуальність проблеми менінгітів зумовлена великою частотою важких форм хвороби, високою летальністю, зростанням спектру етіопатогенів, поширенням субклінічних форм захворювання, складністю диференційної діагностики та формуванням резистентності до антибіотикотерапії [15, 86].

Незважаючи на сучасні досягнення у лікуванні менінгітів летальність від них залишається досить високою і становить 3–19 % у розвинених країнах та 37–69 % у країнах, що розвиваються [9, 61, 125, 164, 239, 263]. У 60–70 % дітей після захворювання формуються стійкі наслідки перенесеної нейроінфекції у вигляді затримки розумового розвитку, гідроцефального, судомного та інших синдромів. Більшість з них призводять до стійкої інвалідизації хворих, що надає проблемі менінгітів важливого соціального значення [1, 98].

В Україні спостерігається стабільний рівень захворюваності на менінгіти з середнім показником, залежно від етіологічного чинника від 0,2 до 6,45 на 100 тисяч населення [32, 47].

Частка гнійних і серозних менінгітів у різних країнах неоднакова. Гнійні менінгіти входять до першої десятки причин летальності, пов'язаної з інфекційними хворобами [171]. Згідно з даними МОЗ України, щорічно на гнійні менінгіти в Україні хворіє від 800 до 1200 дітей, а смертність при даному захворюванні становить 4–15 % [47]. При цьому, до 95 % випадків етіологічним чинником менінгіту є менінгокок, гемофільна паличка та пневмокок [1, 22]. Частота гнійних менінгітів серед дітей віком від 1 місяця до 4 років у розвинутих країнах в середньому становить 5 випадків на 100 тисяч населення. Цей показник є особливо високим серед новонароджених, і становить від 20 до 100 випадків на 100 тисяч населення, а до 80 % усіх випадків неонатальних менінгітів припадає на недоношених дітей [101]. Саме ця вікова категорія і становить найбільшу групу ризику через високий рівень летальності (10–60 %), розвиток ускладнень у близько 1/3 серед усіх пацієнтів та важкі резидуальні наслідки. У африканських країнах, частота гнійних менінгітів серед дітей є найвищою і становить до 50 випадків на 100 тисяч дітей з летальністю понад 50 % [126].

Через подібність ранніх симптомів менінгіту до інших інфекційних захворювань, а також зниженої настороги лікарів первинної ланки, гнійний менінгіт часто не діагностується при первинному зверненні [88], внаслідок чого зростає кількість госпіталізованих у важкому стані у відділення реанімації та невідкладної терапії [12, 85, 88, 220].

Питома вага серозних менінгітів у структурі нейроінфекцій коливається від 25 до 70 % [88]. Протягом останніх років відмічається збільшення захворюваності на дану патологію не лише в Україні, але й у багатьох інших країнах світу [6, 35, 59].

Із введенням у клінічну практику антибіотиків летальність при гнійних менінгітах в світі різко знизилася, адже до їх застосування летальність при менінгококовому і гемофільному менінгітах була близька до 40 %, а при пневмококовому менінгіті становила майже 100 % [9, 163]. Для вибору схеми

емпіричної терапії важливе значення має вік, передбачуваний етіологічний фактор, а також супутні захворювання [110, 113, 154, 152, 233, 257]. При емпіричній терапії гнійного менінгіту найбільш ефективним є застосування комбінацій цефтріаксону з бензилпеніциліном, цефотаксиму з бензилпеніциліном, меропенему з ванкоміцином [69, 154, 180]. Неефективними є комбінації ампіциліну з цефтріаксоном і цефотаксимом [84].

Більшістю схем з антимікробної терапії рекомендують дотримуватися положення, що тільки максимальні дози препаратів зможуть забезпечити ефективні бактерицидні концентрації препаратів у спинномозковій рідині [102, 280]. Тривалість антибактерійної терапії визначається перш за все етіологічним фактором і клініко-лабораторними змінами. Шляхи введення в основному – парентеральний, у окремих випадках – ендолюмбальний [102]. Через зниження біодоступності збудника в згустках фібрину, гематомах, мікробних мембранах, лікування навіть препаратами вибору, з встановленою чутливістю не завжди буває ефективним [110, 176]. Антибактерійна терапія гнійних менінгітів протягом останніх 10 років вдосконалюється, але не призводить до значного зниження летальності. Причиною цього є пізня діагностика і помилки на догоспітальному та стаціонарному рівнях, а також бактеріорезистентність до антибактерійних препаратів [79, 129, 148, 233]. За останні роки за даними літератури істотно знизилася ефективність пеніциліну як емпіричної терапії порівняно з 1997-2000 рр. [38, 79, 129, 114]. Кількість стійких штамів менінгококів до пеніциліну залежить від регіону, в Європі зареєстровано 5–16 %, в США стійкість не більше 3% [79]. Останнім часом в зарубіжній літературі з'являються повідомлення про стійкість пневмокока до цефалоспоринів III покоління у 9-57 % залежно від регіону [2]. Виявлено резистентність гемофільної палички до ампіциліну, хлорамфеніколу, яка в останні 5 років реєструється в 20-50% [155]. На даний

час перспективним в лікуванні гнійного менінгіту є застосування меропенему, але поки тільки як препарату резервної групи [69, 201, 255].

1.2 Етіологія, особливості перебігу гострих менінгітів у дітей

Упродовж останніх 20 років розподіл етіологічних чинників гнійних менінгітів зазнав значних змін. Насамперед, це пов'язано з активним використанням вакцин проти основних типових збудників [68], таких як *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* і *Neisseria meningitidis*, що змінило рівень захворюваності гнійними менінгітами у тих державах, де ці вакцини включені у календар щеплень [169, 170, 178, 215]. Проте, окрім безпосереднього впливу на рівень захворюваності серед вакцинованих дітей, застосування вакцин у програмах імунізації призвело до зниження захворюваності *Str. pneumoniae* і серед не вакцинованої популяції [71]. Даний ефект вакцинації у першу чергу може бути пов'язаний зі зниженням кількості носіїв пневмококової інфекції серед населення [38, 75]. Оскільки від 5 до 15 % дітей є носіями менінгококової інфекції, введення кон'югованої менінгококової вакцини типу С в програми імунізації в США, Канаді та Австралії призвело до різкого зниження рівня захворюваності [94].

З початком програм імунізації проти менінгококів типу А і С спостерігалось зниження важкості перебігу менінгіту, спричиненого менінгококом типу В. Даний ефект пояснюється наявністю часткового перехресного імунітету між менінгококами різних серогруп. Все це, в кінцевому результаті впливає на зниження кількості ускладнень та летальності [46, 184, 192, 269]

Оскільки ефективна імунопрофілактика більшості гнійних менінгітів в Україні ще недоступна, то рання етіотропна терапія залишається основною передумовою зниження летальності та ускладнень бактерійного менінгіту [1].

Якщо ж розглядати серозні менінгіти, то на сьогодні у США провідне місце у структурі даної патології посідає ентеровірусний менінгіт, середній показником захворюваності на який становить 10 випадків на 100 тис. населення [199, 238, 250], тоді як показник захворюваності гнійними менінгітами не перевищує 3-5 випадків на 100 тис. населення [282]. Схожі тенденції захворюваності на менінгіт прослідковуються і серед країн Західної Європи [142]. У першу чергу, це можна пояснити ефективністю програм імунізації [94].

На даний час однією із актуальних проблем у галузі дитячої інфекційної патології залишається рання етіологічна діагностика менінгітів у дітей. Постановка діагнозу з урахуванням збудника у найбільш ранні терміни допомагає уникнути проведення дітям емпіричної терапії [217].

Етіологія менінгітів передусім залежить від віку дитини. Основними причинами розвитку менінгітів у дітей періоду новонародженості є стрептококи групи В та грамнегативні кишкові бактерії (*E. coli*, *Klebsiella* та ін.), рідше – *Listeria monocytogenes*, *Enterobacter*, *Citrobacter* [54, 118]. У дітей до 5 років серед етіологічних факторів домінують *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* і *Haemophilus influenzae* типу b, а у дітей старшого віку – *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* і віруси (ентеровіруси та ін.) [27]. Найбільшу епідеміологічну небезпеку становлять менінгококи і ентеровіруси, які викликають не лише спорадичні випадки, але й великі спалахи захворювання. Так, найвищий рівень захворюваності на менінгококову інфекцію відзначається у країнах «менінгітного поясу», розташованих південніше Сахари, де домінує серогрупа менінгококу типу А [14, 94]. США і більшість країн Західної Європи (де поширені менінгококи серогрупи В і С) на даний час є територіями з низьким рівнем ендемічної небезпеки (менше 2 випадків на 100000 населення) [2]. Завдяки ефективним програмам вакцинації від гемофільної інфекції, які діють у розвинених країнах, за останні 15-20 років відзначається істотне зменшення

захворюваності на менінгіт, зумовленої *Haemophilus influenzae* типу b. Для прикладу, в структурі гнійних менінгітів у США частка гемофільної палички у даний час не перевищує 7 %, тоді як до початку вакцинації цей показник становив близько 48 % [38].

Етіологічні чинники серозних менінгітів вірусної етіології прийнято поділяти на первинні та вторинні. До первинних відносяться менінгіти, спричинені вірусом гострого лімфоцитарного хориоменінгіту, ентеровірусами, вірусом епідемічного паротиту; до вторинних – менінгіти, викликані вірусом кору, краснухи, вітряної віспи та ін., при яких серозний менінгіт є синдромом загального вірусного захворювання [14, 19, 217].

Серед інших збудників, менінгіт можуть спричинити мікобактерії туберкульозу, бруцельозна паличка, лептоспіра, черевнотифозна сальмонела, трепонема, кандиди, криптокок, лістерія, спірохета, борелія тощо [7, 33, 36, 204, 258].

Оскільки найчастішими збудниками серозних менінгітів є ентеровіруси, захворюваність на серозний менінгіт реєструється переважно у літні та осінні місяці. Епідеміологічна характеристика серозних менінгітів іншої етіології визначається сезонністю, географічними та кліматичними особливостями, контактом з тваринами та іншими чинниками, пов'язаними з особливостями специфічних патогенів [57, 63, 99].

Одним із провідних синдромів у клініці інфекційної патології є синдром загальної інтоксикації, обумовлений впливом на організм факторів патогенності (токсинів) [27, 72]. У літературі описана роль токсинемії при гнійному менінгіті. Даний вид токсинемії характеризується пригніченням фагоцитозу та зниженням бактерицидної активності крові. Це сприяє розмноженню збудників та їх міграції до місця запалення. Ураження мозкових оболонок при гнійному менінгіті, як правило, є наслідком генералізованого процесу, оскільки збудник попадає у ЦНС як правило гематогенним шляхом. Лімфогенний шлях потрапляння збудника

зустрічається рідше, і є більш характерним для пневмококового менінгіту (у цьому випадку збудник потрапляє по периваскулярних та периневральних лімфатичних шляхах, оминаючи загальний кровообіг) [45, 64, 214, 271]. При цьому основні механізми гуморального та клітинного імунітету не здатні обмежити розмноження збудників у субарахноїдальному просторі. У ранні терміни захворювання, зміни у головному мозку в основному пов'язані з порушеннями гемодинаміки, ендотеліальною дисфункцією [39, 42, 89, 119, 270] та токсичним ураженням, а у більш пізні терміни – з важкими запальними змінами, спричиненими потраплянням у спинномозкову рідину не лише бактерійних токсинів, але й активацією медіаторів запалення та біологічно активних речовин (TNF, IL-1, IL-6, факторів системи згортання крові), зростанням рівня біологічно активних амінів, які вивільняються при пошкодженні клітин та тканин, гіпоксії, порушенні гомеостазу [27, 48, 203, 219, 266]. Усе це може супроводжуватися крововиливами у мозкові оболонки [66, 70, 181].

У експериментальних дослідженнях описані виражені патоморфологічні зміни у головному мозку тварин при системному та локальному введенні ліпополісахариду *N. meningitidis* [166, 254, 266]. Також, у літературі є дані про кореляцію між концентрацією ліпосахаридів у крові пацієнтів з менінгітами та важкістю їх стану: так, інфекційно-токсичний шок розвивається, якщо концентрація ліпополісахаридів у крові перевищує 800–1000 нг/мкл, а при концентрації ліпополісахаридів понад 8000 нг/мкл зміни, як правило, носять незворотний характер [72, 175]. Також, важливою ланкою патогенезу бактерійного менінгіту є здатність менінгококів виділяти IgA-протеази, які захищають бактерії від впливу імуноглобулінів [178, 99, 196].

Якщо ж розглядати пневмококи, то основними факторами їх патогенності є ендотоксин, гематоксин, фібринолізин, гіалуронідаза, капсула, яка містить антифагін, що захищає пневмокок від фагоцитозу [76, 82, 99, 158, 195, 270], та тейхоева кислота клітинної стінки, яка взаємодіє з С-реактивним

білком і таким чином активує систему комплементу та продукцію медіаторів запалення [55, 111, 158, 159]. Це супроводжується різким підвищенням судинної проникності та формуванням ексудату з високим вмістом фібрину. У такому середовищі пневмокок стає недоступним дії антитіл, а саме вони є основним фактором захисту при пневмококової інфекції. Внаслідок пригніченого фагоцитозу, пневмокок легше проникає з оболонок у тканину мозку по периваскулярному простору. За таких умов відбувається формування ексудату безпосередньо на поверхні головного мозку, і, на відміну від менінгококового менінгіту, вже у ранні терміни захворювання розвивається виражений набряк головного мозку, зниження мозкового кровообігу та гіпоксичне ураження тканин головного мозку [27, 123, 146, 186, 228].

Факторами патогенності гемофільної палички є капсула, пілі, IgA-протеази, а також глікопротеїновий комплекс та ліпополісахариди [130]. Генералізацію патологічного процесу забезпечує наявність капсули, яка здатна пригнічувати фагоцитоз. У 95 % випадків інфекції збудником є гемофільна паличка типу b [121]. Унікальною властивістю даного типу бактерій є їх здатність до безсимптомного персистування у кров'яному руслі, яке іноді може тривати і до декількох діб, доки маса бактерій не стане критичною. У подальшому, бактеріємія призводить до розвитку септицемії, менінгіту та інфекційно-токсичного шоку [9, 88]. *Listeria monocytogenes* характеризується наявністю специфічного токсину – лістеріолізину O, який забезпечує гемолітичні та цитолітичні властивості збудника. Даний токсин пригнічує активність макрофагів, що визначає високу частоту бактеріємії, менінгіту та сепсису при лістеріозі [65, 187].

Порівняно з іншими збудниками менінгітів, стафілококи виділяють багато різних факторів патогенності – фактори адгезії, різноманітні ферменти: плазмокоагулаза, гіалуронідаза, фібринолізин, ДНКаза, лецитиназа, фосфатаза, протеїназа, лізоцимоподібний фермент, а також цілий

ряд екзотоксинів, таких як мембранопошкоджуючі токсини – а, р, у та ексфоліативні токсини А і В, які призводять до активації бактеріємії, септицемії та менінгіту [171, 262].

Клінічна картина менінгіту добре описана в літературі [2, 88]. Проте, визначення характеру менінгіту (гнійний чи серозний, первинний чи вторинний) та його диференційна діагностика з неінфекційними ураженнями ЦНС і досі є проблематичною, як на догоспітальному, так і на стаціонарному етапі [21, 87, 213].

Одним із найважчих ускладнень менінгіту є набряк головного мозку, який розвивається у 30-40% хворих, що може різко погіршити прогноз захворювання і є однією з основних причин летальності [41, 129, 221]. Провідну роль у патогенезі даного ускладнення відіграють два компоненти: запальний та токсичний. Токсичне ураження судин головного мозку, мікроциркуляторні порушення, запальний процес призводять до порушень мозкового кровообігу та гіпоксичного ураження головного мозку [189].

На важкість перебігу захворювання також впливає етіологічний фактор: при пневмококовому менінгіті частка важких форм становить до 85%, при менінгококовому – до 60 %, при гемофільному – не перевищує 20 % [42, 44, 58, 150, 245]. При пневмококовому менінгіті ускладнення можуть виникати у більшості пацієнтів [116, 209].

Більш ніж у 50 % хворих після перенесеного менінгіту можуть спостерігатися віддалені наслідки захворювання, які можуть носити різноманітний характер: від астено-вегетативних проявів, що тривають іноді і до двох років, до стійких неврологічних, психічних та інших порушень [65, 80, 183, 255]. Так, серед неврологічних порушень може спостерігатися втрата слуху, гіпертензивний синдром, церебральний параліч, судоми, когнітивні порушення, затримка розумового розвитку, епілепсія [42, 80, 235].

Частка неврологічних ускладнень при гострому менінгіті у дітей за даними різних досліджень досягає 30-50% [98, 151, 184, 188]. При

стафілококовому та пневмококовому менінгіті, внаслідок некрозу тканин, досить часто спостерігається абсцедування головного мозку [153, 223, 234]. Вже на 7-10 день після початку стафілококового сепсису у всіх органах, у тому числі і мозкових оболонках та головному мозку, спостерігається формування абсцесів, які до певного моменту можуть не мати клінічних проявів і, без адекватного лікування, становлять небезпеку розриву та рецидиву захворювання [134, 185, 262].

При важкому перебігу менінгококового менінгіту у дітей раннього віку внаслідок токсикозу та електролітних порушень іноді розвивається не гіпертензія, а церебральна гіпотензія. Церебральний колапс може бути однією з основних причин розвитку такого ускладнення, як субдуральний випіт [133, 178]. У процесі зворотного розвитку гнійного ексудату за несприятливих умов (таких як несвоєчасна діагностика, незавершене або неадекватне лікування) може відбуватися його сполучнотканинна організація, розвиток спайкових процесів, що призводить до порушення циркуляції ліквору та розвитку гідроцефалії [80, 150, 242].

1.3 Діагностика гострих менінгітів, значення біохімічних показників у їх діагностиці та диференційній діагностиці

Синдром запальних змін спинномозкової рідини має вирішальне значення у діагностиці менінгіту. Під час пункції рідина витікає, як правило, під тиском, часто струменем, а при вимірюванні манометричною трубкою у положенні хворого лежачи набагато перевищує верхню межу норми – 200 мм вод. ст. Необхідно враховувати прозорість і колір ліквору. При серозних менінгітах – рідина прозора або злегка опалесцентна, при гнійних – каламутна. Лабораторне дослідження спинномозкової рідини вказує на збільшення кількості клітин (плеоцитоз), зміну їх співвідношення (при гнійних менінгітах, як правило, переважають нейтрофіли, а при серозних –

лімфоцити) і нерідко збільшення кількості білка. Кількість формених елементів у спинномозковій рідині хворих на менінгіт коливається в широких межах від сотень до багатьох тисяч на 10^9 /л. Плеоцитоз і його характер відображають гостроту запального процесу у мозкових оболонках [5].

Для характеристики порушень у лікворі застосовується термін білково-клітинної або клітинно-білкової дисоціації. Вважається, на кожну 1000 клітин у 1 мкл спинномозкової рідини припадає 1 г/л білка. Переважання білка при незначному цитозі вказує на білково-клітинну, а переважання клітин порівняно з білком – на клітинно-білкову дисоціацію. При гнійних менінгітах різко позитивна реакція Панді (4+) і Нонне-Апельта (4+). Концентрація глюкози може значно зменшитися (залежить від етіологічного чинника менінгіту та інтенсивності запальних змін у мозкових оболонках). При серозних менінгітах у спинномозковій рідині виявляють збільшення вмісту білків (0,6-1 г/л), можуть бути позитивними реакції Панді (3+) і Нонне-Апельта (3+). Концентрація глюкози та хлоридів залежить від етіології та інтенсивності запального процесу. Серозно-фіброзна спинномозкова рідина характеризується випаданням плівки фібрину. Плівка фібрину частіше може утворюватися під час туберкульозного менінгіту, однак фібрин може з'являтися і при бактерійних менінгітах. Зазначений характер змін частіше виявляється при білково-клітинній дисоціації – концентрація білка збільшується за рахунок збільшення рівня глобулінових фракцій і фібрину. Плеоцитоз, як правило, носить лімфоцитарний характер. Концентрація глюкози у спинномозковій рідині може істотно знижуватися [21, 48, 237, 272].

Bacterial Meningitis Score, розроблені L.E. Nigrovic та співавторами [147, 217] показали високу точність і зручність використання і застосовуються для оцінки етіології захворювання дітей з плеоцитозом, які знаходяться у групі низького ризику розвитку гнійного менінгіту.

Дана шкала включає наступні компоненти:

- Наявність грам-позитивних збудників у спинномозковій рідині (2 бали);
- Абсолютне число нейтрофілів у спинномозковій рідині 1000/мкл або вище (1 бал);
- Рівень білка у спинномозковій рідині 80 мг/дл або вище (1 бал);
- Абсолютне число нейтрофілів у периферичній крові 10000 / мкл або вище (1 бал);
- Судоми (1 бал);

Якщо одержаний результат перевищував 2 бали, то з 87 % ймовірністю можна стверджувати про наявність гнійного менінгіту (95 % довірчий інтервал: 72-96 %) [218].

Описана широка варіабельність цитоморфологічної характеристики клітинного складу спинномозкової рідини при гострому менінгіті [191, 241, 245], проте діагностичні значення деяких змін на різних стадіях захворювання залишаються недостатньо вивченими. Гострий менінгіт, окрім змін у спинномозковій рідині, характеризується церебрально-васкулярними порушеннями, які супроводжуються порушенням функцій головного мозку, що викликає порушення у роботі всіх органів і систем [87, 135, 229]. Формується виражений гормональний та електролітний дисбаланс [48, 67, 259]. Тому описані спроби ранньої діагностики гострого менінгіту, які включали не лише бактеріологічні та імунологічні методи, а й біохімічні дослідження. Прикладом може бути спосіб диференційної діагностики гнійного менінгіту, який полягає у визначенні в цереброспінальній рідині вмісту лактоферину методом твердофазного імуноферментного аналізу. Так, рівень лактоферину менше 0,1 (0,099 ± 0,027) мг/л свідчить про серозний менінгіт, більше 0,5 (0,91 ± 0,28) мг/л – гнійний менінгіт [48].

Інший спосіб диференційної діагностики гнійних та серозних менінгітів заснований на вивченні вільнорадикального статусу

спинномозкової рідини у дітей за допомогою методу хемілюмінесценції. Метод диференційної діагностики полягає у визначенні параметрів вільнорадикального окислення S1, величина якого корелює з інтенсивністю вільнорадикальних процесів і S3, величина якого пропорційна вмісту гідроксильних радикалів. При значеннях S1 у межах $(1,5 \pm 0,12)$ ум. од. і S3 – $(1,98 \pm 0,19)$ ум. од. діагностують гнійний менінгіт, а при значеннях S1 і S4 у межах $(1,1 \pm 0,07)$ ум. од. – серозний менінгіт. До недоліків цього методу слід віднести великий об'єм ЦСР (1-2 мл), необхідний для дослідження, що не дозволяє використовувати дані методи зокрема у педіатричній практиці [42, 58, 65].

Також описаний спосіб диференційної діагностики менінгітів, який базується на визначенні рівня олігопептидів середньої молекулярної маси у спинномозковій рідині спектрофотометричним методом (при довжині хвилі 254 і 280 нм). Розроблено діагностичний показник, що дозволяє провести диференційний діагноз гнійного і серозного менінгітів, при величині $> 2,0$ діагностується гнійний менінгіт, при рівні $< 2,0$ – серозний. Разом з тим, запропонований спосіб не уточнює діапазон значень при гнійному і серозному менінгіті і не дає можливості провести диференційну діагностику при значенні показника на рівні 2,0 [42, 58].

Запропоновано метод диференційної діагностики гнійних і серозних менінгітів, заснований на визначенні прокальцитоніну в сироватці крові і порівнянні його з білками спинномозкової рідини. Дослідники довели, що комбінація цих двох біологічних параметрів концентрації прокальцитоніну в крові людини і концентрації білка в спинномозковій рідині дозволяє діагностувати гнійний менінгіт (концентрація прокальцитоніну в крові вище або дорівнює 0,5 нг/мл) і концентрація білка в спинномозковій рідині вище або дорівнює 0,5 г/л. Мінусом цього тесту є його малоінформативність при використанні хворими антибактерійного лікування протягом 48 годин до взяття аналізів крові та спинномозкової рідини [42, 69, 168].

Є поодинокі дослідження, у яких диференційна діагностика менінгітів базується на вивченні білкового складу спинномозкової рідини, включаючи його електрофоретичні фракціонування, визначення цитокінів та імуноглобулінів різних класів [48, 56, 60]. Багато з цих методів не знайшли широкого застосування через їх складність, недоступність обладнання та тест-систем, а також низьку специфічність та інформативність. Практично немає даних про диференційну діагностику гнійних менінгітів різної етіології за біохімічними дослідженнями спинномозкової рідини. Проте, дослідження патобіохімічних процесів при гнійному запаленні мозкових оболонок може виявитися корисним для етіологічної діагностики, прогнозування перебігу захворювання та його лікування [4, 44, 48, 225].

Гострий інфекційний процес, поряд із специфічними порушеннями гомеостазу, зумовленими властивостями конкретних збудників, характеризується і рядом неспецифічних реакцій, зумовлених відповіддю метаболічних систем макроорганізму на інфекційний стрес. Нейтрофільні лейкоцити є складовими частинами імунофагоцитарної системи, і, традиційно, їх необхідно розглядати у нерозривному зв'язку із запальною реакцією [226, 245].

З діагностичною та прогностичною метою, у крові та спинномозковій рідині хворих на гнійний менінгіт також досліджували і С-реактивний протеїн крові та спинномозкової рідини, оскільки він є одним з найбільш чутливих лабораторних індикаторів запалення та некрозу [44, 159, 186, 248]. Встановлено діагностичне значення динамічних змін цього показника у спинномозковій рідині хворих на гнійний менінгіт, яке може бути використано у якості додаткового диференційно-діагностичного маркера запалення мозкових оболонок бактерійної етіології. Концентрація С-реактивного білка в спинномозковій рідині на початку захворювання, що дорівнює або перевищує 2,9 мг/л, свідчить про найбільш ймовірну менінгококову етіологію менінгіту [44].

При дослідженні системи протеолізу в спинномозковій рідині при гнійному менінгіті була виявлена активація нейтральної протеїнази в спинномозковій рідині, яка підвищувалася пропорційно до кількості поліморфноядерних клітин. Також підвищувався і рівень інгібіторів протеолізу в міру наростання запального процесу [72]. Описані дослідження нейроспецифічних білків, зокрема S-100, NSE, що містяться в цитоплазмі гліальних клітин, ядрах нейронів, кількість яких при гнійному менінгіті різко підвищується, а отже, вони можуть слугувати маркером патологічних змін у ЦНС та критерієм важкості захворювання [44, 72].

1.4 Особливості імунної відповіді у дітей з менінгітами

Серед літературних джерел є досить велика кількість публікацій, в яких описана клінічна та лабораторна діагностика менінгіту, проте, є досить мало робіт, у яких наведені окремі клініко-лабораторні критерії ранньої диференційної діагностики гнійних та серозних менінгітів та прогнозу перебігу на основі біохімічних показників спинномозкової рідини [43].

Дослідження останніх років показали, що не лише стан клітинного та гуморального імунітету, а й характер активації імунних реакцій в ЦНС впливає на перебіг менінгіту [10, 127]. Зокрема, експериментальні дослідження трьох основних факторів вірулентності *S. pneumoniae* (капсула, поверхневі білки А і С, пневмолізін) вказують на їх антифагоцитарну активність [111, 228], здатність інгібувати систему комплементу [30, 207] та індукувати апоптоз клітинних елементів мікроглії [60, 109, 251]. Внаслідок цього, вже на ранніх стадіях інфекційного процесу відбувається різке порушення фагоцитарних та регуляторних функцій клітин мікроглії, якому сприяють значні запальні зміни з боку мозкових оболонок [30, 56, 60, 124, 274].

Встановлено значне зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, дефіцит комплекменту, IgA, CD3+, CD4+, CD8+ та циркулюючих імунних комплексів, що вказує на їх провідну роль в патогенезі порушень імунного гомеостазу з депресією місцевого та системного імунітету при нейроінфекціях [60, 115, 251]. Описана патогенетична роль прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-1 β , TNF в крові та спинномозковій рідині у дітей [56, 60, 74, 127, 198, 274].

Цитокіни з'являються у спинномозковій рідині внаслідок секреції цих речовин периваскулярними макрофагами і резидентними клітинами ЦНС – астроцитами, гліальними та нервовими клітинами. Встановлено, що деякі цитокіни є необхідними компонентами активного захисту, зокрема при гнійних менінгітах [172].

Цитокіни у сироватці крові дітей з менінгітами різної етіології досліджують вже більш як десять років. На сьогодні, рівні прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і TNF-а вважають вискоефективними маркерами для диференційної діагностики менінгітів вірусної і бактерійної етіології. Зокрема, концентрація ІЛ-1 β , яка перевищує 20 пг/мл спостерігається у 80 % пацієнтів з гнійними менінгітами і лише у 4% пацієнтів із серозними менінгітами [197]. Підвищення рівнів цитокінів TNF, ІЛ-1 β , ІЛ-6 у лікворі можна вважати одним із біомаркерів неонатальних менінгітів, особливо інформативним в цьому плані вважають ІЛ-6 [276]. Значно вищі рівні цитокінів у спинномозковій рідині при гнійних менінгітах можна пояснити наявністю при цій патології більш потужних індукторів цитокінів, передусім – це компоненти бактерійної стінки і бактерійні токсини. Якщо компоненти бактерій ідентифікуються імунними клітинами мозку (астроцитами, мікроглією), останні виділяють велику кількість цитокінів — гормоноподібних медіаторів, що залучають інші імунні клітини та стимулюють інші тканини до участі в імунній відповіді [136].

Концентрація прозапальних і протизапальних цитокінів при бактерійних менінгітах відносно повільно знижується у динаміці захворювання і лише протягом наступних декількох тижнів повертається до вікової норми. Вважається, що час розпаду цитокінів у спинномозковій рідині є набагато довшим, ніж у сироватці крові. В експериментальних дослідженнях встановлено, що цитокіни в крові, наприклад ІЛ-2, при внутрішньовенному введенні мають період напіврозпаду лише кілька хвилин. Цим можна пояснити факт, що при захворюваннях, під час яких визначається високий рівень цитокінів в ЦНС, зокрема при гнійних менінгітах, цитокіни можуть не виявлятися у крові [144].

Динаміку рівнів цитокінів при серозних менінгітах відображено лише у поодиноких дослідженнях, на невеликих групах пацієнтів. Це може бути пов'язано з тим, що здебільшого хворим з серозними менінгітами не проводять повторних люмбальних пункцій [246].

Встановлено, що при серозних менінгітах концентрація цитокінів у спинномозковій рідині залежить від збудника, який був причиною захворювання. Так, у дослідженнях Nikita N. [246] виявлено, що вміст ІЛ-10 у лікворі при ентеровірусних менінгітах становив 14,3 пг/мл порівняно з 264,2 пг/мл у пацієнтів з менінгітами, спричиненими вірусом паротиту. Досить цікавими є використання визначення вмісту цитокінів TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-8 для диференційної діагностики гнійних менінгітів у пацієнтів, яким вже було розпочато антибіотикотерапію (частково ліковані менінгіти, *partially treated*) і серозних менінгітів. Це є особливо актуальною проблемою для менінгітів, спричинених менінгококами. Ці збудники є чутливими до антибіотиків, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Тому вже після однієї чи декількох діб від початку лікування у таких пацієнтів спинномозкова рідина швидко санується і у спинномозковій рідині здебільшого виявляють зміни, які зазвичай спостерігаються при серозних менінгітах – невисокий лімфоцитарний плеоцитоз, незначно підвищений вміст білка. Водночас рівні

цитокинів у спинномозковій рідині, зокрема TNF-а, IL-6, IL-8, залишаються високими і є достовірно вищими, ніж у хворих із серозними менінгітами [140].

Досліджені параметри α -, β -, γ -інтерферогенезу при бактерійних менінгітах різної етіології у дітей та їх вплив на інтерферонотерапію [60]. Імуноглобуліни різних класів у різній мірі здатні активувати комплемент IgM > IgA > IgG. Окрім цього, комплемент може безпосередньо активуватися альтернативним шляхом, зокрема поверхневими молекулами менінгококів, відіграючи роль специфічного захисного імунобіологічного бар'єру [16, 193]. Значна роль у порушенні формування імунної відповіді належить антигенній видозміні збудників [161, 178, 184]. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених імунним процесам при гострих менінгітах [123, 173, 191, 222], недостатньо висвітленим залишається питання зміни різноманітних показників імунітету залежно від етіології менінгіту. Все це підтверджує актуальність вивчення стану імунної системи у хворих на гострий менінгіт різної етіології.

Біохімічні та мікроскопічні дослідження, спинномозкової рідини, визначення тиску ліквору у багатьох випадках дозволяють запідозрити правильний діагноз. Високий плеоцитоз за рахунок нейтрофілів з великим вмістом білка та низьким рівнем глюкози свідчать про гнійний менінгіт [11, 12].

Недоліками рутинних методів диференційної діагностики менінгітів є суб'єктивність клінічного огляду, Внаслідок антибактерійної терапії на догоспітальному етапі нейтрофільного плеоцитозу може не бути, а вміст білка може збільшуватися помірно. Так само, у пацієнтів з серозним менінгітом може виявлятися лейкоцитоз з нейтрофіліозом при загальному аналізі крові, а у спинномозковій рідині – змішаний (а іноді і нейтрофільний) плеоцитоз [16].

Діагностичного значення в останні роки все більше набувають біохімічні дослідження спинномозкової рідини [48, 146]. Традиційно, при диференційній діагностиці різних менінгітів використовують визначення білка і глюкози в спинномозковій рідині, що недостатньо для більш точного і швидкого підтвердження діагнозу [228]. Концентрація глюкози в спинномозковій рідині залежить від її концентрації в крові. В нормі вона відповідає 40-50 % концентрації в крові, тому визначення її тільки в спинномозковій рідині без одночасного визначення глюкози крові ускладнює або унеможлиблює інтерпретацію результатів. У пацієнтів з гіпоглікемією зниження рівня глюкози спинномозкової рідини – нормальне явище, тоді як гіперглікемія може маскувати явне зниження концентрації глюкози спинномозкової рідини [206]. Визначення загального білка спинномозкової рідини також застосовується для диференційної діагностики менінгітів при рутинних дослідженнях. Концентрація білка вище 1,0 г/л характерна для менінгіту бактерійної етіології. При концентрації 2,0 г/л і вище чутливість цього тесту для диференційної діагностики бактерійного та вірусного менінгіту становить 86 %, специфічність – 100 % [210]. Збільшення концентрації білка в спинномозковій рідині супроводжує багато патологічних процесів ЦНС, пов'язаних з підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, вазогенного набряку мозку, звільненням специфічних білків після загибелі мозкових клітин [135, 252]. Попадання еритроцитів в пробу спинномозкової рідини через внутрішньомозковий крововилив може підвищувати концентрацію білка спинномозкової рідини приблизно на 10 мг/л на кожен 1000 еритроцитів, що істотно ускладнює інтерпретацію результатів у діагностиці менінгіту [4, 260].

Дослідження спинномозкової рідини часто не дозволяє диференціювати бактерійні та вірусні менінгіти, вторинні асептичні менінгіти при субарахноїдальному крововиливі, незапальні клітинні реакції при черепно-мозковій травмі, новоутворах головного мозку та гострому

порушенні мозкового кровообігу. У цьому плані найбільш інформативним є вивчення вмісту лактату спинномозкової рідини.

За останні роки в науковій літературі з'явилася велика кількість публікацій, присвячених дослідженню рівня лактату в спинномозковій рідині і крові як інтегрального показника метаболічних порушень і вираженості генералізованої запальної реакції [137]. Встановлено, що рівень лактату в спинномозковій рідині підвищується при різних патологічних процесах у головному мозку, зокрема, при гострих порушеннях мозкового кровообігу, черепно-мозковій травмі, набряку-набуханні головного мозку, гнійних менінгітах, абсцесах мозку [150]. Підвищення рівня лактату при гнійному менінгіті обумовлено метаболічною активністю збудника, за рахунок споживання глюкози. Він відображає біологічну активність збудника, вираженість і динаміку запального процесу в субарахноїдальному просторі. Перевагою визначення рівня лактату на відміну від глюкози є незалежність його концентрації в спинномозковій рідині від наявності в сироватці крові [128, 248]. При гнійних менінгітах визначається прогресуюче зниження рівня глюкози і наростання лактату в спинномозковій рідині. Встановлено, що при гнійному менінгіті рівень лактату в спинномозковій рідині (норма 1,2-2,1 ммоль/л) збільшується від 5,5 до 25 ммоль/л. При вірусних серозних менінгітах і незапальних ураженнях ЦНС цей показник залишається в межах 0,9-3,9 ммоль/л, що дозволяє використовувати визначення лактату в якості надійного диференційно-діагностичного тесту для бактерійних менінгітів [48, 137].

Розрізняють два шляхи надходження речовин в субарахноїдальний простір – через кровоносні капіляри і систему ліквору. При цьому одні речовини проникають головним чином через капіляри, інші використовують обидва шляхи, треті – переважно через цереброспінальну рідину [241]. Порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру сприяє проникненню в ЦНС різноманітних речовин, продуктів метаболізму та білків. Визначення

загального білка і альбуміну спинномозкової рідини має важливе діагностичне значення.

Захисною функцією при інфекціях володіють імуноглобуліни крові, при пошкодженні тканин – білки системи гемостазу крові. Механічний захист і підтримку клітин здійснюють протеоглікани [279].

Електрофорез належить до базових методів клінічної біохімії і широко використовується при дослідженні порушень білкового спектру сироватки крові, рідше – спинномозкової рідини. Крім дослідження загального білка спинномозкової рідини, важливим є вивчення електрофорограми, при якій досліджуються всі білкові фракції. Отримані результати порівнюються з відповідною електрофоретичною картиною білків сироватки крові.

Альбуміни і глобуліни в спинномозковій рідині – важливий показник проникності біологічних бар'єрів. При гострому запаленні підвищується фракція α -глобулінів [105], а при незапальних захворюваннях ЦНС подібних змін не спостерігається, що є важливим для диференційної діагностики. Метод електрофорезу також дозволяє оцінити ефективність терапії і при зіставленні білкових фракцій сироватки крові та спинномозкової рідини має клініко-прогностичне значення у хворих на менінгіти різної етіології [267].

Активність ферментів у спинномозковій рідині при менінгітах відображає патофізіологічні, біохімічні та компенсаторно-адаптивні реакції. Їх визначення дозволяє вивчити диференційно-діагностичне значення при менінгітах різної етіології [279]. Принципи вивчення біохімічних ферментних змін крові та спинномозкової рідини при гнійному менінгіті засновані на наступних позиціях: при цитолізі в крові і спинномозковій рідині збільшується концентрація цитоплазматичних ферментів пошкоджених клітин; ряд ферментів має переважну або абсолютну локалізацію в певних органах; існують відмінності у внутрішньоклітинній локалізації ряду ферментів; активність ферментів, що виявляються у

біологічних рідинах при пошкодженні клітин стабільна протягом досить тривалого часу і відрізняється від нормальних значень [165, 279].

У крові та спинномозковій рідині локалізована значна кількість різних ферментів, проте основний інтерес представляють: гаммаглутамілтранспептидаза (ГГТП), фосфатази, креатинфосфокіназа (КФК), лактатдегідрогеназа (ЛДГ) [143, 206]. ГГТП, яка забезпечує транспорт амінокислот у клітини і становить одну з детоксикаційних систем організму, бере участь в протеолізі денатурованих білків. Для диференційної діагностики гнійного та серозного менінгітів може бути використаний метод визначення активності лужної і кислої фосфатази в спинномозковій рідині. ЛФ здійснює процеси трансмембранного фосфорилування, забезпечуючи вхід і вихід глюкози в клітини, що безпосередньо впливає на рівень глюкози в біологічних середовищах [277, 284]. При гнійних менінгітах відзначається підвищення рівня фосфатаз у спинномозковій рідині. Показник активності лужної фосфатази в спинномозковій рідині в межах 0,14-0,18 ум. од. розцінюється як гнійний менінгіт, а в межах 0,069-0,071 ум. од. – серозний менінгіт. Разом з тим, активність даних ферментів підвищується і при інших захворюваннях нервової системи. Рівень лужної фосфатази значно підвищується при нейтрофільному плеоцитозі, проте підвищення активності лужної фосфатази в спинномозковій рідині характерне також і для інсульту. Збільшення активності лужної фосфатази в спинномозковій рідині спостерігається при церебральній атрофії, хореї Гентінгтона, що не дозволяє провести ранню диференційну діагностику серозних і гнійних менінгітів. Запропонований метод підвищує точність диференційної діагностики гнійного та серозного менінгітів порівнянно з відомими раніше на 27%, але не є високо специфічним [45].

Для диференційної діагностики менінгітів у дітей описаний метод визначення показників активності мієлопероксидази, за допомогою спектрофотометричного аналізу. МПО – фактор неспецифічного захисту

організму, фермент, що відноситься до гем-вмісних білків та знаходиться в азурофільних гранулах нейтрофілів, які включають основний арсенал бактерицидних ферментів: МПО, серинові протеази, катіонні білки і лактоферин [216]. МПО окислює кофактор та переводить їх в активну форму. Нейтрофіли за допомогою МПО здатні продукувати гіпохлорну кислоту, яка разом з H_2O_2 володіючи бактерицидною дією, визначає завершеність фагоцитозу. Механізм мікробіцидної дії МПО також пов'язаний з дезамінуванням амінокислот бактерій та швидким пригніченням синтезу бактерійної ДНК [225]. При значеннях МПО в межах 0,18-0,2 ум. од. діагностують гнійний менінгіт, а при значеннях 0,059-0,061 ум. од. – серозний менінгіт. Показник активності 46 ізоформ в межах 0,49-0,57 ум. од. свідчить про гнійний менінгіт, в межах 0,186-0,174 ум. од. – про серозний менінгіт. Використання даного методу дозволяє підвищити точність діагностики гнійних і серозних менінгітів у дітей.

Найчутливішим індикатором гіпоксії мозку є лактатдегідрогеназа (ЛДГ), підвищення активності якої пов'язане з порушенням процесів обміну речовин при певних захворюваннях. Активність ЛДГ в спинномозковій рідині підвищується при судинних захворюваннях, пухлинах, особливо з метастазами, гнійному менінгіті, травмах мозку [128]. Молекула будь-якого ізоферменту ЛДГ розпадається при обробці сечовиною на 5 субодиниць, які являють собою поліпептиди двох основних типів – Н і М, що різняться за амінокислотним складом та імунохімічними властивостями [117, 123, 277]. Так, ЛДГ-1-2 в спинномозковій рідині має позитивний кореляційний зв'язок з важкістю травматичного пошкодження мозку. У здорових людей активність ЛДГ в спинномозковій рідині нижче, ніж в крові, а ізоферменти ЛДГ-4 і ЛДГ-5 найчастіше взагалі не виявляються [194, 203]. Виявлено підвищення активності ЛДГ-5 в спинномозковій рідині при метастазах пухлин, тоді як при первинних пухлинах мозку збільшується активність всіх ізоферментів. У новонароджених підвищення активності ЛДГ в спинномозковій рідині

спостерігається при внутрішньочерепних гематомах [232]. При вірусному енцефаліті виявлено збільшення активності ізоферментів ЛДГ-1 і ЛДГ-3 спинномозкової рідини [200, 279].

Динаміка клінічних і рутинних показників спинномозкової рідини у ряді випадків не дозволяє в перші дні лікування об'єктивно оцінити ефективність проведеної етіопатогенетичної терапії, що часто призводить до заміни препаратів або, навпаки, до пізньої корекції лікування. Рання об'єктивна оцінка на підставі показників спинномозкової рідини дозволить оцінити ефективність проведеної терапії при менінгіті різної етіології [283]. У таких випадках дуже перспективним є додаткове комплексне дослідження, D-ДФ, ізоформ ЛДГ, білкових фракцій, а також рН, рСО₂, рО₂.

Таким чином, проаналізувавши доступні літературні джерела можна стверджувати, що через подібність ранніх симптомів менінгітів різної етіології між собою, гнійний менінгіт часто не діагностується при первинному зверненні, внаслідок чого зростає кількість госпіталізованих у важкому стані у відділення реанімації та невідкладної терапії. Наслідки гострих менінгітів і соціальна реабілітація дітей, після перенесеного менінгіту, багато в чому залежить від правильності і своєчасності постановки діагнозу, що обумовлює необхідність пошуку методів швидкого клінічного та лабораторного розпізнавання інфекції.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика пацієнтів, які перебували під спостереженням

Робота виконана за результатами клінічних обстежень і лабораторних досліджень 73 дітей з серозними та гнійними менінгітами та 20 дітей групи порівняння. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна інфекційна лікарня».

Комісією з питань біоетики ЛНМУ ім. Данила Галицького не виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження. Методи досліджень і лікування, які використані в науково-дослідній роботі, науково обґрунтовані, відповідають принципам Гельсінської декларації прав людини (1950 р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (1997 р.) та вимогам чинного законодавства України. У ході проведення науково-дослідної роботи дотримано права та інтереси учасників дослідження відповідно до загальноприйнятих норм моралі, етики та деонтології. Застосовані лікувальні середники та лабораторно-інструментальні методи досліджень дозволені для використання в медичних закладах України. Усі хворі введені до дослідження згідно з письмовою інформованою згодою.

Критеріями включення дітей до підгрупи 1 основної групи були характерні для серозних менінгітів симптоми захворювання та зміни СМР – лімфоцитарний або нейтрофільний (у перші дні від початку хвороби) плеоцитоз $<1\ 000 \times 10^6/\text{л}$, нормальна або помірно підвищена концентрація білка, нормальна концентрація глюкози у спинномозковій рідині.

Критеріями включення пацієнтів до підгрупи 2 основної групи були симптоми хвороби, лабораторні показники, характерні для гнійних менінгітів, передусім зміни спинномозкової рідини – нейтрофільний

плеоцитоз $>1\ 000 \times 10^6/\text{л}$, підвищений вміст білка у спинномозковій рідині), а також зміни у загальному аналізі крові – лейкоцитоз, підвищений вміст гранулоцитів, підвищена швидкість осідання еритроцитів.

Критеріями виключення були: туберкульозний менінгіт, захворювання ЦНС у анамнезі, вторинні менінгіти бактерійної етіології.

Групу порівняння було сформовано з 20 дітей, які були госпіталізовані з попереднім діагнозом менінгіт, тому що на час госпіталізації у них виявлено менінгеальні симптоми, однак результати дослідження спинномозкової рідини на час госпіталізації дитини були в межах норми, у лікворі не було виявлено вірусів, бактерій при подальших лабораторних дослідженнях.

Відбір пацієнтів здійснювався методом випадкової вибірки.

Середній вік дітей основної групи становив $(8,1 \pm 2,3)$ роки, групи порівняння – $(8,9 \pm 3,0)$ роки. Розподіл дітей, які перебували під спостереження за віком і статтю представлено у табл. 2.1.

Серед дітей різного віку співвідношення у вибірці між кількістю хлопчиків і дівчаток було різне. Однак загалом кількість дітей різної статі з менінгітом була приблизно однаковою. У групі порівняння переважали хлопці, однак ці відмінності не були статистично значимими, і тому групи по статі можна вважати репрезентативними. Щодо розподілу за віком, то у вибірках з хворих як з серозними, так і гнійними менінгітами було більше пацієнтів віком 5 років – 14 років. Відповідно, було більше дітей цього віку серед пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

Кількість дітей – жителів міст була суттєво вищою серед пацієнтів з серозним менінгітом, тоді як серед пацієнтів з гнійним менінгітом вони суттєво не відрізнялися між собою (табл. 2.2).

Таблиця 2.1 – Розподіл дітей відповідно до віку і до статі

Вік	Основна група				Група порівняння (n=20)		Усього (n=93)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)		хлопці	дівчата	хлопці	дівчата
	хлопці	дівчата	хлопці	дівчата				
До 1 р.	2 (4,3 %)	0	2 (7,7 %)	2 (7,7%)	0	0	4 (4,3 %)	2 (2,2 %)
Від 1 – до 5 р.	3 (6,4 %)	5 (10,6 %)	10 (38,5 %)	4 (15,4 %)	5 (25,0 %)	0	18 (19,4 %)	9 (9,7 %)
Від 5 – до 12 р.	15 (31,9 %)	10 (21,3 %)	2 (7,7 %)	4 (15,4 %)	8 (40,0 %)	1 (5,0 %)	25 (26,9 %)	15 (16,1 %)
Від 12 – до 18 р.	6 (6,7 %)	6 (6,7 %)	0	2 (7,7 %)	3 (15,0 %)	3 (15,0%)	9 (9,7 %)	11 (11,8 %)
Усього	26 (55,3 %)	21 (44,7 %)	14 (53,8 %)	12 (46,2 %)	16 (80,0 %)	4 (20,0 %)	56 (60,2 %)	37 (39,8 %)

Таблиця 2.2 – Розподіл обстежених дітей відповідно до сільського та міського населення

Місце проживання	Основна група				Група порівняння (n=20)		Усього (n=93)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)		абс.	%	абс.	%
	абс.	%	абс.	%				
Місто	34	72,3	14	53,8	9	45	57	61,3
Село	13	27,7	12	46,2	11	55	36	38,7

2.2 Методи клінічного обстеження

Для дослідження клінічного перебігу хвороби нами було розроблено формалізовану карту обстежуваного пацієнта, яка складалася з шести частин.

Перша частина включала:

- паспортні дані,
- дані епіданамнезу,
- дані анамнезу хвороби,
- дані анамнезу життя дитини, що враховували особливості перебігу вагітності та пологів, наявність вад розвитку, характер вигодовування дитини, особливості фізичного розвитку та преморбідний фон, щеплення;
- дані алергологічного анамнезу.

У другій частині Карти вказувалися дані об'єктивного обстеження хворих під час госпіталізації (свідомість, млявість, сонливість, зміни поведінки, наявність виділень з носа, підвищення температури тіла, блідість шкірних покривів, періоральний та акроціаноз, біль у животі), менінгеальні симптоми (ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга та Брудзінського, біль голови, блювання, монотонний крик, випинання тім'ячка, менінгеальна поза, гіперестезія), енцефалічні симптоми (збудження, судоми, парези,

паралічі, світлобоязнь), частота серцевих скорочень, артеріальний тиск крові, частота дихання, наявність і характер висипань на шкірі. Проаналізовано динаміку скарг і симптомів хвороби під час перебування на стаціонарному лікуванні.

Третя частина Карти – результати лабораторних та інструментальних методів обстеження хворого при ушпиталенні та у динаміці хвороби.

Четверта частина включала огляди суміжних спеціалістів (окуліста, ЛОРа, невропатолога).

2.3 Методи лабораторних досліджень

Хворих на серозні та гнійні менінгіти обстежували тричі в динаміці захворювання: під час госпіталізації, на початку 2 тижня від моменту госпіталізації, та перед випискою. Загально-клінічні, серологічні, вірусологічні, бактеріологічні та імунологічні дослідження крові та спинномозкової рідини виконувалися на базі лабораторії КНП ЛОР «Львівської обласної клінічної інфекційної лікарні».

2.3.1 Загальноклінічні та біохімічні методи дослідження крові і ліквору

Загальний аналіз крові здійснювався у клініко-діагностичному відділенні клініко-бактеріологічної лабораторії ЛОІКЛ з використанням гематологічного аналізатора «MicroCC-18» (США). У крові визначали рівень гемоглобіну, рівень лейкоцитів, лейкоцитарну формулу та ШОЕ.

Біохімічне дослідження крові проводилося на базі клініко-бактеріологічної лабораторії ЛОІКЛ з використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатора «HTI Analette BioChem SA» (США).

Клінічний аналіз спинномозкової рідини включав у себе дослідження кольору, тиску та підрахунок загальної кількості клітин у камері Фукса-

Розенталя (плеоцитоз) та диференційний підрахунок клітинних елементів (цитограма) у камері або препаратах.

У нашій роботі ми не проводили не проводили дослідження спинномозкової рідини у здорових (в контрольній групі), а використовували реферативні показники, наведені в сучасній літературі [122, 201] (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Референтні значення: основні показники спинномозкової рідини [122, 201] дітей віком 1 міс – 18 років.

Показник	Одиниці	Значення
Кількість клітин (цитоз)	В 1 мкл (або *10 ⁶ /л)	0 - 5 (лімфоцити)
Концентрація білка	г/л	0,15 - 0,45
Вміст глюкози	ммоль/л	2,8 - 3,9
Співвідношення вмісту глюкози в лікворі до вмісту глюкози в крові	од	0.5 - 0,6
Активність лактатдегідрогенази	Од/л або МО/л	5 - 20

Рівень лактату у спинномозковій рідині і крові досліджувався ензиматичним методом на біохімічному аналізаторі «ROCHE COBAS INTEGRA 400 plus» (Швейцарія) з використанням реагенту COBAS INTEGRA Lactate Dehydrogenase. Принцип методу полягає в тому, що лактатдегідрогеназа каталізує конверсію L-лактату у піруват; в результаті даної реакції НАД⁺ редукується до НАДН. Швидкість утворення НАДН є прямо пропорційною каталітичній активності ЛДГ. Вона визначається ступенем підвищення абсорбції при довжині хвилі 340 нм. Дослідження крові проводилися при госпіталізації, під час антибіотикотерапії та після її завершення. Нормальні показники лактату в крові 0,5-2,2 ммоль/л, в спинномозковій рідині – 1,2-2,1 ммоль/л.

Вміст прокальцитоніну у крові визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу («сендвіч» – варіант) за допомогою наборів тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія), із застосуванням моно- та поліклональних антитіл. При цьому використовувався імуноферментний аналізатор SUNRISE TECAN, у якому для визначення оптичної щільності використано спектрофотометр вертикального сканування. Це дозволяє визначення оптичної щільності у двохвильовому режимі: при основній довжині хвилі 450 нм та довжині порівнюваної хвилі в діапазоні 620-655 нм. Мінімально доступна достовірна концентрація прокальцитоніну, яка визначається набором 0,05/мл. Прокальцитонін є попередником гормону кальцитоніну з молекулярною масою 14,5 кДа (116 амінокислот). У нормі його синтез здійснюється у С-клітинах щитоподібної залози, проте, при генералізації бактерійної інфекції, бактерійні екзо- та ендотоксини за участі цитокінів стимулюють синтез прокальцитоніну у паренхіматозних клітинах легень, підшлункової залози, печінки, у макрофагах, моноцитах та інших тканинах. Це призводить до підвищення рівня прокальцитоніну протягом 6-12 годин після генералізації інфекційного процесу. При цьому, підвищення рівня кальцитоніну не відбувається. Вміст прокальцитоніну у сироватці крові здорових людей не перевищує 0,1 нг/мл [251].

2.3.2 Етіологічна діагностика менінгітів

Бактеріологічні дослідження на базі бактеріологічного відділення клініко-бактеріологічної лабораторії КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна лікарня». Дослідження крові та спинномозкової рідини для встановлення етіології менінгіту здійснювали наступними методами:

А) Бактеріоскопічне дослідження «товстої» краплі крові і мазка спинномозкової рідини.

Бактеріоскопічний метод відноситься до методів попередньої діагностики, який дозволяє розпочати емпіричну антибіотикотерапію.

Перевагами цього методу є легкість, швидкість виконання, проте результати його носять орієнтовний характер, так як під впливом несприятливих умов (антитіл спинномозкової рідини та крові, антибіотиків) збудники значно змінюють свою морфологію, що ускладнює інтерпретацію даних мікроскопії і може привести до діагностичних помилок. При одночасній бактеріоскопії проб спинномозкової рідини та крові у перший день госпіталізації пацієнтів з менінгококовим менінгітом число позитивних результатів може перевищувати 90 %, до третього дня госпіталізації даний показник знижується до 60 % у дітей і до 0 % у дорослих [211].

Б) Бактеріологічне дослідження крові та спинномозкової рідини.

Даний метод включає в себе первинний посів на середовища – шоколадний, сироватковий агар, селективні середовища з антибіотиками з наступним виділенням чистої культури та її ідентифікацією: вивчення морфології, посів на «строкатий ряд» Гіса, визначення антигенної структури, серотипування культури та визначення чутливості до антибіотиків. Перевагами цього методу є достовірна верифікація збудника, визначення його патогенних властивостей і чутливості до антибіотиків. З іншого боку, бактеріологічне дослідження характеризується довгою тривалістю (3-5 днів і довше), а при ранньому застосуванні антибактеріальної терапії чутливість методу може істотно знизитись [88].

Вірусологічні дослідження у лабораторії Державної установи “Львівський обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров’я України”. Спинномозкова рідина хворих досліджувалась методом полімеразної ланцюгової реакції (з метою виявлення РНК вірусів) на наявність наступних вірусів: Enterovirus, Varicella Zoster Virus, Herpes Simplex Virus, Epstein-Barr virus та продовилось вірусологічне дослідження калу на ентеровіруси. Результати бактеріологічних і вірусологічних досліджень ліквору подано у табл. 2.3.

Таблиця 2.4 – Етіологічні чинники гострих менінгітів у дітей

Гнійний менінгіт, n=26		Серозний менінгіт, n=47	
Збудник	абс., %	Збудник	абс., %
<i>Neisseria meningitidis</i>	9 (34,6 %)	Enterovirus	13 (27,7 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (11,5 %)	Varicella Zoster Virus	2 (4,3 %)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (3,8 %)	Herpes simplex virus	1 (2,1 %)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (3,8 %)	Epstein-Barr virus	1 (2,1 %)
Не виявлено	12 (46,3 %)	Не виявлено	30 (63,8 %)

Етіологічний чинник було встановлено у 53,7 % дітей з гнійними менінгітами і у 36,8 % хворих, госпіталізованих з діагнозом «Серозний менінгіт».

Найбільш часто у пацієнтів з гнійними менінгітами при бактеріологічних дослідженнях ліквору виявляли менінгокок (у 9 дітей, 34,6 %), серед встановлених чинників серозних менінгітів переважав ентеровірус, який виявлено у 13 пацієнтів (27,7 %).

2.3.3 Імунологічні дослідження

Імунологічне дослідження рівня інтерлейкінів (IL-4, IL-1b, IL-10, TNF- α) здійснювалося методом імуноферментного аналізу із застосуванням наборів «Вектор Бест» (Росія) на базі лабораторно – імунологічного відділу Регіонального центру алергології та клінічної імунології (керівник – завідувач кафедри клінічної імунології та алергології – д. мед. н., професор Чоп'як В.В.) у складі Львівського обласного діагностичного центру, про що укладено тристоронню угоду. Досліджування виконувалося у відповідності до інструкції для кількісного визначення цитокінів у біологічних рідинах та культуральних середовищах.

Вміст 1β -інтерлейкіну у крові визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу («сендвіч» – варіант) за допомогою наборів тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) із застосуванням моно- та поліклональних антитіл. При цьому використовувався імуноферментний аналізатор SUNRISE TECAN, у якому для визначення оптичної щільності використано спектрофотометр вертикального сканування, що дозволяє визначення оптичної щільності у двоххвильовому режимі: при основній довжині хвилі 450 нм та довжині порівнюваної хвилі в діапазоні 620-655 нм. Мінімально доступна достовірна концентрація $IL-1\beta$, яка визначається набором 1 пг/мл, діапазон вимірювальних концентрацій 0-250 пг/мл. Інтерлейкін- 1β – прозапальний цитокін, що викликає прояви інфекційного процесу такі як гарячка, сонливість (діючи на ЦНС, провокує «повільний» сон), анорексія [167], спричиняє індукцію в організмі $IL-6$, $IL-8$, колонієстимулюючого фактора. Також під його впливом активуються Т- та В-лімфоцити, НК-клітини, та лімфоцити Т-хелпери 1 типу. Високі рівні $IL-1\beta$ призводять до катастрофічних порушень в системі гемодинаміки [95].

Інтерлейкін-4 визначали методом твердофазового «сендвіч»-тесту за допомогою наборів тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест», Росія, із застосуванням імуноферментного аналізатора SUNRISE TECAN із спектрофотометром вертикального сканування, що дозволяє визначення оптичної щільності у двоххвильовому режимі: при основній довжині хвилі 450 нм та довжині порівнювальної хвилі в діапазоні 620-655 нм. Чутливість методу 0,4 пг/мл, діапазон вимірювальних концентрацій 0-100 пг/мл. Інтерлейкін-4 регулює ріст і диференціювання В-лімфоцитів, а також процеси біосинтезу і секреції антитіл [179]. Він продукується активованими $CD4 +$ Т-лімфоцитами ($Th2$), тучними клітинами та еозинофілами. Інтерлейкін-4 впливає на продукцію і секрецію IgE і $IgG1$ В-лімфоцитами, на перемикання С-генів імуноглобулінів на активацію $Th2$ -типу, накопичення

еозинофілів, експресію на В-лімфоцитах і тучних клітинах низькоафінного рецептора для IgE CD23 [230].

Інтерлейкін-10 визначали методом твердофазового «сендвіч»-варіанту імуноферментного аналізу за допомогою наборів тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія), застосовувавши імуноферментний аналізатор SUNRISE TECAN із спектрометром вертикального сканування, що дозволяє визначити оптичну щільність у двоххвильовому режимі: при основній довжині хвилі 450 нм та довжині порівнюваної хвилі в діапазоні 620-655 нм. Чутливість методу 1 пг/мл, діапазон вимірювальних концентрацій 0-500 пг/мл. Інтерлейкін-10 – продукт Th2-клітин, моноцитів/макрофагів, опасистих клітин і кератиноцитів, відомий своїми супресорними властивостями: інгібує продукцію IL-1 α , IL-1 β та інших прозапальних цитокінів Th1-типу (в т. ч. IL-2), а також IFN γ і самого IL-10. Секреція антитіл всіх класів у присутності IL-10 посилюється. Цей цитокін сприяє завершенню інфекційного запалення [95].

TNF- α визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу («сендвіч»-варіант) за допомогою наборів тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест», (Росія) із застосуванням імуноферментного аналізатора Stat Fax Plus 303. У даному приладі передбачено використання спектрофотометра вертикального сканування, що дозволяє визначення оптичної щільності в двоххвильовому режимі: при основній довжині хвилі 450 нм та довжині порівнюваної хвилі в діапазоні 620-655 нм. Чутливість методу 2 пг/мл, діапазон вимірюваних концентрацій 0-500 пг/мл. TNF- α – це неглікозильований білок, який володіє цитотоксичною, імуномодуючою та прозапальною дією. При нормальній відповіді на будь-який інфекційний процес основним завданням TNF- α є захист організму від чужорідного антигену – бактерій. У таких випадках під впливом TNF- α стимулюється NO, який активно з'єднується з залізовмісними ферментами бактерій, іммобілізує

та вбиває їх. TNF- α збільшує синтез IL-6 та IL-8, які є потужними атрактантами для нейтрофілів [95, 136].

У нашій роботі ми не проводили визначення рівнів цитокінів крові, ліквору у здорових дітей, не проводили дослідження спинномозкової рідини у здорових (в контрольній групі), а використовували реферативні показники, наведені в сучасній літературі [159, 160, 172, 232] (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Референтні значення: вміст цитокінів у лікворі [160, 172] й крові [159, 232], у дітей (в пг/мл)

Показник	Ліквор	Кров
	Me [C25-C75]	Me [C25-C75]
IL-1 β	0,21 [0,17 - 0,63]	1,80 [1,03 - 3,32]
IL-4	4,65 [3,66 - 6,80]	5,21 [4,90 - 6,13]
IL-10	3,93 [3,93 - 23,36]	11,44 [9,52 - 12,79]
TNF- α	3,32 [1,13 - 3,32]	0,41 [0,08 - 0,63]

2.4 Статистична обробка даних

Для статистичної обробки даних застосовували методи параметричної та непараметричної статистики. Отримані дані з нормальним розподілом представлені у вигляді середніх величин (M). Дані, з розподілом відмінним від нормального, подані у вигляді медіани (Me), нижнього і верхнього квартилів (C25-C75). Оцінка параметричних даних для двох груп визначалася за допомогою t-критерія Стьюдента, вірогідною вважали різницю показників при $p < 0,05$, при оцінці непараметричних даних застосовано U-критерій Манна-Уїтні. Вірогідність різниці між номінальними змінними оцінено за критерієм χ^2 . При розрахунку коефіцієнтів парної кореляції було використано

метод Пірсона (якщо дані були представлені кількісно), або метод Спірмена (якщо дані були представлені якісно). Для розрахунку ризику розвитку гнійних менігитів застосовано метод мультифакторної та логістичної регресії. Статистична та математична обробка даних проводилася за допомогою програми Microsoft Excel, а також пакету статистичних програм Statistica for Windows v.8.0 (StatSoft, USA).

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГОСТРИХ МЕНІНГІТІВ

І ЗМІН ЛІКВОРУ

3.1 Особливості клінічного перебігу менінгітів

Хворі на серозний менінгіт були госпіталізовані у спеціалізовані відділення обласної інфекційної лікарні в середньому на 2,21 ($1,88 \pm 3,41$) добу від початку захворювання. У 65,3% випадків причиною госпіталізації був гострий початок з підвищенням температури тіла, біль голови, багаторазове блювання. Зазначений термін госпіталізації практично не відрізняється від аналогічного показника у пацієнтів з групи порівняння.

Діти з гнійними менінгітами були госпіталізовані в середньому на 3,31 ($1,18 \pm 5,44$) добу від виникнення перших ознак хвороби, оскільки у більшості пацієнтів значне погіршення загального стану виникало дещо пізніше, ніж у дітей з серозними менінгітами, а отже термін госпіталізації дітей з гнійними менінгітами достовірно відрізнявся від пацієнтів з серозними менінгітами (табл. 3.1).

Пацієнти з гнійними менінгітами були госпіталізовані достовірно пізніше, а тривалість їх лікування була у два рази довшою ніж у пацієнтів з серозними менінгітами.

Також, нами було проаналізовано тривалість перебування на стаціонарному лікуванні пацієнтів різних груп. Так, тривалість перебування у стаціонарі пацієнтів із серозним менінгітом в середньому становила 9,4 ($7,81 \pm 11,92$) дні і була приблизно в два рази меншою ніж пацієнтів з гнійними менінгітами – 20,9 ($11,42 \pm 30,4$) дні, обидва зазначені вище показники були достовірно вищими ($p < 0,05$), ніж у дітей з групи порівняння.

Під час госпіталізації (табл. 3.2) виявлено, що за частотою скарг на млявість та гіпертермію суттєвої різниці у пацієнтів не виявлено.

Таблиця 3.1 – Терміни госпіталізації пацієнтів і тривалість стаціонарного лікування у пацієнтів з менінгітами та пацієнтів групи порівняння (дні)

Показник	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)			
	М	95 % СІ	М	95 % СІ	М	95 % СІ
Госпіталізація на добу захворювання	2,2	1,88-3,41	3,3*	1,18-5,44	2,7	1,69-2,79
Тривалість перебування у стаціонарі	9,4 *	7,81-11,92	20,9*	11,42-30,4	5,7	3,91-6,53

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні між групою хворих і групою порівняння.

У пацієнтів із серозним менінгітом суттєво рідше спостерігалися сонливість, світлобоязнь та висипання на шкірі, тоді як біль голови, нудота та блювання відзначалися частіше, ніж у пацієнтів з гнійним менінгітом.

Млявість спостерігалась у 30 дітей ((62,5 ± 6,9) %) з серозним менінгітом, 18 дітей ((60,2 ± 12,8) %) з гнійним менінгітом та у 13 дітей ((65,0 ± 10,7) %) з групи порівняння, а гіпертермія відзначалася у 46 дітей ((95,8 ± 2,9) %) з серозним менінгітом та у 100 % випадків дітей із гнійним менінгітом.

Сонливість відзначалась достовірно рідше у дітей з серозними менінгітами, цей симптом встановлено у 9 пацієнтів ((18,6 ± 5,6) %), а у дітей з гнійними менінгітами – у 16 хворих ((61,5 ± 13,5) %); у групі порівняння даний показник становив 10 випадків – 50,0 ± 11,2) %.

У 8 дітей ((30,7 ± 12,8) %) з гнійними менінгітами були наявними петехіальні висипання на шкірі, тоді як у дітей з серозними менінгітами даний симптом не був характерним, і спостерігався лише у 1 дитини ((2,1 ± 0,9) %). Світлобоязнь було виявлено у 8 ((30,7 ± 12,8) %) дітей з гнійним менінгітом,

у 10 ((20,8 ± 5,7) %) дітей з серозним менінгітом, і лише у 1 дитини ((15,0 ± 4,9) %) з групи порівняння.

Таблиця 3.2 – Частота скарг у хворих при поступленні

Показник	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Млявість	30	62,5 ± 6,9	18	60,2 ± 12,8	13	65,0 ± 10,7
Сонливість	9	18,6 ± 5,6* [⊗]	16	61,5 ± 13,5	10	50,0 ± 11,2
Біль голови	45	93,7 ± 3,5* [⊗]	18	60,2 ± 12,8	16	80,9 ± 8,4
Нудота	43	89,6 ± 4,4 [⊗]	14	53,8 ± 13,8	15	75,0 ± 9,7
Блювання	43	89,6 ± 4,4* [⊗]	18	60,2 ± 12,8	14	70,0 ± 10,3
Гіпертермія	46	95,8 ± 2,9	26	100,0	18	90,0 ± 6,7
Висипання на шкірі	1	2,1 ± 0,9 [⊗]	8	30,7 ± 12,8	2	10,03 ± 7
Монотонний крик	-	-	2	7,7 ± 0,9	-	-
Світлобоязнь	10	20,8 ± 5,7	8	30,7 ± 12,8 *	1	15,0 ± 4,9

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; [⊗] – p<0,05 при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2.

При госпіталізації пацієнти із гнійним менінгітом частіше скаржились на сонливість, світлобоязнь та висипання на шкірі, тоді як біль голови, нудота та блювання відзначалися частіше у пацієнтів із серозним менінгітом.

Майже всі пацієнти з серозним менінгітом скаржилися на біль голови – 45 ((93,7 ± 3,5) %) із 47 пацієнтів цієї групи, тоді як у групі з гнійним менінгітом дана скарга відзначалася у 18 ((60,2 ± 12,8) %) з 26 пацієнтів; група порівняння – 16 ((80,9 ± 8,4) %) пацієнтів. Нудота, яка

супроводжувалася блюванням, спостерігалась у 43 ((89,6 ± 4,4) %) з 47 пацієнтів з серозним менінгітом, а у групі пацієнтів із гнійним менінгітом на нудоту скаржилося 14 ((53,8 ± 13,8) %) пацієнтів, блювання відзначалося у 18 ((60,2 ± 12,8) %) пацієнтів. У групі порівняння дані показники становили 15 ((75,0 ± 9,7) %) та 14 ((70,0 ± 10,3) %) відповідно.

Отже, при поступленні пацієнти із гнійним менінгітом частіше скаржились на сонливість, світлобоязнь та висипання на шкірі, тоді як біль голови, нудота та блювання відзначалися частіше у пацієнтів із серозним менінгітом.

Ми проаналізували наявність у пацієнтів інтоксикаційного, катарального та гіпертензивного синдромів.

Інтоксикаційний синдром визначали за наявністю в обстежених пацієнтів поєднання таких симптомів, як зниження апетиту, відмова від їжі, загальна слабкість, в'ялість, блідість шкірних покривів, подразливість (табл. 3.3).

Загальна слабкість відмічалася у 26 ((100,0 ± 0,3) %) пацієнтів з гнійним менінгітом, 34 ((72,3 ± 6,5) %) хворих з серозним менінгітом та у 10 ((50,0 ± 11,1) %) пацієнтів групи порівняння. В'ялість спостерігалася у 24 ((92,3 ± 5,2) %) обстежених з гнійним менінгітом, 30 ((63,8 ± 7,0) %) пацієнтів з серозним менінгітом та у 8 ((40,0 ± 10,9) %) осіб групи порівняння. Подразливість відмічалась у 14 ((53,8 ± 9,7) %) пацієнтів з гнійним менінгітом та 8 ((40,0 ± 10,9) %) пацієнтів групи порівняння, тоді як серед пацієнтів із серозним менінгітом даний симптом спостерігався лише у 16 випадках – (34,0 ± 6,5) %.

У більшості дітей з гнійним менінгітом нами виявлено порушення апетиту, які були менш характерними для пацієнтів з серозним менінгітом та пацієнтів групи порівняння. У 22 ((84,6 ± 7,0) %) пацієнтів із гнійним менінгітом спостерігалось зниження апетиту, а у 14 ((53,8 ± 9,7) %) пацієнтів – відмова від їжі, тоді як у групі пацієнтів із серозним менінгітом зниження

апетиту реєструвалося у 32 випадках – $(68,0 \pm 6,8) \%$, а відмова від їжі – у 13 випадках – $(27,7 \pm 6,5) \%$. Стосовно групі порівняння, то дані показники становили 12 ($(60,0 \pm 10,9) \%$) та 5 ($(25,0 \pm 9,6) \%$) випадків відповідно.

Таблиця 3.3 – Характеристика інтоксикаційного синдрому у дітей під час госпіталізації

Показник	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зниження апетиту	32	$68,0 \pm 6,8$	22	$84,6 \pm 7,0$	12	$60,0 \pm 10,9$
Загальна слабкість	34	$72,3 \pm 6,5$	26	$100 \pm 0,3 *$	10	$50,0 \pm 11,1$
Млявість	30	$63,8 \pm 7,0^{\otimes}$	24	$92,3 \pm 5,2$ *	8	$40,0 \pm 10,9$
Блідість шкірних покривів	31	$66,0 \pm 6,9^{\otimes}$	24	$92,3 \pm 5,2$ *	12	$60,0 \pm 10,9$
Подразливість	16	$34,0 \pm 6,9$	14	$53,8 \pm 9,7$	8	$40 \pm 10,9$
Відмова від їжі	13	$27,7 \pm 6,5^{\otimes}$	14	$53,8^* \pm 9,7$	5	$25,0 \pm 9,6$

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; \otimes – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2.

У пацієнтів з гнійним менінгітом був більш виразний інтоксикаційний синдром порівняно з групою пацієнтів із серозним менінгітом.

Одними з симптомів інтоксикаційного синдрому є блідість шкірних покривів. У групі пацієнтів з гнійним менінгітом, блідість шкірних покривів відмічалась у 24 ($(92,3 \pm 5,2) \%$) випадках. Щодо пацієнтів з серозним менінгітом, то блідість шкірних покривів реєструвалась у 31 ($(66,0 \pm 6,9) \%$) пацієнта. За даним показником не було різниці із групою порівняння.

Таким чином, нами було встановлено, що у пацієнтів з гнійним менінгітом був більш виразний інтоксикаційний синдром порівняно з групою пацієнтів із серозним менінгітом.

Оцінку катарального симптому ми проводили за наявністю таких ознак, як біль у горлі, гіперемія і зернистість задньої стінки глотки, нальоти на мигдаликах, риніт, кашель, ін'єкції судин склери, кон'юнктивіт та (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Характеристика катарального синдрому у дітей під час госпіталізації

Симптом	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гіперемія і зернистість задньої стінки глотки	40	85,1 ± 5,1 [⊗]	4	15,4* ± 7,1*	17	85,0 ± 7,9
Риніт	43	91,4 ± 4,0 [⊗]	6	23,0 ± 8,2*	16	80,0 ± 8,9
Кашель	38	80,9 ± 5,7 [⊗]	2	7,7 ± 5,2*	15	75,0 ± 9,6
Біль в горлі	41	87,2 ± 4,8 [⊗]	4	15,4 ± 7,1*	18	90,0 ± 6,7
Ін'єкції судин склери	36	76,6 ± 6,1 [⊗]	4	15,4 ± 7,1*	15	75,0 ± 9,6
Кон'юнктивіт	37	78,7 ± 5,9 [⊗]	6	23,0 ± 8,2*	16	80,0 ± 8,9
Нальоти на мигдаликах	30	63,8 ± 7,0 [⊗]	2	7,7 ± 5,2*	12	60,0 ± 10,9

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; [⊗] – p<0,05 при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

За цими ознаками практично не було різниці між пацієнтами з серозним менінгітом та групою порівняння, тоді як серед хворих з гнійним менінгітом даний синдром відмічався значно рідше.

Так, у 40 ((85,1 ± 5,1) %) пацієнтів із серозним менінгітом та у 17 ((85,0 ± 7,9) %) пацієнтів з групи порівняння виявлено гіперемію і зернистість задньої стінки глотки, тоді як серед пацієнтів з гнійним менінгітом цей симптом виявлявся достовірно рідше – у 4 ((15,4 ± 7,0) %) хворих ($p < 0,05$). У 30 ((63,8 ± 7,0) %) пацієнтів з серозним менінгітом та у 12 ((60,0 ± 10,9) %) пацієнтів групи порівняння спостерігалися нальоти на мигдаликах; цей симптом не був характерний для пацієнтів з гнійним менінгітом і реєструвався лише у 2 ((7,7 ± 5,2) %) дітей ($p < 0,05$).

Риніт спостерігався у 6 ((23,0 ± 8,2) %) пацієнтів з гнійним менінгітом, а у групі пацієнтів з серозним менінгітом та у групі порівняння даний симптом був притаманний 43 ((91,4 ± 4,0) %) та 16 ((80,0 ± 8,9) %) хворим відповідно. У 38 ((80,9 ± 5,7) %) пацієнтів з серозним менінгітом та у 15 ((75,0 ± 9,6) %) пацієнтів з групи порівняння спостерігався кашель, який був практично не характерним для пацієнтів з гнійним менінгітом 2 ((7,7 ± 5,2) %); $p < 0,05$). На біль у горлі скаржився 41 ((87,2 ± 4,8) %) пацієнт із серозним менінгітом, 18 ((90 ± 6,7) %) дітей з групи порівняння та значно рідше – у 4 випадках ((15,4 ± 7,0) %) ($p < 0,05$) – пацієнти з гнійним менінгітом.

За ознаками наявності катарального синдрому нами практично не було виявлено різниці між пацієнтами з серозним менінгітом та групою порівняння, тоді як серед хворих з гнійним менінгітом даний синдром відмічався значно рідше.

У 37 ((78,7 ± 5,9) %) пацієнтів із серозним менінгітом відмічалася наявність кон'юнктивіту, а у 36 ((76,6 ± 6,1) %) пацієнтів – ін'єкції судин склери. Отримані дані практично не відрізнялися від пацієнтів групи порівняння, де зазначені показники становили 16 ((80,0 ± 8,9) %) та 15

((75,0 ± 9,6) %) випадків відповідно. Щодо пацієнтів з гнійним менінгітом, то у даній групі кон'юнктивіт виявлявся достовірно рідше – у 6 випадках ((23,0 ± 8,2) %), $p < 0,05$, а ін'єкції судин склери лише 4 випадках ((15,4 ± 7,0) %), $p < 0,05$.

Таким чином, за ознаками наявності катарального синдрому нами практично не було виявлено різниці між пацієнтами з серозним менінгітом та групою порівняння, тоді як серед хворих з гнійним менінгітом даний синдром відмічався значно рідше.

Було проведено оцінку симптомів гіпертензивного синдрому та загальномозкових симптомів у досліджуваних групах дітей (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Частота виявлення гіпертензивного синдрому у пацієнтів досліджуваних груп

Симптом	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Біль голови	45	95,7 ± 2,9	18	69,2 ± 9,1	16	80,0 ± 8,9
Блювання	43	91,5 ± 4,1	18	69,2 ± 9,1	14	70,0 ± 10,2
-одноразове	20	42,5 ± 7,2	2	7,69 ± 5,2 *	10	50 ± 11,2
-до 5 разів на добу	21	44,7 ± 7,3	8	30,8 ± 9,1	4	20 ± 8,9
-6-10 разів на добу	1	2,1 ± 2,1 [⊗]	6	23,08 ± 8,3	-	-
-більше 10 разів на добу	1	2,1 ± 2,1	2	7,7 ± 5,2	-	-
Світлобоязнь	10	21,3 ± 6,0	8	30,8 ± 9,1 *	1	5,0 ± 4,9
Нудота	43	91,5 ± 4,1 [⊗]	14	53,8 ± 9,8	15	75,0 ± 9,7

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6	7
Головокру- жіння	23	48,9 ± 7,3	14	53,8 ± 9,8	10	50,0 ± 11,2
Болі в шиї	33	70,2 ± 6,7 *	16	61,5 ± 9,5	9	45,0 ± 11,1
Гіперзбудлив ість	17	36,2 ± 7,0 *	4	15,4 ± 7,1	2	10,0 ± 6,7
Порушення сну	15	31,9 ± 6,8	8	30,8 ± 9,1	3	15,0 ± 7,9
Тактильна гіперестезії	3	6,4 ± 3,6	6	23,1 ± 8,3	-	-
Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; ⊗ – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2.						

Біль голови відмічався у 45 ((95,7 ± 2,9) %) пацієнтів із серозним менінгітом, 18 ((69,2 ± 9,4) %) пацієнтів з гнійним менінгітом та у 16 ((80,0 ± 8,9) %) пацієнтів групи порівняння.

Практично половина пацієнтів з досліджуваних груп скаржилася на запаморочення, і за даною ознакою нами не помічено статистично достовірної різниці серед досліджуваних груп; даний симптом виявлявся у 23 ((48,9 ± 7,2) %) пацієнтів з серозним менінгітом, у 14 ((53,8 ± 9,7) %) пацієнтів з гнійним менінгітом та у 10 ((50,0 ± 11,1) %) пацієнтів групи порівняння.

У 1/3 пацієнтів з серозними та гнійними менінгітами нами було виявлено порушення сну, які відмічалися у 15 ((31,9 ± 6,8) %) та 8 ((30,8 ± 9,0) %) випадках відповідно. Для пацієнтів з групи порівняння дана ознака була менш характерною, та реєструвалася у 3 випадках – (15,0 ± 7,9) %. Надмірна збудливість була найбільш характерною для підгрупи з серозним менінгітом та реєструвалася у 17 ((36,2 ± 7,0) %) випадках, тоді як серед пацієнтів з гнійним менінгітом даний симптом

визначався у 4 ($15,4 \pm 7,0$ %) випадках, а у групі порівняння лише у 2 випадках – ($10,0 \pm 6,7$ %).

Нудота та блювання були найбільш характерними для пацієнтів з серозним менінгітом та спостерігалось у 43 випадках – ($91,5 \pm 4,0$ %). У той же час, серед пацієнтів з гнійним менінгітом нудота спостерігалася у 14 ($53,8 \pm 9,7$ %) випадках, а блювання у 18 випадках – ($69,2 \pm 9,0$ %). Щодо пацієнтів з групи порівняння, то досліджувані показники становили 15 ($75,0 \pm 9,6$ %) та 14 ($70,0 \pm 10,2$ %) відповідно.

Проте, нами виявлено різницю у кратності блювання серед досліджуваних груп. Так, у пацієнтів з серозним менінгітом одноразове блювання спостерігалось у 20 ($42,5 \pm 7,2$ %) пацієнтів, у 21 ($44,7 \pm 7,25$ %) пацієнта кратність блювання становила до 5 разів на добу, та по 1 пацієнту ($2,1 \pm 2,1$ %) – блювання відмічалось 6-10 разів та більше 10 разів за добу.

Серед пацієнтів з гнійним менінгітом найчастіше реєструвалося блювання у кількості до 5 разів на добу – 8 ($30,8 \pm 9,0$ %) випадків, у 6 ($23,0 \pm 8,2$ %) пацієнтів – 6-10 разів на добу, та по 2 ($7,7 \pm 5,2$ %) пацієнти скаржились на одноразове блювання та блювання більше 10 разів на добу відповідно. У пацієнтів з групи порівняння блювання найчастіше було одноразовим 10 ($50,0 \pm 11,1$ %), рідше реєструвалося блювання до 5 разів на добу – 4 випадки ($20,0 \pm 8,9$ %), а багатократного блювання у кількості більше 5 разів на добу нами зареєстровано не було.

Світлобоязнь спостерігалась у 8 ($30,8 \pm 9,0$ %) пацієнтів з гнійним менінгітом, менш характерною вона була для пацієнтів з серозним менінгітом – 10 ($21,3 \pm 6,0$ %) випадків та практично не реєструвалася у пацієнтів групи порівняння – 1 випадок ($5,0 \pm 4,87$ %). У 33 ($70,2 \pm 6,67$ %) пацієнтів з серозним менінгітом відмічалися болі в шиї, серед пацієнтів з гнійним менінгітом даний показник становив 16 ($61,5 \pm 9,54$ %) випадків, а у пацієнтів групи порівняння – 9 ($45 \pm 11,12$ %) випадків. Щодо гіперестезії шкіри, то даний симптом не реєструвався у пацієнтів групи порівняння, а

серед пацієнтів з серозним та гнійним менінгітом досліджуваний показник становив 3 ((6,4 ± 3,6) %) та 6 ((23,1 ± 8,26) %) випадків відповідно.

У хворих з серозним менінгітом практично не визначалися зміни частоти серцевих скорочень, у 44 ((93,6 ± 3,6) %) пацієнтів даний показник був у межах вікової норми, у 2 ((4,3 ± 1,9) %) дітей спостерігалася тахікардія та у 1 дитини ((2,1 ± 1,2) %) брадикардія, тоді як у 16 ((61,5 ± 10,4) %) пацієнтів з гнійним менінгітом (табл. 3.6) спостерігалася підвищення частоти серцевих скорочень, а у 10 ((38,6 ± 10,4) %) пацієнтів даний показник був у межах вікової норми. Щодо групи порівняння, то у 13 ((60,0 ± 8,6) %) пацієнтів не спостерігалася змін у частоті серцевих скорочень, а у 7 ((30,0 ± 8,6) %) хворих відзначалася брадикардія.

Таблиця 3.6 – Узагальнені дані спостереження за хворими з гнійним менінгітом на час госпіталізації (середнє значення показників моніторингу протягом доби).

Показник	Підгрупа 2 (n=26)		Група порів- няння (n=20)		χ ²	p	(C25-C75)
	абс.	%	абс.	%			
1	2	3	4	5	6	7	8
Частота серцевих скорочень							
В межах норми	10	38,6 ± 10,4*	13	60,0 ± 8,6	3,18	0,09	0,34 (0,1-1,13)
Підвищена	16	61,5 ± 10,4*	-	-	-	-	-
Знижена	-	-	7	30,0 ± 8,6	-	-	-
Артеріальний тиск							
В межах норми	8	30,7 ± 11,8	13	60,0 ± 8,6	5,34	0,04	0,24 (0,07-0,83)
Підвищена		-					

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Знижена	18	61,5 ± 11,8 *	7	30,0 ± 8,6	5,34	0,04	4,18 (1,21-14,44)
Частота дихання							
В межах норми	8	30,7 ± 11,8	15	75,0 ± 9,7	8,85	0,01	0,15 (0,04-0,55)
Підвищена	18	61,5 ± 11,8 *	5	25,0 ± 9,7	8,85	0,01	6,75 (1,82-25,04)
Знижена	-	-	-	-	-	-	-
Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупою 1 з групою порівняння.							

У пацієнтів з гнійним менінгітом частіше спостерігалися підвищена частота серцевих скорочень, знижений артеріальний тиск та частота дихання.

У 26 ((55,3 ± 7,2) %) з 47 пацієнтів з серозним менінгітом спостерігалось зниження артеріального тиску (табл. 3.7), у 20 ((42,6 ± 7,1) %) артеріальний тиск був у межах вікової норми, а в 1 випадку ((2,1 ± 1,2) %) відзначалась гіпертензія, тоді як у пацієнтів з гнійним менінгітом частіше реєструвалась гіпотензія, яка виявлена у 18 ((61,5 ± 11,8) %) з 26 хворих, у 8 ((30,7 ± 11,8) %) пацієнтів змін артеріального тиску не виявлено. У 13 ((60,0 ± 8,6) %) пацієнтів з групи порівняння відхилень від вікової норми показників артеріального тиску не виявлено, а у 7 ((30,0 ± 8,6) %) пацієнтів спостерігалась гіпотензія.

Аналізуючи частоту дихання, виявлено, що лише у 18 ((61,5 ± 11,8) %) хворих ($p < 0,05$) з гнійним менінгітом частіше спостерігалось тахіпное, у 8 ((30,7 ± 11,8) %) хворих частота дихання знаходилась в межах вікової норми. Щодо пацієнтів з серозним менінгітом, то отримані дані практично не відрізнялись від таких у групі порівняння: у 35 ((74,4 ± 6,4) %) пацієнтів з серозним менінгітом і у 15 ((75,0 ± 9,7) %) пацієнтів з групи порівняння

частота дихання знаходилась у межах вікової норми та у 12 ((27,6 ± 6,4) %) пацієнтів з серозним менінгітом і у 5 ((25,0 ± 9,7) %) хворих з групи порівняння спостерігалось підвищення частоти дихання.

Таблиця 3.7 – Узагальнені дані добового спостереження за хворими з серозним менінгітом на час госпіталізації

Показник	Підгрупа 1 (n=47)		Група порівняння (n=20)		χ^2	p	OR,95%CI
	абс.	%	абс.	%			
Частота серцевих скорочень							
В межах норми	44	93,6 ± 3,6	13	60,0 ± 8,6	9,05	0,01	7,9 (1,78-34,95)
Підвищена	2	4,3 ± 1,9		-			
Знижена	1	2,1 ± 1,2 *	7	30,0 ± 8,6	31,48	0,00	0,01 (0-0,1)
Артеріальний тиск							
В межах норми	20	42,6 ± 7,1	13	60,0 ± 8,6	2,83	0,114	0,4 (0,13-1,18)
Підвищена	1	2,1 ± 1,2					
Знижена	26	55,3 ± 7,2	7	30,0 ± 8,6	0,73	0,49	0,53 (0,12-2,31)
Частота дихання							
В межах норми	35	74,4 ± 6,4	15	75,0 ± 9,7	0	1,0	0,97 (0,29-3,25)
Підвищена	12	27,6 ± 6,4	5	25,0 ± 9,7	0	1,0	1,03 (0,31-3,44)
Знижена	-	-	-	-	-	-	-
Примітка. * – p<0,05 при порівнянні: підгрупою 1 з групою порівняння.							

Отже, за результатами клінічного огляду виявлено, що у пацієнтів з гнійним менінгітом частіше спостерігалися підвищена частота серцевих скорочень, знижений артеріальний тиск та частота дихання, тоді як у пацієнтів з серозними менінгітами та у пацієнтів з групи порівняння дані показники знаходились у межах норми.

Під час дослідження менінгеальних симптомів виявлено, що у пацієнтів з серозними менінгітами частіше спостерігалася ригідність м'язів потилиці, світлобоязнь та позитивний симптом Керніга, тоді як у пацієнтів з гнійними менінгітами частішими були випадки судом, гіперестезії та позитивного симптому Брудзінського (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Характеристика менінгеальних симптомів у дітей які перебували під спостереженням

Симптом	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ригідність м'язів потилиці	42	87,5 ± 4,7* [⊗]	16	61,5 ± 9,5	13	65,0 ± 10,7
Симптом Брудзінського	32	66,7 ± 6,8	20	76,9 ± 8,2	12	60,0 ± 10,9
Симптом Кернінга	34	70,8 ± 6,5	14	53,8 ± 9,7	11	55,0 ± 11,1
Гіперестезія	3	6,3 ± 0,8	6	23,8 ± 8,2*	-	-
Судоми	1	2,1 ± 1,1	4	15,3 ± 7,1	2	10,6 ± 0,7
Світлобоязнь	20	41,7 ± 7,2 * [⊗]	2	7,7 ± 5,2	2	10,6 ± 0,7

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; [⊗]- p<0,05 при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

Ригідність м'язів потилиці відмічалася у 42 ((87,5 ± 4,7) %) пацієнтів із серозним менінгітом, тоді як у групі пацієнтів з гнійним менінгітом даний показник становив 8 ((61,5 ± 10,5) %) випадків і був дещо меншим від такого у групі порівняння – 13 ((65,0 ± 10,7) %) випадків.

У пацієнтів з серозними менінгітами частіше спостерігалася ригідність м'язів потилиці, світлобоязнь та позитивний симптом Керніга, тоді як у пацієнтів з гнійними менінгітами частішими були випадки судом, гіперестезії та позитивного симптому Брудзінського.

Схожі результати виявлено також і при дослідженні симптому Керніга, який був позитивним у 34 ((70,8 ± 6,5) %) пацієнтів із серозним менінгітом, та у 7 ((53,7 ± 13,8) %) і 11 ((55,0 ± 11,1) %) пацієнтів з гнійним менінгітом та групи порівняння відповідно. Щодо світлобоязні, то вона практично не реєструвалася у пацієнтів з гнійним менінгітом (даний симптом був позитивним лише у 1-го ((7,7 ± 5,3) %) пацієнта з 26 та у 2-х ((10,6 ± 0,7) %) із 20 у групі порівняння, тоді як у групі пацієнтів з серозним менінгітом даний показник становив 20 ((41,7 ± 7,1) %) випадків із 47 і реєструвався достовірно частіше ($p < 0,05$). Позитивний симптом Брудзінського достовірно частіше реєструвався у групі пацієнтів з гнійним менінгітом ніж у групі пацієнтів з серозним менінгітом, цей показник становив 20 ((76,9 ± 8,2) %) випадків та 32 ((66,7 ± 6,8) %) випадки відповідно. У пацієнтів групи порівняння цей симптом відмічали у 12 ((60,0 ± 10,9) %) випадках. Для дітей з гнійним менінгітом більш характерним був судомний синдром, який реєструвався у 4 ((15,3 ± 7,08) %) пацієнтів даної групи і практично не був характерним для групи пацієнтів з серозним менінгітом, де судоми відмічалися у 1 ((2,1 ± 1,1) %) із 47 пацієнтів. Щодо групи порівняння, то судоми відмічалися у 2 ((10,6 ± 0,7) %) пацієнтів. Відповідно до наших спостережень, гіперестезія частіше реєструвалася у пацієнтів з гнійним менінгітом і була виявлена у 6 ((23,08 ± 8,26) %) випадках, тоді як серед пацієнтів з серозним менінгітом даний показник становив 3 випадки –

(6,3 ± 0,8) % (p<0,05). У пацієнтів групи порівняння в ході наших досліджень тактильної гіперестезії виявлено не було.

Таким чином, під час дослідження менінгеальних симптомів виявлено, що у пацієнтів з серозними менінгітами частіше спостерігалася ригідність м'язів потилиці, світлобоязнь та позитивний симптом Керніга, тоді як у пацієнтів з гнійними менінгітами частішими були випадки судом, гіперестезії та позитивного симптому Брудзінського.

Аналіз тривалості симптомів захворювання (табл. 3.9) , показав, що у групі пацієнтів з гнійними менінгітами вони тривали довше, а їх тривалість статистично достовірно (p<0,05) перевищувала аналогічний показник у групі пацієнтів з серозними менінгітами.

Таблиця 3.9 – Тривалість симптомів захворювання (у днях) у дітей, які перебували під спостереженням

Показник	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)		М	95 % СІ
	М	95 % СІ	М	95 % СІ		
Ригідність м'язів потилиці	2,9 * [⊗]	2,5-3,3	5,3 *	3,9-6,7	2,0	1,2-2,9
С-м Брудзінського	1,8 [⊗]	1,3-2,4	4,4 *	2,4-6,4	1,8	0,7-2,6
С-м Кернінга	1,8 [⊗]	1,4-2,3	3,6 *	2,4-4,9	1,9	1,1-2,7
Біль голови	3,6 [⊗]	3,1-4,4	5,4 *	3,6-7,2	3,3	2,4-3,8
Блювання	1,2 * [⊗]	1,2-1,7	2,3 *	1,6-2,9	1,8	0,8-1,4
Гіпертермії	2,5 [⊗]	2,0-2,9	6,1 *	2,7-9,5	2,2	1,8-2,7

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні: підгрупа хворих з групою порівняння; [⊗]- p<0,05 при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2.

Отримані дані щодо тривалості симптомів захворювання у пацієнтів з серозним менінгітом і пацієнтів з групи порівняння практично не відрізнялися між собою.

У групі пацієнтів з гнійними менінгітами симптоми захворювання тривали довше, а їх тривалість статистично достовірно перевищувала аналогічний показник у групі пацієнтів з серозними менінгітами.

Встановлено, що ригідність м'язів потилиці реєструвалася у пацієнтів з гнійним менінгітом в середньому упродовж 5,3 (3,9-6,7) днів, тоді як у пацієнтів з серозним менінгітом даний показник становив 2,9 (2,5-3,3) днів, а у групі порівняння – 2,0 (1,2-2,9, $p < 0,05$) днів.

Симптом Брудзинського був позитивним упродовж 4,4 (2,4-6,4) днів, ($p < 0,05$) днів у пацієнтів з гнійним менінгітом та 1,8 (1,3-2,3) днів у пацієнтів з серозним менінгітом. У пацієнтів групи порівняння даний показник становив 1,8 (0,7-2,6) днів.

Схожі результати отримано також і при дослідженні симптому Керніга, який визначався упродовж 3,6 (2,4-4,9) днів, ($p < 0,05$) серед пацієнтів з гнійним менінгітом, 1,8 (1,4-2,3) днів у дітей з серозним менінгітом та 1,9 (1,1-2,7) днів у пацієнтів групи порівняння.

Блювання спостерігалось протягом 2,3 (1,6-2,9) днів, ($p < 0,05$) у дітей з гнійним менінгітом, 1,2 (1,2-1,7) днів у пацієнтів з серозним менінгітом та 1,8 (0,8-1,47) днів у хворих групи порівняння.

Аналіз тривалості симптомів захворювання, показав, що у групі пацієнтів з гнійними менінгітами вони тривали довше, а їх тривалість статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічний показник у групі пацієнтів з серозними менінгітами. Отримані дані щодо тривалості симптомів захворювання у пацієнтів з серозним менінгітом і пацієнтів з групи порівняння практично не відрізнялися між собою.

3.2 Аналіз змін гемограми та ліквору

Протягом першої доби від часу госпіталізації (табл. 3.10) у хворих з гнійним менінгітом рівень гемоглобіну був нижчим, ніж у пацієнтів із серозним менінгітом, зміни загальної кількості лейкоцитів перевищували допустимі межі та достовірно перевищували аналогічні рівні порівняно з пацієнтами з серозним менінгітом.

Таблиця 3.10 – Зміни в гемограмі у хворих протягом першої доби від моменту госпіталізації

Показник	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)			
	М	95% СІ	М	95% СІ	М	95% СІ
Гемоглобін (г/л)	131,6 [⊗]	119,0-143,0	112,9 *	64,0-177,0	130,3	118,0-146,5
Лейкоцити (×10 ⁹ /л)	11,2 ^{⊗*}	7,4-16,5	17,2 *	5,9-30,6	9,0	4,6-13,1
Еозинофіли (%)	0,1 [⊗]	0,0-1,0	0,0 *	0,0-0,0	0,2	0,0-1,0
Паличкоядерні (%)	7,1 [⊗]	0,0-18,0	9,5 *	0,0-42,0	6,5	0,0-22,0
Сегментоядерні (%)	67,2 [⊗]	48,0-83,7	75,1 *	44,0-94,2	65,3	48,5-87,3
Лімфоцити (%)	17,4 [⊗]	8,6-30,0	12,9 *	1,2-33,9	21,7	8,5-39,5
Моноцити (%)	6,1	1,6-12,0	4,4 *	0,0-10,0	6,9	1,9-12,8
ШОЕ (мм/год)	14,7 ^{⊗*}	4,0-26,0	26,5 *	2,0-58,0	10,5	4,5-21,5

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; ⊗ – p<0,05 при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2.

У пацієнтів з гнійним менінгітом відмічалася виражена лімфопенія. Швидкість осідання еритроцитів також була найвищою у пацієнтів з гнійним менінгітом та достовірно перевищувало даний показник у пацієнтів з серозним менінгітом пацієнтів.

При аналізі показників загального аналізу крові дітей протягом першої доби від часу госпіталізації (див. табл. 3.10) встановлено, що у хворих з гнійним менінгітом рівень гемоглобіну був нижчим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із серозним менінгітом (у останніх не виявлено достовірних змін порівнянно з групою порівняння). Дані показники в середньому становили 112,9 (64,0-177,0) г/л у пацієнтів з гнійним менінгітом та 131,6 (119,0-143,0) г/л і 130,3 (118,0-146,5) г/л у дітей з серозним менінгітом та групи порівняння відповідно. Зміни загальної кількості лейкоцитів, які реєстрували впродовж першої доби від моменту захворювання, перевищували допустимі межі у пацієнтів з гнійним менінгітом $17,25 (5,9-30,6) \times 10^9/\text{л}$ та достовірно перевищували ($p < 0,05$) аналогічні рівні порівняно з пацієнтами з серозним менінгітом $11,29 (7,4-16,5) \times 10^9/\text{л}$ та пацієнтів групи порівняння $9,03 (4,6-13,1) \times 10^9/\text{л}$.

Рівень сегментоядерних нейтрофілів також був найвищим ($p < 0,05$) у пацієнтів з гнійним менінгітом 75,1 (44,0-94,2) %, та достовірно перевищував середні значення у пацієнтів із серозним менінгітом 67,2 (48,0-83,7) % та показники у групі порівняння 65,3 (48,5-87,3) %, водночас відмічається достовірна відмінність між середніми значеннями сегментоядерних нейтрофілів у пацієнтів з гнійним менінгітом та віковою нормою. Також спостерігалось зростання відносної кількості паличкоядерних форм у пацієнтів з гнійним менінгітом до 9,5 (0,0-42,0) %, у водночас у пацієнтів із серозним менінгітом та пацієнтів групи порівняння середній відсоток паличкоядерних нейтрофілів становив 7,1 (0,0-18,0) % та 6,5 (0,0-22,0) % відповідно.

Щодо відносної кількості еозинофілів у мазку крові, то статистично достовірної різниці кількості даних формених елементів у всіх групах пацієнтів нами не було виявлено. Так, середній рівень еозинофілів становив

0,1 (0,0-1,0) % у пацієнтів із серозним менінгітом, 0,0 (0,0-0,0) % у пацієнтів з гнійним менінгітом та 0,2 (0,0-1,0) % у пацієнтів групи порівняння.

У пацієнтів з гнійним менінгітом відмічалася виражена лімфопенія (в середньому відносна кількість лімфоцитів була 12,9 (1,2-33,9) %, ($p < 0,05$), аніж у пацієнтів з серозним менінгітом 17,4 (8,6-30,0) %. Щодо рівня моноцитів, то він достовірно не відрізнявся у групах та становив 6,1 (1,6-12,0) % у пацієнтів з серозним менінгітом, 4,4 (0,0-10,0) % у пацієнтів з гнійним менінгітом та 6,9 (1,9-12,8) % у пацієнтів групи порівняння. Швидкість осідання еритроцитів, була найвищою у пацієнтів з гнійним менінгітом та в середньому становила 26,5 (2,0-58,0) мм/год, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало даний показник у пацієнтів з серозним менінгітом 14,7 (4,0-26,0) мм/год та у пацієнтів групи порівняння 10,5 (4,5-21,0) мм/год.

При оцінці змін у гемограмі пацієнтів в динаміці лікування (на початку 2 тижня перебування у стаціонарі) (табл. 3.11), які отримали необхідну медичну допомогу, встановлено, що рівень гемоглобіну був достовірно нижчим у пацієнтів з гнійним менінгітом, ніж у пацієнтів з серозним менінгітом і в середньому становив 110,5 (75,0-156,0) г/л та 135,5 (122,0-146,0) г/л відповідно.

При порівнянні змін у гемограмі пацієнтів з гнійним менінгітом при поступленні та у динаміці встановлено, що загальна кількість лейкоцитів, рівні паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів були достовірно вищі у дітей на час госпіталізації, а у динаміці захворювання наростала відносна кількість лімфоцитів. У пацієнтів з серозним менінгітом у повторних гемограмах спостерігалось зниження загальної кількості лейкоцитів, тоді як у первинній гемограмі достовірно переважало паличко-сегментоядерне зрушення лейкоцитарної формули вліво.

Таблиця 3.11 – Зміни в гемограмі на початку другого тижня добу перебування на стаціонарному лікуванні

Показник	Серозний менінгіт (n=47)		Гнійний менінгіт (n=26)	
	М	95% СІ	М	95% СІ
Гемоглобін (г/л)	135,5	122,0-46,0	110,5	75,0-156,0
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	7,9	5,5-12,2	12,8	6,0-26,0
Еозинофіли (%)	1,5	0,0-5,0	1,0	0,0-3,0
Паличкоядерні (%)	5,0	2,0-9,0	6,5	0,0-18,0
Сегментоядерні (%)	50,8	31,0-64,0	53,3	24,0-87,0
Лімфоцити (%)	35,1	20,0-51,0	31,0	10,7-68,0
Моноцити (%)	6,1	3,0-10,0	14,6	2,2-75,0
ШОЕ (мм/год)	8,7	4,0-18,0	23,9	13,0-45,0

Абсолютна кількість лейкоцитів у гемограмі у пацієнтів з гнійним менінгітом надалі залишалась підвищеною і була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з серозним менінгітом, та в середньому становила 12,8 (6,0-26,0) $\times 10^9/\text{л}$, пацієнти з серозним менінгітом – 7,9 (5,5-12,2) $\times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$). При аналізі лейкоцитарної формули, достовірної різниці у кількості паличкоядерних нейтрофілів серед досліджуваних груп не знайдено, відносна кількість цих клітин середньому складала 5,0 (2,0-9,0) % у групі з серозним менінгітом та 6,5 (0,0-18,0) % у групі з гнійним менінгітом, проте нами спостерігались відмінності щодо відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів, їх рівень був вищим у пацієнтів з гнійним менінгітом 53,3 (24,0-87,0) % ніж у пацієнтів з серозним менінгітом 50,8 (31,0-64,0) %.

Рівень лімфоцитів у пацієнтів з гнійним менінгітом на початку другого тижня перебування у стаціонарі був достовірно нижчим при порівнянні з групою пацієнтів з серозним менінгітом, дані показники становили 31,0 (10,7-68,0) % та 35,1 (20,0-51,0) %, ($p < 0,05$). У пацієнтів з гнійним менінгітом

спостерігався статистично достовірно вищий рівень моноцитів 14,6 (2,2-75,0) %, ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів з серозним менінгітом 6,1 (3,0-10,0) %. Середнє значення швидкості осідання еритроцитів втричі у пацієнтів з гнійним менінгітом втричі перевищувало аналогічний показник у пацієнтів з серозним менінгітом та становила 23,9 (13,0-45,0) мм/год та 8,7 (4,0-18,0) мм/год, ($p < 0,05$) відповідно.

У всіх пацієнтів з менінгітами під час госпіталізації проводили дослідження спинномозкової рідини, у якій виявлялися, залежно від етіології захворювання, плеоцитоз, зміни рівня білка та концентрації глюкози. Результати дослідження спинномозкової рідини у пацієнтів із серозним менінгітом наведено у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 – Результати дослідження спинномозкової рідини у пацієнтів з серозними менінгітами

Показник	На час госпіталізації (n=47)		В динаміці захворювання (n=18)		Група порівняння (n=20)	
	М	95 % СІ	М	95 % СІ	М	95 % СІ
Білок (г/л)	0,37 *	0,33-0,5	0,4 *	0,26-0,5	0,29	0,17-0,33
Цукор (ммоль/л)	3,73	2,80-5,0	3,27	2,7-4,2	3,82	3,1-4,45
Цитоз (кл. в 1 мкл)	164,09 *	26,0-365,0	65,17 *	7,0-263,0	3,55	1,0-6,0
Кількість нейтрофілів (%)	38,89 *	1,0-88,0	5,83 *	1,0-13,0	13,6	3,0-50,0
Кількість лімфоцитів (%)	61,11 *	12,0-99,0	94,17 *	87,0-99,0	86,4	50,0-97,0

Примітка. * – достовірні відмінності між групою хворих і групою порівняння, $p < 0,05$.

Цитоз у пацієнтів з серозним менінгітом в основному мав лімфоцитарний характер (див. табл. 3.12). Так, під час перших годин перебування хворих у стаціонарі рівень лімфоцитів становив 61,1 (12,0-99,0) %, а рівень нейтрофільних лейкоцитів 38,9 (1,0-88,0) %. У динаміці рівень лімфоцитів зростав до 94,1 (87,0-99,0) %, а нейтрофільних лейкоцитів знижувався до 5,8 (1,0-13,0) %. У пацієнтів групи порівняння було проведено лише одне дослідження спинномозкової рідини і рівень лімфоцитів становив 86,4 (50,0-97,0) %, а нейтрофільних лейкоцитів 13,6 (3,0-50,0) %.

Аналізуючи гістограму рівня білка (рис. 3.1) у лікворі при госпіталізації, встановлено, що у більшості хворих з серозним менінгітом (72,3%) концентрація білка становила від 0,3 г/л до 0,4 г/л, а розподіл був нормальним з симетричною дзвоноподібною функцією щільності. У динаміці захворювання він незначно збільшувався до 0,4 г/л (0,26-0,5 г/л), цей показник був статистично достовірно вищим ніж у пацієнтів групи порівняння 0,29 г/л (0,17-0,33, $p < 0,05$).

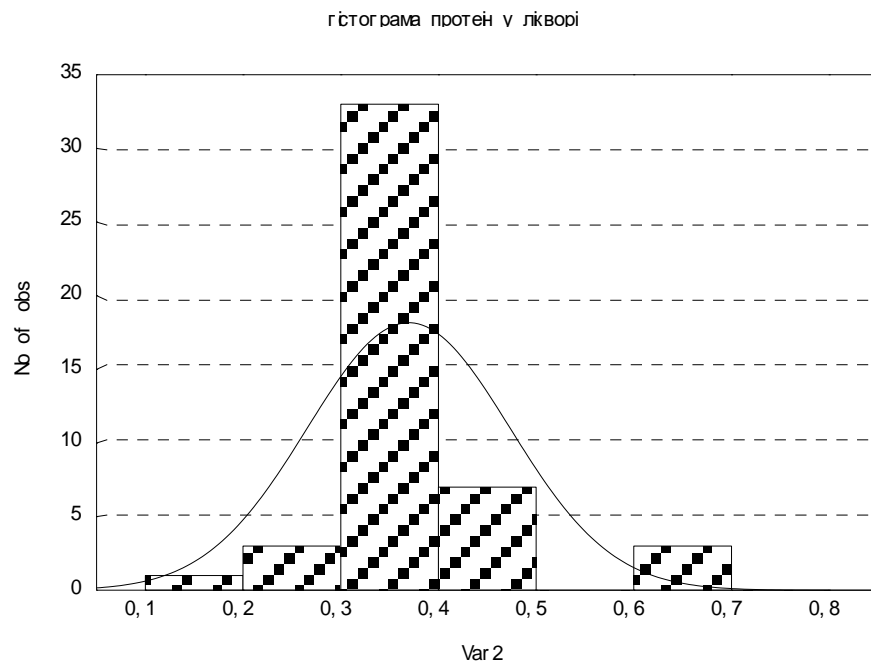


Рисунок 3.1 – Гістограма. Рівень білка в лікворі у хворих з серозними менінгітами на часгоспіталізації

У пацієнтів із серозним менінгітом на момент госпіталізації виявлено статистично достовірно вищий вміст білка у лікворі та підвищений рівень цитозу ліквору за рахунок лімфоцитів (порівняно з пацієнтами з групи порівняння). У динаміці захворювання кількість клітин у спинномозковій рідині у пацієнтів з серозним менінгітом знижувалась.

Рівень цукру під час госпіталізації становив 3,73 (2,8-5,0) ммоль/л та достовірно не відрізнявся від показників отриманих у групі порівняння, де рівень цукру становив 3,82 (3,1-4,45) ммоль/л. У динаміці захворювання даний показник дещо зменшувався до 3,27 (2,7-4,2) ммоль/л.

При дослідженні рівня цитозу (рис. 3.2) встановлено, що під час госпіталізації рівень цитозу спинномозкової рідини у пацієнтів з серозним менінгітом становив 164,09 (26,0-365,0) кл. в 1 мкл, тоді як у групі порівняння даний показник становив 3,55 (1,0-6,0) кл. в 1 мкл.

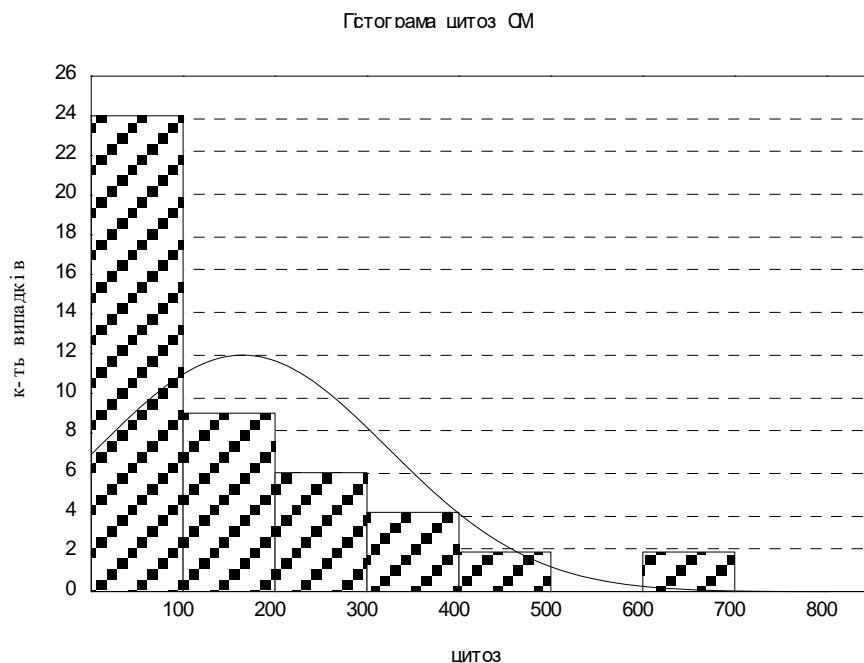


Рисунок 3.2 – Гистограма. Цитоз ліквору у хворих з серозним менінгітом на момент госпіталізації

У динаміці лікування кількість клітин у лікворі знижувалися до 65,17 (7,0-263,0) кл. в 1 мкл і лише у декількох хворих зберігався значний лімфоцитарний цитоз, що спричинено активацією місцевих імунних реакцій.

Гістограми кількості клітин у спинномозковій рідині за результатами дослідження спинномозкової рідини як при госпіталізації, так і у динаміці стаціонарного лікування (див. рис. 3.2; рис. 3.3) подібні, їх можна охарактеризувати як одномодальні, з незначною асиметрією, або як розподіл Вейбулла.

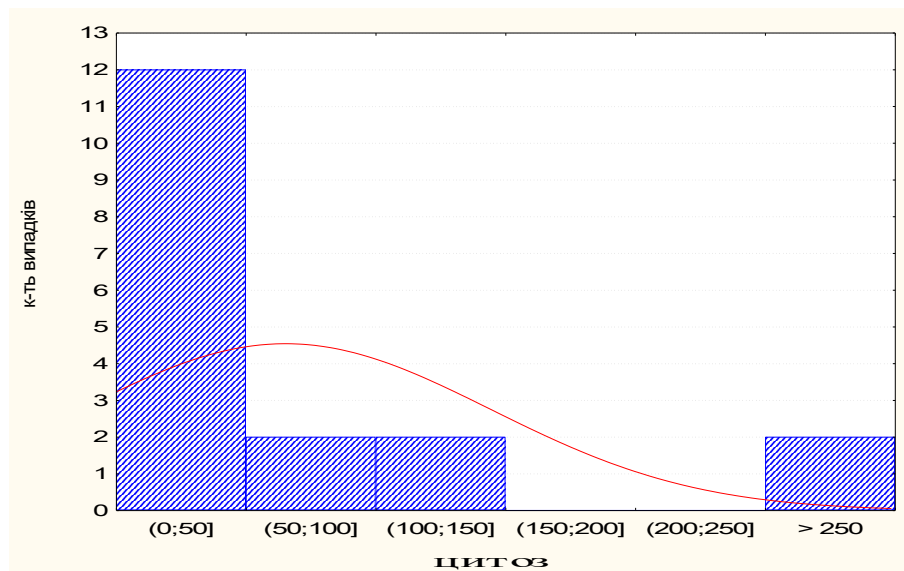


Рисунок 3.3 – Цитоз ліквору у хворих з серозним менінгітом в динаміці лікування

При поступленні цитоз ліквору у пацієнтів з серозним менінгітом носив лімфоцитарний характер (рис. 3.4).

У пацієнтів із гнійним менінгітом на момент госпіталізації виявлено статистично достовірно вищий вміст білка у лікворі, знижений рівень цукру та значно підвищений рівень цитозу ліквору за рахунок нейтрофільних лейкоцитів (порівняно з пацієнтами з групи порівняння та пацієнтами з серозним менінгітом). У динаміці захворювання кількість клітин у спинномозковій рідині у пацієнтів з гнійним менінгітом знижувалась.

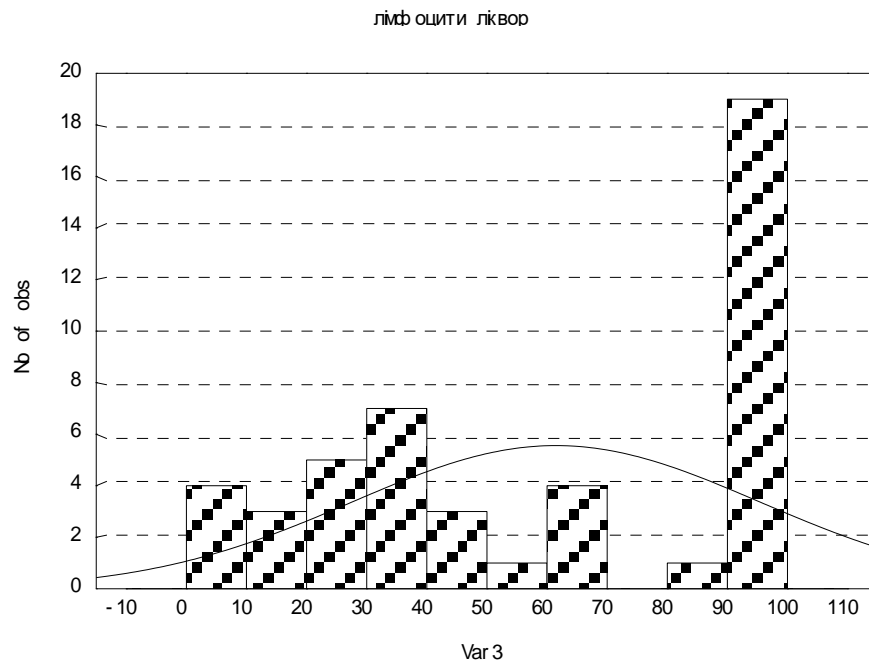


Рисунок 3.4 – Відносна кількість лімфоцитів у лікворі у хворих з серозними менінгітами

Цитоз ліквору у пацієнтів з гнійним менінгітом на час госпіталізації значно перевищував показники групи порівняння і становив 6828,92 (714-20000) кл. в 1 мкл. У динаміці захворювання, передусім через своєчасну і коректно проведену терапію антибіотиками кількість клітин у спинномозковій рідині у пацієнтів з гнійним менінгітом знижувалась і на початок другого тижня стаціонарного лікування становила 138,67 (25-304) кл. в 1 мкл. На момент госпіталізації співвідношення нейтрофільних лейкоцитів до лімфоцитів у даній групі пацієнтів становило 89,08 (73-98) %, в динаміці достовірно зменшилося до 12,38 (2-27) %.

Концентрація білка у спинномозковій рідині пацієнтів з гнійним менінгітом на час госпіталізації значно перевищувала дані дітей з серозним менінгітом і становила 3,15 (0,5-6,6) г/л, тоді як у групі порівняння рівень білка становив 0,29 (0,17-0,33) г/л, ($p < 0,05$). У динаміці лікування гнійних менінгітів рівень білка швидко знижувався до 0,52 (0,33-0,99) г/л, однак на

початок другого тижня лікування все ще достовірно перевищував аналогічний показник групи порівняння (табл. 3.13).

Рівень цукру спинномозкової рідини у пацієнтів з гнійним менінгітом був статистично достовірно нижчим від показника у пацієнтів групи порівняння і становив 2,62 (0,7-4,0) ммоль/л, ($p < 0,05$) проти 3,82 (3,1-4,45) ммоль/л. У динаміці захворювання рівень цукру достовірно зростав до 3,13 (0,7-6,0) ммоль/л.

Таблиця 3.13 – Результати дослідження спинномозкової рідини у пацієнтів з гнійним менінгітом

Показник	Бактерійний менінгіт на момент госпіталізації (n=26)		Бактерійний менінгіт в динаміці захворювання (n=26)		Група порівняння (n=20)	
	М	95% СІ	М	95 % СІ	М	95 % СІ
Білок (г/л)	3,15 *	0,5-6,6	0,52 *	0,33-0,99	0,29	0,17-0,33
Цукор (ммоль/л)	2,62 *	0,7-4,0	3,13	0,7-6,0	3,82	3,1-4,45
Цитоз (кл. в 1 мкл)	6828,92 *	714,0-20000,0	138,67 *	25,0-304,0	3,55	1,0-6,0
Кількість нейтрофілів (%)	89,08 *	73,0-98,0	37,92 *	1,0-80,0	13,6	3,0-50,0
Кількість лімфоцитів (%)	12,38 *	2,0-27,0	61,33 *	19,0-99,0	86,4	50,0-97,0
Примітка. *-достовірні відмінності між групою хворих і групою порівняння, $p < 0,05$.						

Резюме. У результаті проведених досліджень можна стверджувати, що у пацієнтів з серозними менінгітами частіше спостерігалася ригідність м'язів

потилиці, світлобоязнь та позитивний симптом Керніга, тоді як у пацієнтів з гнійними менінгітами частішими були випадки судом, гіперестезії та позитивного симптому Брудзинського. У підгрупі пацієнтів з гнійними менінгітами менінгеальні симптоми тривали довше, їх тривалість статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічний показник у підгрупі хворих з серозними менінгітами. У пацієнтів із гнійним менінгітом на момент госпіталізації виявлено статистично достовірно вищий вміст білка у лікворі, знижений рівень цукру та значно підвищений рівень цитозу ліквору за рахунок нейтрофільних лейкоцитів (порівняно з пацієнтами з групи порівняння та пацієнтами з серозним менінгітом). У той же час, статистично достовірної різниці рівнів білка у лікворі у дітей з серозним менінгітом і дітей групи порівняння нами виявлено не було, спостерігалось незначне підвищення рівня білка на момент госпіталізації та цитоз, який носив лімфоцитарний характер.

Результати досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковано у наукових працях автора [41, 51, 52, 90, 91, 92,].

РОЗДІЛ 4

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДЕЯКИХ БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЛІКВОРУ І КРОВІ ПРИ МЕНІНГІТАХ У ДІТЕЙ

Одним з завдань нашої роботи було покращити діагностику гострих запальних уражень оболонок мозку, використовуючи, окрім результатів загальноприйнятих клінічних досліджень, додаткові обстеження крові та спинномозкової рідини.

ЦНС відрізняється від інших органів наявністю (ГЕБ), який значно обмежує доступ лейкоцитів і компонентів плазми крові до субарахноїдального простору та паренхіми мозку [122]. Під час інфекційного процесу у ЦНС ГЕБ залучається у запальну реакцію, яка може вражати субарахноїдальний простір, паренхіму мозку. Гострий гнійний менінгіт характеризується швидким (навіть протягом однієї години) нагромадженням гранулоцитів у ЦНС; вірусним менінгітам притаманна поява у спинномозковій рідині помірної кількості одноядерних лейкоцитів.

Ступінь запальної реакції у хворих із запальними змінами у оболонках головного мозку може бути оцінено за рівнями С-реактивного протеїну, прокальцитонінового тесту, результатами кількісного визначення цитокінів, імуноглобулінів, маркерів запалення. Лабораторні методи діагностики, які традиційно використовують, зокрема визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації, швидкості осідання еритроцитів мають ряд недоліків, починаючи з низької специфічності і закінчуючи великим латентним періодом з моменту впливу інфекційного чинника до досягнення діагностично значущих концентрацій.

Серед низки досліджень нами було обрано визначення прокальцитоніну, С-реактивного протеїну, активності лактатдегідрогенази, запальних цитокінів (фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-6) та

протизапальних цитокінів (інтерлейкін-4, інтерлейкін-10) у крові та спинномозковій рідині. Ці дослідження можуть сприяти кращому, більш точному оцінюванню ступеня тяжкості і перебігу запальних процесів у субарахноїдальному просторі, однак вони вимагають часу, додаткових ресурсів і належно оснащених лабораторій.

У дітей з менінгітами значно підвищувалась активність ЛДГ у лікворі, цей показник у пацієнтів серозними менінгітами вдвічі, а в хворих з гнійними менінгітами більш ніж в 8 разів перевищував рівні ЛДГ пацієнтів групи порівняння.

Одним з важливих метаболітів, концентрація яких замінюється при ураженнях мозку є молочна кислота (лактат). Основною причиною підвищення рівня лактату у спинномозковій рідині під час менінгіту вважається інтенсивне його утворення у лікворі при метаболізмі мікроорганізмів, а також продукція лактату лейкоцитами, які проникають у спинномозкову рідину при запальних змінах мозкових оболонок [10]. Збільшення рівня лактату у спинномозковій рідині також спостерігається при патологічних станах, які супроводжуються зниженою оксигенізацією головного мозку і (або) підвищенням внутрішньочерепного тиску. Важливу роль у запобіганні ацидозу шляхом перетворення лактату у піруват, викликаного підвищенням рівня лактату, відіграє лактатдегідрогеназа.

У пацієнтів з гнійним менінгітом активність ЛДГ в спинномозковій рідині в середньому становила 149,27 [31,0 – 234,0] од/л, тобто більш ніж у чотири рази перевищувала її активність у пацієнтів із серозним менінгітом (31,57 од/л).

Активність ЛДГ у дітей групи порівняння в середньому становила 17,52 [10,55-28,00] од/л і була достовірно нижчою ($p < 0,05$), ніж у хворих з менінгітами різної етіології (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Активність ЛДГ в лікворі у пацієнтів з менінгітами

Показ- ник	Основна група				Група порівняння (n=20)		Референтні значення #	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)		Me	[C25- C75]	Me	[C25- C75]
	Me	[C25- C75]	Me	[C25- C75]				
ЛДГ (од/л)	31,57 * ⊗	14,0 – 43,0	149, 27 *	31,0 – 234,0	17, 52	10,55 - 28,00	21,3	16,55- 24,8
Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; ⊗ – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2; # – дані літератури [216, 257].								

У дітей з серозними менінгітами сильна достовірна позитивна кореляція встановлена між активністю ЛДГ і вмістом білка у спинномозковій рідині, активністю ЛДГ і вмістом клітин, а у дітей з гнійними менінгітами рівень глюкози і вміст нейтрофілів були обернено пропорційні до активності ЛДГ.

Ми розраховали коефіцієнти кореляції між активністю ЛДГ спинномозкової рідини і результатами основних показників лабораторного дослідження ліквору. У дітей з серозними менінгітами сильна достовірна позитивна кореляція встановлена між активністю ЛДГ і вмістом білка у спинномозковій рідині ($r=0,74$, $p < 0,05$), активністю ЛДГ і вмістом клітин ($r=0,68$, $p < 0,05$). Між іншими показниками – рівнем глюкози, відносною кількістю нейтрофілів, лімфоцитів та ЛДГ не було встановлено достовірних кореляційних співвідношень (табл. 4.2, рис. 4.1, рис. 4.2).

Деякі інші кореляційні коефіцієнти отримано при аналізі показників спинномозкової рідини у дітей з гнійними менінгітами. Статистично достовірну кореляцію виявлено між активністю ЛДГ і рівнем білка, цитозом ліквору, достовірну, але слабку – між ЛДГ і відносним вмістом нейтрофілів ($r=0,11$, $p < 0,05$). Водночас рівень глюкози і вміст нейтрофілів були обернено

пропорційні до активності ЛДГ, свідченням чого є статистично достовірні негативні коефіцієнти кореляції між зазначеними показниками.

Таблиця 4.2 – Кореляція між основними показниками дослідження спинномозкової рідини та активністю ЛДГ спинномозкової рідини

Показник	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)	
	r	p	r	P
Білок	0,74	0,002	0,37	0,005
Глюкоза	-0,088	0,31	-0,21	0,04
Цитоз	0,68	0,006	0,52	0,001
Нейторфіли	-0,092	0,26	0,11	0,03
Лімфоцити	0,092	0,26	-0,11	0,03

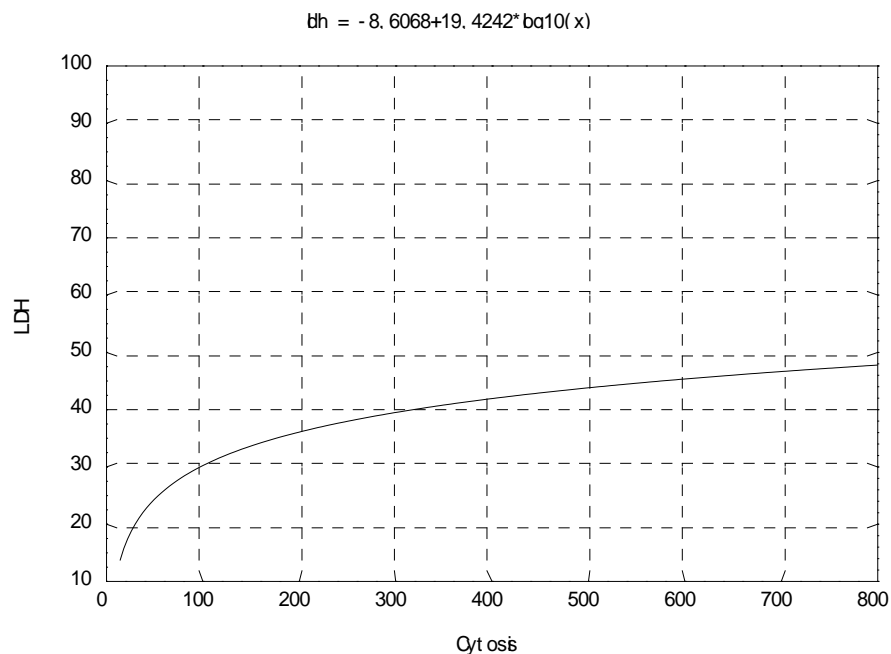


Рисунок 4.1 – Залежність між активністю ЛДГ і цитозом у спинномозковій рідині у дітей з серозними менінгітами

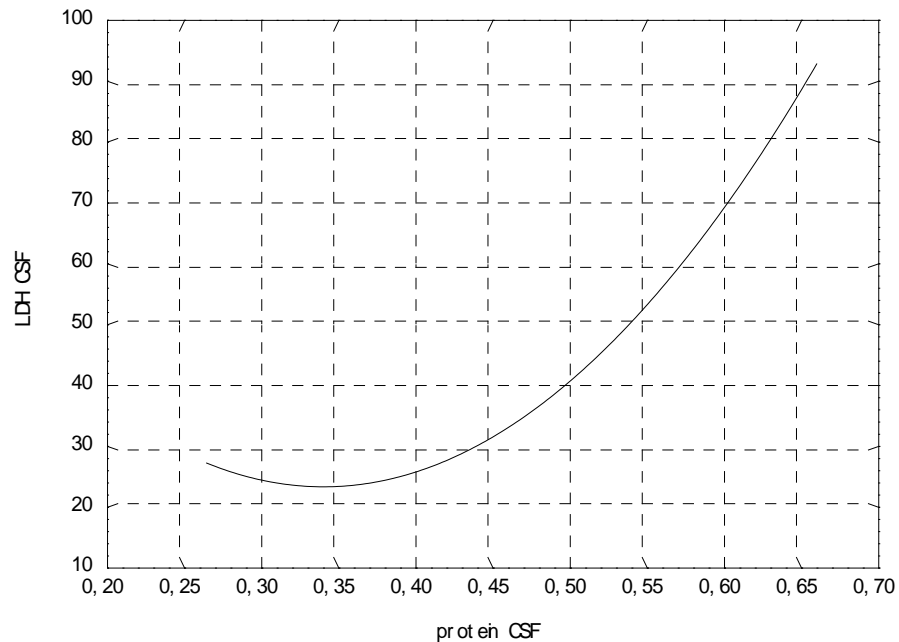


Рисунок 4.2 – Залежність між активністю ЛДГ і рівнем білка в спинномозковій рідині у дітей з серозними менінгітами

Встановлену кореляцію залежності між збільшенням активності ЛДГ та рівнем цитозу і білка спинномозкової рідини можна пояснити як зміною проникності ГЕБ, так і гіпоксією, ацидозом і, вочевидь, це слід розцінювати як компенсаторну реакцію у гострому періоді хвороби на підвищення рівня лактату спинномозкової рідини.

Активність ЛДГ у спинномозковій рідині було досліджено при різних захворюваннях центральної нервової системи [106]. Доведено діагностичну цінність визначення ЛДГ у диференційній діагностиці менінгоенцефалітів [138, 189]. Водночас в доступній літературі досить суперечливими є дані використання рівнів ЛДГ для диференційної діагностики серозних і гнійних менінгітів. Зокрема, не виявлено зв'язку між кількісним вмістом бактерій у спинномозковій рідині та рівнями ЛДГ [275].

Підвищення активності ЛДГ в спинномозковій рідині є результатом як збільшеної проникності ГЕБ з надходженням ЛДГ у ліквор з крові, так і вивільнення цього ферменту з нервових клітин, лейкоцитів внаслідок дії бактерій та їх токсинів. Однак надходження у спинномозкову рідину ЛДГ з крові заперечує низка досліджень, згідно з якими активність ЛДГ та ізоферментів ЛДГ у спинномозковій рідині є вищою, ніж у крові. Збільшення активності лактатдегідрогенази в лікворі при менінгітах і пошкодженнях головного мозку є результатом ураження тканини мозку і відображає ступінь порушення обміну речовин [275]. Таким чином, дослідження ЛДГ у спинномозковій рідині у хворих на менінгіт можна розглядати як інформативний тест для визначення важкості перебігу захворювання.

C–реактивний протеїн (СРП) – це гострофазний протеїн, рівень якого зростає при назці запальних захворювань і синдромі системної запальної відповіді інфекційного або неінфекційного генезу. СРП полегшує видалення мікроорганізмів і некротизованих тканин внаслідок активації клітинних цитотоксичних каскадів. Особливістю є те, що його синтез, який відбувається в печінці, починається лише під впливом запальних факторів, в основному цитокінів. Тому, СРП вважають одним з найчутливіших і ранніх індикаторів запалення, викликаного бактерійними інфекціями та імунологічними порушеннями [256].

Підвищений рівень СРП у сироватці крові (вище від 5 мг/л) під час госпіталізації ми виявили у 45,2 % пацієнтів з серозними менінгітами, 72,3 % хворих з гнійними менінгітами і лише у 24,6 % дітей групи порівняння. Найвищі рівні СРП ми спостерігали у пацієнтів з гнійними менінгітами, в середньому до 17,24 [1,08-48,12] мг/мл. Водночас у хворих із серозними менінгітами рівень СРП теж значно ($p < 0,05$) перевищував даний показник у дітей з групи порівняння (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Маркери запальної реакції у дітей, хворих на менінгіти які перебували під спостереженням

Показник	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)			
	Me	[C25-C75]	Me	[C25-C75]	Me	[C25-C75]
СРП (мг/л)	11,06* [⊗]	1,21-22,05	17,24*	1,08 - 48,12	7,04	0,40-20,16
ПКТ кров (нг/мл)	0,096* [⊗]	0,036 - 0,152	3,581*	0,462-7,320	0,034	0,011 - 0,061
ПКТ ліквор (нг/мл)	0,035* [⊗]	0,012-0,069	0,123*	0,013 – 0,418	0,025	0,004-0,056
Співвідн. ПКТ кров/ліквор	2,74* [⊗]	1,10-2,88	29,10*	20,67-37,25	1,45	0,18-2,43

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; [⊗] – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2.

Вважається, що на початкових етапах захворювання рівень СРП в крові відображує захисну реакцію організму, а на пізніх — відповідь макроорганізму на вплив інфекційного (бактерійного, вірусного) чинника, який ще не елімінований з організму [104].

Період напіввиведення СРП становить 12-24 (у середньому 18) годин. СРП стимулює імунні реакції, фагоцитоз, активує класичну систему комплементу. При запальному процесі синтез цього білка багаторазово збільшується, і підйом його концентрації в плазмі/сироватці крові виявляється через 6 і більше годин після початку захворювання або пошкодження тканини.

Підвищений рівень СРП у сироватці крові достовірно частіше виявлявся у пацієнтів з гнійними менінгітами порівняно із пацієнтами з серозними менінгітами. При дослідженні рівня ПКТ у плазмі крові та в спинномозковій рідині було встановлено, що у групі пацієнтів з гнійним менінгітом спостерігалось підвищення вмісту ПКТ у лікворі яке більш ніж втричі перевищувало результати визначення його при серозному менінгіті.

Інформативні дані було отримано також при дослідженні рівня ПКТ у плазмі крові та в спинномозковій рідині. Так, у групі пацієнтів з гнійним менінгітом спостерігалось підвищення вмісту ПКТ у лікворі до 0,123 [0,013-0,418] нг/мл, яке більш ніж втричі перевищувало результати визначення його при серозному менінгіті та у групі порівняння – 0,035 [0,012-0,069] нг/мл та 0,025 (0,004-0,056] нг/мл відповідно. Також, встановлено достовірні кореляційні співвідношення між концентрацією ПКТ спинномозкової рідини і цитозом спинномозкової рідини, що визначений як при першій попереково-крижовій пункції ($r=0,881$, $p<0,01$) так і повторному обстеженні ($r=0,561$, $p<0,05$).

ПКТ притаманна прозапальна дія на нейтрофіли і моноцити, він володіє хемоатрактивними властивостями для лейкоцитів, а також модулює утворення NO у клітинах ендотелію [230]. У літературі чітко визначено відмінності між кінетикою ПКТ і СРП: у відповідь на інфекцію концентрація ПКТ збільшується до максимальної через 12—24 год від початку захворювання, а СРП – значно пізніше, через 48—72 год [156].

Рівні ПКТ крові в усіх пацієнтів з гнійними менінгітами були вищими від референтних значень, в середньому цей показник становив 3,581 [0,462-7,120) нг/мл, а найвища концентрація ПКТ у хворого з цієї підгрупи становила 7,61 нг/мл (див. табл. 4.3). Статистично достовірних коефіцієнтів кореляції між рівнями ПКТ і загальною кількістю лейкоцитів крові, показниками спинномозкової рідини не виявлено.

У пацієнтів із серозними менінгітами рівні ПКТ в крові були достовірно нижчими ніж у дітей з гнійними менінгітами ($p < 0,05$) і в середньому становили 0,096 [0,036-0,152] нг/мл, однак ці значення були вірогідно вищими, ніж у групі порівняння. ПКТ крові у 47 дітей з серозними менінгітами (29,7%) перевищував референтні показники.

ПКТ можна вважати і маркером тяжкості патологічного процесу, оскільки найбільш потужним стимуляторами виходу цієї субстанції в біологічні рідини є антигени бактерій, а підвищення рівня ПКТ в крові настає відразу після пікового підвищення рівня прозапальних цитокінів.

Таким чином, в ході проведених досліджень виявлено, що підвищений рівень СРП у сироватці крові достовірно частіше виявлявся у пацієнтів з гнійними менінгітами порівняно із пацієнтами з серозними менінгітами. При дослідженні рівня ПКТ у плазмі крові та в спинномозковій рідині було встановлено, що у групі пацієнтів з гнійним менінгітом спостерігалось підвищення вмісту ПКТ у лікворі яке більш ніж втричі перевищувало результати визначення його при серозному менінгіті.

Достатньо інформативним показником загальної та місцевої запальної реакції було співвідношення між рівнями ПКТ спинномозкової рідини та ПКТ крові (рис. 4.3). У дітей групи порівняння цей коефіцієнт наближався до одиниці і становив 0,85 [0,59-1,16] од. Дещо нижчим дане співвідношення, яке спричинене вищими рівнями ПКТ у крові, спостерігалось у хворих з серозними менінгітами – 0,47 [0,39-0,58] од, ($p < 0,05$), а у пацієнтів з гнійними менінгітами співвідношення $ПКТ_{ліквор}/ПКТ_{кров}$ становило усього 0,05 [0,02-0,07] од, ($p < 0,001$).

Для оцінки стану гуморальної ланки імунітету проведено визначення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-10 і фактора некрозу пухлин у плазмі крові та спинномозковій рідині. Токсини і антигени, які продукуються під час запального процесу, активують прозапальні (ІЛ-1 β , TNF- α), а також протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокіни, завдяки чому створюються сприятливі

умови для розмноження бактерій та проникнення їх токсинів в кров [24]. Проте, в подальшому синтез ІЛ-10 знижується, а рівні прозапальних цитокінів залишаються на високих показниках.

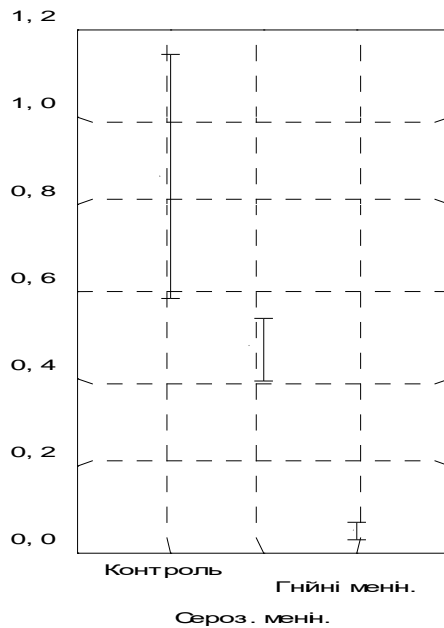


Рисунок 4.3 – Співвідношення між ПКТ ліквору / крові у пацієнтів з менінгітами та пацієнтів групи порівняння при поступленні

Встановлено, що у пацієнтів із серозним менінгітом рівень прозапального інтерлейкіну-1 β у крові становив 6,45 [1,67-12,04] пг/мл, що вдвічі перевищувало показник пацієнтів групи порівняння – 3,22 [1,92-4,29] пг/мл, ($p < 0,05$) (табл. 4.4).

У пацієнтів з гнійними менінгітами рівні TNF α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-10 у крові перевищували ці показники у пацієнтів з серозним менінгітом.

Водночас, при дослідженні рівня інтерлейкіну-1 β у крові пацієнтів з гнійним менінгітом виявлено зростання його рівня, яке у сім разів перевищило аналогічний показник дітей з групи порівняння і у тричі – пацієнтів з серозним менінгітом.

Таблиця 4.4 – Рівні прозапальних і протизапальних цитокінів у плазмі крові (в пг/мл) дітей з гострими менінгітами

Показник	Основна група				Група порівняння (n=20)		Референтні значення [#] Me [C25-C75]
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)		Me	[C25-C75]	
	Me	[C25-C75]	Me	[C25-C75]			
IL-1 β	6,45* [⊗]	1,67-12,04	21,57*	10,93-24,63	3,22	1,92-4,29	1,80 (1,03-3,32)
IL-4	2,63 [⊗]	1,03-4,32	3,46*	1,94-5,52	2,67	0,97-5,28	5,2 (4,9-6,1)
IL-10	9,43 [⊗]	4,22-15,33	58,17*	9,41-258,54	8,14	3,71-13,23	11,4 (9,5–12,8)
TNF- α	2,06 [⊗]	0,27-4,57	24,41*	0,73-12,24	2,35	0,91-3,70	0,41 (0,08-0,63)

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; [⊗] – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2; [#] – дані літератури [159, 232].

У пацієнтів з гнійними менінгітами рівні TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10 у лікворі перевищували ці показники у пацієнтів з серозним менінгітом.

У групі пацієнтів із серозним менінгітом вміст інтерлейкіну-1 β у лікворі в п'ять разів перевищував показник групи порівняння (табл. 4.5).

Так, у пацієнтів із серозним менінгітом його рівень досяг 10,97 [3,52-21,93] пг/мл, а у хворих з групи порівняння – 2,19 [0,76-4,67] пг/мл, ($p < 0,05$). У пацієнтів з гнійним менінгітом виявлено ще значніше підвищення рівня IL-1 β , яке більш ніж у 30 разів перевищувало аналогічні показники хворих із серозним менінгітом, та в 150 разів – групи порівняння.

У більшості пацієнтів основної групи рівні цитокінів спинномозкової рідини були вищі від вікових норм.

Таблиця 4.5 – Результати визначення рівня прозапальних цитокінів у спинномозковій рідині у хворих на гострі менінгіти (пг/мл)

Показник	Основна група				Група порівняння (n=20)		Референтні значення #
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)		Me	[C25-C75]	
	Me	[C25-C75]	Me	[C25-C75]			
IL-1 β	10,97* ⊗	3,52- 21,93	352,27 *	20,56- 950,46	2,19	0,76- 4,67	0,21 [0,17 – 0,63]
IL-4	3,31* ⊗	1,68-5,92	4,88*	3,03- 8,10	2,08	1,20- 3,12	4,65 [3,66 – 6,80]
IL-10	65,83* ⊗	21,36- 126,63	160,40 *	6,20- 341,51	6,50	2,74- 12,80	3,93 [3,93 – 23,36]
TNF- α	3,68* ⊗	1,31-6,91	79,14*	12,24- 252,83	1,29	0,33- 2,48	3,32 [1,13 – 3,32]

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; ⊗- p<0,05 при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2; # – дані літератури [160, 172].

Одночасно у 73- 89 % пацієнтів основної групи рівні прозапальних цитокінів спинномозкової рідини – IL-1 β , TNF- α були вищі від вікових норм, а концентрація IL-10 перевищувала показники норми в усіх хворих (табл. 4.6). Протизапальний цитокін – IL-4 був підвищений лише у 27,3% хворих.

При порівнянні концентрації IL-1 β у крові та спинномозковій рідині, встановлено, що лише у пацієнтів групи порівняння рівень IL-1 β у крові перевищував рівень IL-1 β у спинномозковій рідині у 1,5 рази, а рівні цього

цитокину в середньому становили 3,22 [1,92-4,29] пг/мл і 2,19 [0,76-4,67] пг/мл відповідно.

Таблиця 4.6 – Кількість дітей з серозним менінгітом з низьким, нормальним і підвищеним вмістом цитокінів у спинномозковій рідині

Показник	Ниже вікової норми	У межах норми	Вище вікової норми
IL-1 β	1 (2,1 %)	7 (14,9 %)	39 (82,0 %)
IL-4	-	13 (27,3 %)	34 (73,2 %)
IL-10	6 (12,77 %)	28 (59,7 %)	13 (27,7 %)
TNF- α	-	-	47 (100 %)

У пацієнтів із серозним менінгітом рівень IL-1 β у лікворі в 1,7 разу перевищував відповідний показник у плазмі крові й становив 10,97 [3,52-21,93] пг/мл та 6,45 [1,67-12,04] пг/мл відповідно. У дітей з гнійним менінгітом рівень IL-1 β у спинномозковій рідині у 22 разів перевищував значення IL-1 β у крові – 352,27 [20,56-950,46] пг/мл та 21,57 [10,93-24,63] пг/мл відповідно (рис. 4.4).

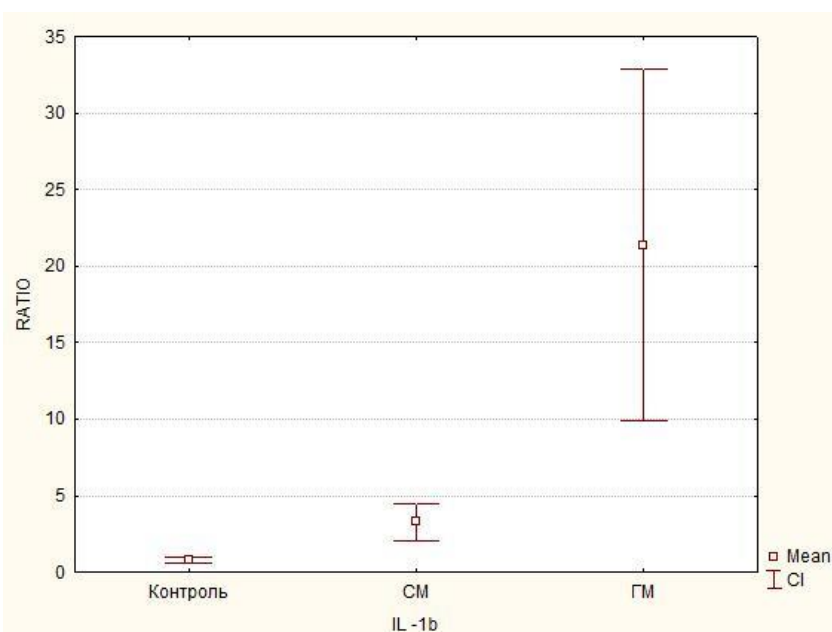


Рисунок 4.4 – Співвідношення між рівнями IL-1 β ліквору / крові

Слід зазначити, що тяжкість перебігу захворювання корелювала з рівнями інтерлейкіну-1 β в крові та спинномозковій рідині: вищі концентрації IL-1 β , вочевидь, були одним із чинників, який зумовлював тяжчий стан цих пацієнтів, оскільки з'ясовано, що результатом біологічної дії підвищених рівнів IL-1 β є сонливість, втрата апетиту, водночас цей цитокін сприяє посиленню синтезу гострофазових білків, стимуляції молекул адгезії, вазодилатації і є необхідним для продукції γ -інтерферону [24].

Було встановлено, що рівні TNF- α у плазмі крові пацієнтів з серозним менінгітом і групи порівняння статистично достовірно не відрізнялися між собою і в середньому склали 2,06 [0,27-4,57] пг/мл та 2,35 [0,91-3,70] пг/мл відповідно. У той же час, у хворих з гнійним менінгітом рівень TNF- α у плазмі крові становив 24,41 [0,73-12,24] пг/мл, тобто перевищував цей показник в інших 2-х групах пацієнтів ($p < 0,05$).

У спинномозковій рідині дітей з серозним менінгітом вміст TNF- α у середньому складав 3,68 [1,31-6,91] пг/мл і втричі перевищував рівень TNF- α у пацієнтів з групи порівняння. Рівень TNF у групі хворих з гнійним менінгітом у 21,5 разів перевищував відповідне середнє значення у пацієнтів з серозним менінгітом, та у 61,5 разів у пацієнтів з групи порівняння і становив 79,14 [12,24-252,83] пг/мл, ($p < 0,001$).

При порівнянні рівня TNF- α у крові та спинномозковій рідині пацієнтів (рис. 4.5) встановлено, що лише у групі порівняння рівень TNF у крові перевищував рівень TNF- α у спинномозковій рідині в 1,8 разів при середньому вмісті цього цитокіну 2,36 [0,91-3,70] пг/мл і 1,29 [0,33-2,48] пг/мл відповідно. У пацієнтів із серозним менінгітом рівень TNF- α в спинномозковій рідині у 1,8 разів перевищував відповідний показник у плазмі крові і становив 3,68 [1,31-6,91] пг/мл та 2,06 [0,27-4,54] пг/мл відповідно.

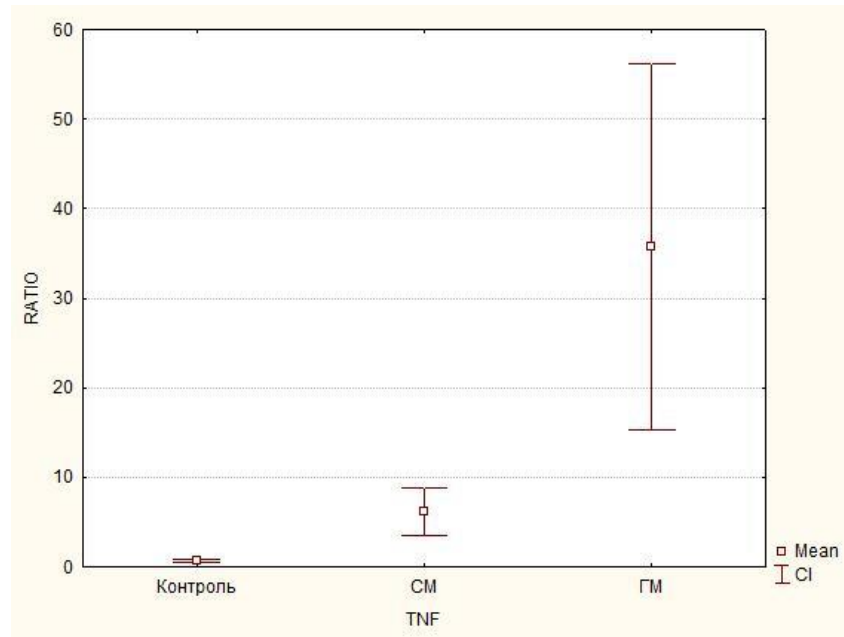


Рисунок 4.5 – Співвідношення між рівнями TNF- α СМР / крові

При співставленні рівня цитозу з концентрацією TNF- α у пацієнтів із серозним менінгітом було виявлено обернено-пропорційну залежність, тоді як у групі хворих з гнійним менінгітом дана залежність носила прямопропорційний характер (рис. 4.6, рис. 4.7).

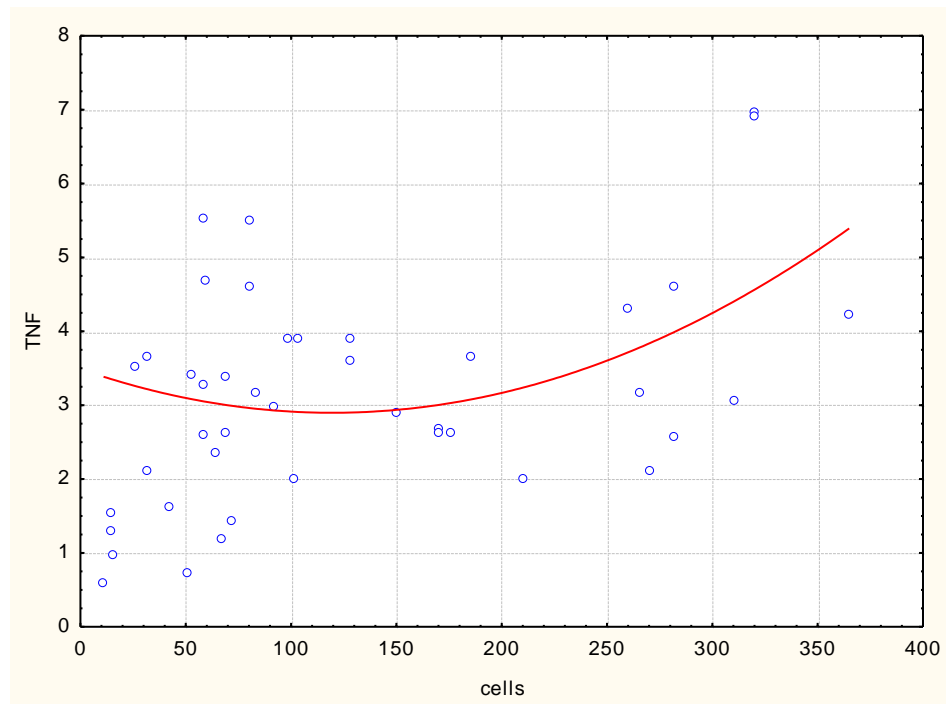


Рисунок 4.6 – Залежність між рівнем цитозу і концентрацією TNF- α у хворих із серозним менінгітом

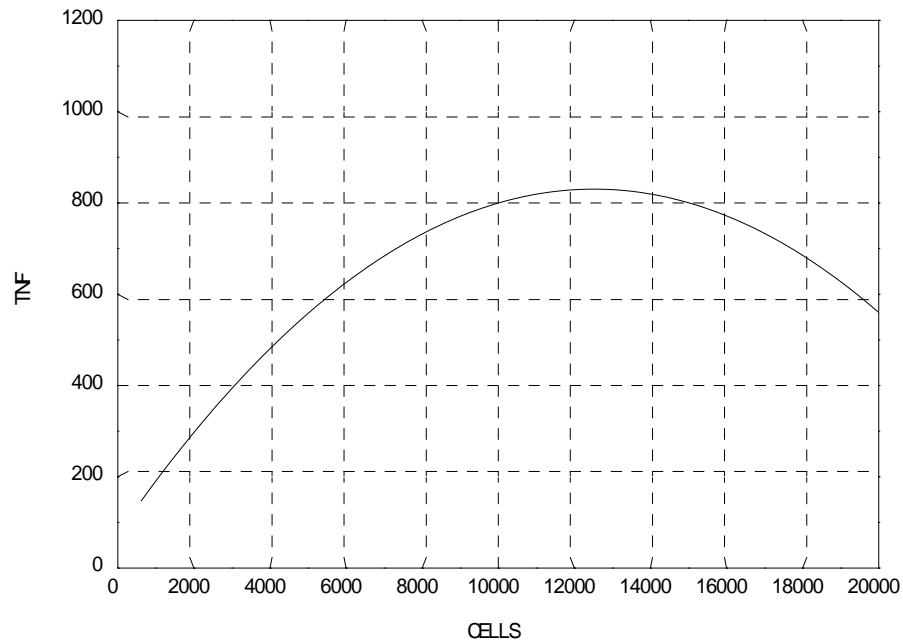


Рисунок 4.7 – Залежність між рівнем цитозу і концентрацією TNF- α у хворих із гнійним менінгітом

Крім визначення рівня прозапальних цитокінів у дітей, які перебували під спостереженням, було виявлено особливості синтезу цитокінів, які володіють здебільшого протизапальними властивостями – IL-4, IL-10. Ці цитокіни мають вплив на еозинофіли, В-лімфоцити і, шляхом переключення синтезу IgM на IgG, IgA та IgE, опосередковано індукують розвиток реакції по Th2 типу [24].

Під час дослідження основних протизапальних цитокінів встановлено, що рівні IL-4 у плазмі крові пацієнтів з серозним менінгітом і групи порівняння статистично достовірно не відрізнялись між собою і становили 2,63 [1,03-4,32] пг/мл та 2,67 [0,97-5,28] пг/мл відповідно (табл. 4.4). У той же час, значення рівня IL-4 у плазмі крові пацієнтів з гнійним менінгітом в 1,3 разу перевищувало такі у пацієнтів із серозним менінгітом та групи порівняння і становило 3,46 [1,94-5,52] пг/мл, $p < 0,05$.

Результати визначення вмісту ІЛ-4 у спинномозковій рідині показали, що серед пацієнтів із серозним менінгітом даний показник в 1,6 разу перевищував дані групи порівняння і становив відповідно 3,31 [1,68-5,92] пг/мл та 2,08 [1,20-2,12 пг/мл, ($p < 0,05$). У пацієнтів з гнійним менінгітом рівень ІЛ-4, у 1,5 перевищував аналогічний показник хворих із серозним менінгітом та у 2,3 разу у осіб групи порівняння і становив 4,88 [3,03-8,10] пг/мл (див. табл. 4.5).

Також було досліджено співвідношення рівня ІЛ-4 у крові та спинномозковій рідині (рис. 4.8). Виявлено, що лише у пацієнтів групи порівняння рівень ІЛ-4 у крові перевищував рівень ІЛ-4 у спинномозковій рідині і становив в середньому 2,67 і 2,08 пг/мл відповідно. У дітей із серозним менінгітом рівень ІЛ-4 у спинномозковій рідині в 1,3 разу перевищував відповідний показник у плазмі крові і становив 3,31 та 2,63 пг/мл. Схоже співвідношення спостерігалось також у групі з гнійним менінгітом, де рівень ІЛ-4 у спинномозковій рідині в 1,4 разу перевищував вміст ІЛ-4 у плазмі крові і становив 4,88 пг/мл проти 3,46 пг/мл.

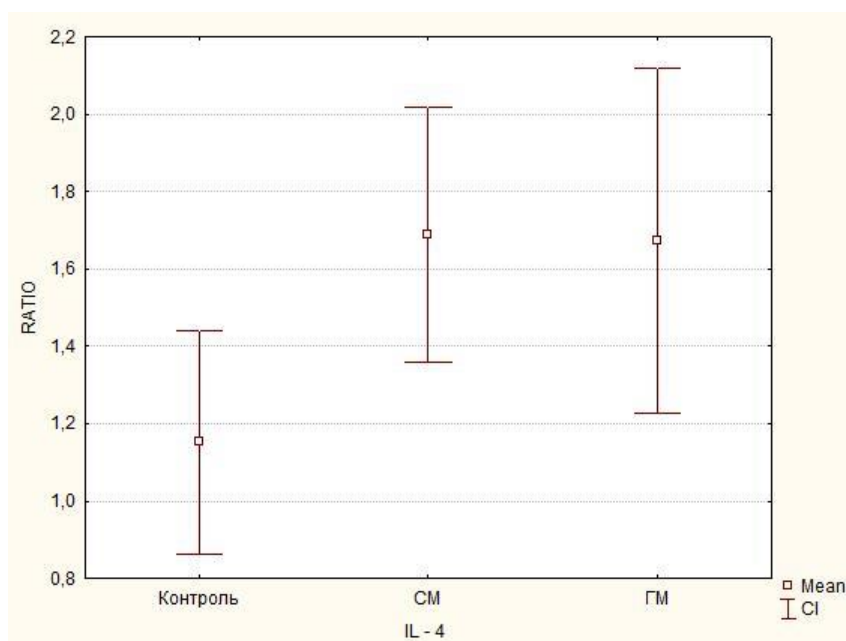


Рисунок 4.8 – Співвідношення між ІЛ 4 ліквору / крові

IL-10 відноситься до протизапальних інтерлейкінів, який має і імуносупресивні властивості. IL-10 впливає як на Th1, так і на Th2 відповідь. До особливостей цього цитокіну відносять його здатність знижувати продукцію прозапальних цитокінів (IL-1 α , IL-1 β , IL-6), пригнічувати активність макрофагів, спричиняти супресію Т-лімфоцитів та антиген специфічну проліферацію.

IL-10 викликає продукцію макрофагоподібних клітин, які обмежують розвиток імунної відповіді та запалення. Окрім цього він бере участь у нейтралізації патогенів шляхом фагоцитозу. При інфекційному процесі імунна система ураженого організму повинна реагувати з достатньою інтенсивністю для того, щоб забезпечити виведення патогену з організму та одночасно мінімізувати можливість ушкодження клітин організму. З цієї позиції IL-10 відіграє основну роль у забезпеченні та підтримці балансу між патологічними та захисними механізмами [24, 95].

Серед пацієнтів із серозним менінгітом не було виявлено значної різниці рівня IL-10 у сироватці крові відносно підгрупи А (див. табл. 4.4). Так, у підгрупі I концентрація IL-10 становила 9,43 [4,22-15,33] пг/мл, в групі порівняння – 8,14 [3,71-13,23] пг/мл. У пацієнтів з гнійним менінгітом мало місце статистично достовірне зростання рівня IL-10 у сироватці плазми крові, яке у 6,2 разу перевищувало референтне значення у пацієнтів I підгрупи та у 7,2 разу серед пацієнтів II підгрупи.

Водночас, рівень IL-10 у спинномозковій рідині пацієнтів із серозним менінгітом у 10 разів перевищував відповідний показник у групі порівняння пацієнтів, при значеннях 65,83 [21,36-126,63] пг/мл та 6,5 [2,74-12,80] пг/мл, а у хворих з гнійним менінгітом даний показник перевищував рівні у пацієнтів з серозним менінгітом у 2,4 рази та групі порівняння у 24,7 рази, і становив 160,4 [6,2-341,51] пг/мл (див. табл. 4.5).

При співставленні рівня IL-10 у крові та спинномозковій рідині між собою виявлено, що у пацієнтів групи порівняння рівень IL-1 β у крові

перевищував рівень ІЛ-10 у спинномозковій рідині у 1,3 разу при значеннях 8,14 пг/мл і 6,5 пг/мл відповідно (рис. 4.9).

У пацієнтів з серозним менінгітом рівень ІЛ-10 у спинномозковій рідині у 7 разів перевищував аналогічний показник у плазмі крові і становив 65,83 пг/мл та 9,43 пг/мл відповідно. У дітей з гнійним менінгітом рівень ІЛ-10 у спинномозковій рідині у 2,8 рази перевищував значення ІЛ-10 у крові – 160,4 пг/мл та 58,17 пг/мл відповідно (рис. 4.9).

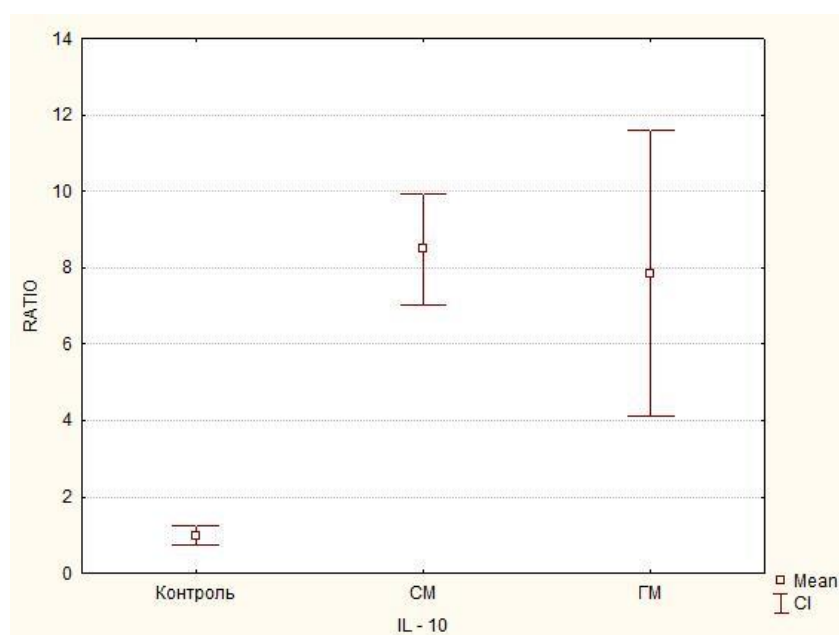


Рисунок 4.9 – Співвідношення між ІЛ 10 ліквору / крові

Кореляція між кількістю клітин і вмістом ІЛ-10 у спинномозковій рідині пацієнтів з серозним менінгітом можна охарактеризувати як позитивний і слабкий ($r=0,303$, $p<0,01$). Чітко залежність між вищим цитозом і вищим вмістом лейкоцитів у спинномозковій рідині спостерігається у дітей з цитозом спинномозкової рідини у межах 100-300 клітин (рис. 4.10).

У підгрупі дітей з гнійним менінгітом достовірного кореляційного співвідношення між вмістом у спинномозковій рідині клітин (при першому дослідженні спинномозкової рідини) та ІЛ-10 не виявлено, оскільки залежність не є лінійною. У пацієнтів зі зростанням кількості клітин 1000-

8000 підвищується рівень ІЛ-10, однак у 8 пацієнтів з цитозом, який перевищує 8000 клітин рівень ІЛ-10 був обернено пропорційним до ступеня цитозу (рис. 4.11).

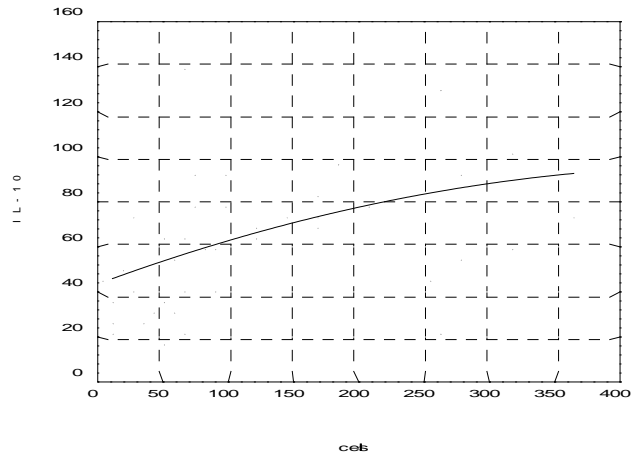


Рисунок 4.10 – Залежність між рівнем цитозу і концентрацією ІЛ 10 у хворих з серозним менінгітом

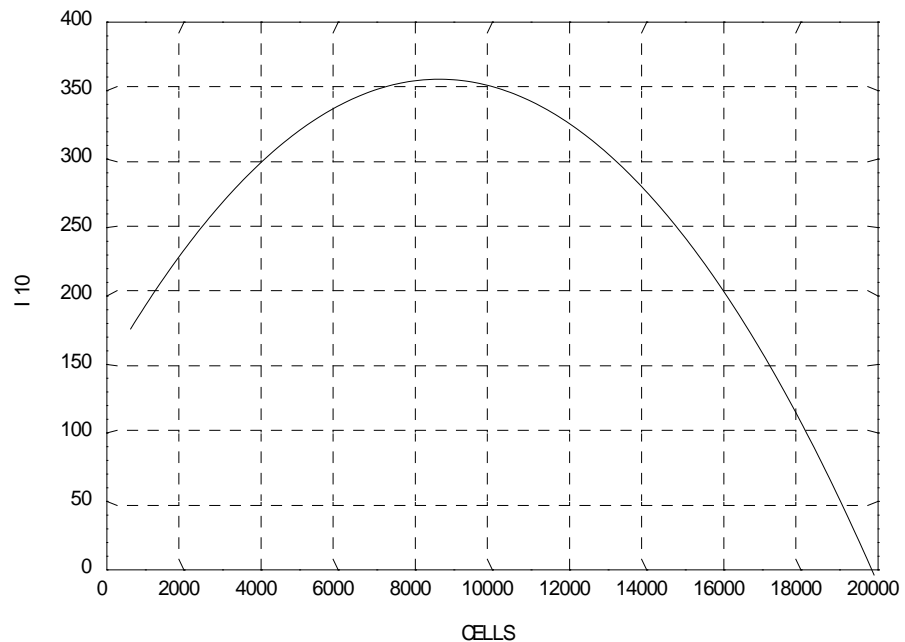


Рисунок 4.11 – Залежність між рівнем цитозу і концентрацією ІЛ 10 у хворих із гнійним менінгітом

Нами було встановлено, що рівень як запальних так і протизапальних цитокінів у спинномозковій рідині залежить від важкості перебігу захворювання, зокрема від інтенсивності гіпертермічного синдрому (табл. 4.7). Зокрема у пацієнтів з серозним менінгітом, які високо гарячкували рівень IL-1 β та TNF- α були достовірно вищі, ніж у дітей з субфебрильною температурою тіла. Достовірні відмінності встановлено і у рівнях прозапального цитокіну IL-10, концентрації якого у спинномозковій рідині в середньому становили 57,79 [21,01-88,67] пг/мл та 90,24 [31,97-135,70] пг/мл, ($p < 0,01$).

Таблиця 4.7 – Цитокіни спинномозкової рідини у дітей з серозними менінгітами залежно від температури тіла.

Показник	Температура тіла при госпіталізації <38 С		Температура тіла при госпіталізації >39 С	
	Me	[C25-C75]	Me	[C25-C75]
IL-1 β (пг/мл)	11,13*	3,52-22,78	12,47	0,56-19,98
IL-4 (пг/мл)	2,81*	1,43-4,32	4,07	0,99-8,11
IL-10 (пг/мл)	2,85	1,68-3,92	3,09	1,08-7,31
TNF- α (пг/мл)	57,79*	21,01-88,67	90,24	31,97-135,70
Примітка. *-достовірні відмінності між групами хворих, $p < 0,05$.				

У пацієнтів з серозним менінгітом, які високо гарячкували рівень IL-1 β та TNF- α були достовірно вищі, ніж у дітей з субфебрильною температурою тіла.

Для з'ясування взаємозв'язку між вмістом цитокінів спинномозкової рідини у дітей з гострим менінгітом ми розрахували кореляційну матрицю (табл. 4.8, табл. 4.9). За даними кореляційного аналізу з (використанням коефіцієнту кореляції Пірсона r , який відображає міру лінійної залежності між двома множинами даних) встановлено, що запальні зміни у оболонках

головного мозку супроводжуються підвищенням концентрації як прозапальних (TNF- α , IL-1 β) так і протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10).

Таблиця 4.8 – Дані кореляційного аналізу рівня запальних і прозапальних цитокінів у дітей з гнійними менінгітами.

Показник	TNF- α	IL-1 β	IL-4	IL-10
TNF- α	-	r=0,632 p=,000	r=0,408 p=0,001	r=0,18 н.д.
IL-1 β	r=0,632 p=,000	-	r=0,177 н.д	r=0,355 p=0,01
IL-4	r=0,408 p=0,001	r=0,177 н.д	-	r=0,383 p=0,003
IL-10	r=0,18 н.д.	r=0,355 p=0,01	r=0,383 p=0,003	-

Таблиця 4.9 – Дані кореляційного аналізу рівня запальних і прозапальних цитокінів у дітей з серозними менінгітами.

Показник	TNF- α	IL-1 β	IL-4	IL-10
TNF- α	-	r=0,255 p=,001	r=0,474 p=0,05	r=0,583 p=0,001
IL-1 β	r=0,255 p=,001	-	r=0,284 p=0,028	r=0,356 p=0,004
IL-4	r=0,474 p=0,05	r=0,284 p=0,028	-	r=0,560 н.д
IL-10	r=0,583 p=0,001	r=0,356 p=0,004	r=0,560 p=н.д	-

У хворих з гнійними менінгітами було встановлено статистично достовірні кореляційні зв'язки між рівнями цитокінів у лікворі, а саме між

прозапальними цитокінами TNF- α і IL-1 β ($r=0,632$), прозапальними і протизапальними цитокінами TNF- α і IL-4 ($r=0,408$), IL-1 β і IL-10 ($r=0,355$).

Дещо інші кореляційні співвідношення ми спостерігали у дітей з серозними менінгітами (див. табл. 4.9).

За даними кореляційного аналізу з встановлено, що запальні зміни у оболонках головного мозку супроводжуються підвищенням концентрації як прозапальних (TNF- α , IL-1 β) так і протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10).

Відмічено слабші кореляційні зв'язки між рівнями прозапальних цитокінів у лікворі – TNF- α і IL-1 β ($r=0,225$) і сильніші, порівняно з хворими з гнійними менінгітами кореляційні зв'язки між концентраціями протизапальних цитокінів – IL-4 і IL-10 ($r=0,560$).

Було розраховано індекс IL-10_{ліквор}/ TNF- α _{ліквор}, який представляє собою співвідношення між протизапальними і прозапальними цитокінами і відображає стан Т-хелперної системи при станах, спричинених інфекційними чинником. Відомо, що Th1 і Th2- клітини зумовлюють різні шляхи імунної відповіді. Th1-клітини забезпечують імунну відповідь 1-го типу (або т.з. «клітинний імунітет») для боротьби з вірусами та іншими внутрішньоклітинними збудниками, та стимулюють шкірні реакції гіперчутливості сповільненого типу. Th2 клітини визначають гуморальний імунітет і регулюють продукцію антитіл для боротьби з позаклітинними організмами [244, 269].

За даними кореляційного аналізу з встановлено, що запальні зміни у оболонках головного мозку супроводжуються підвищенням концентрації як прозапальних (TNF- α , IL-1 β) так і протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10).

У підгрупі хворих з гнійним менінгітом співвідношення IL-10_{ліквор}/ TNF α _{ліквор} протягом перших днів від початку захворювання становило ($4,68 \pm 1,02$) од, і було достовірно нижчим, ніж у групі порівняння ($9,02 \pm 1,11$) од, ($p<0,01$). У хворих з серозним менінгітом, цей показник був ($23,35 \pm 2,08$) од. і статистично достовірно ($p<0,001$) перевищував

аналогічний у групі порівняння і в підгрупі пацієнтів з гнійним менінгітом (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Співвідношення між вмістом протизапального цитокіну ІЛ-10 спинномозкової рідини і прозапального TNF α (од).

Показник	Основна група				Група порівняння (n=20)	
	Підгрупа 1 (n=47)		Підгрупа 2 (n=26)			
	Me	[C25-C75]	Me	[C25-C75]	Me	[C25-C75]
ІЛ-10/ TNF α	23,35 * \otimes	19,17-27,53	4,68 *	2,60-7,82	9,02	6,80-11,27
Примітка. * – p<0,05 при порівнянні: підгрупа хворих 1 та 2 з групою порівняння; \otimes – p<0,05 при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2						

Цей показник відображає значну активацію Th2 типу імунної відповіді та вищу продукцію протизапальних цитокінів, порівняно з прозапальними цитокінами у пацієнтів з серозним менінгітом, і навпаки, перевагу Th1 типу імунної відповіді, яка характеризується інтенсивним синтезом прозапальних цитокінів (TNF α , ІЛ-1 β) тканинами нервової системи і підвищенням їх рівня у спинномозковій рідині у дітей з гнійним менінгітом. Клінічно це проявляється досить тривалою нормалізацією цитозу ліквору при серозних менінгітах і тяжким загальним станом дітей з різко вираженими запальними змінами спинномозкової рідини у підгрупі пацієнтів з гнійними менінгітами.

У підгрупі хворих з гнійним менінгітом співвідношення ІЛ-10_{ліквор}/TNF α _{ліквор} протягом перших днів від початку захворювання було достовірно нижчим, ніж у групі порівняння. У хворих з серозним менінгітом, цей показник статистично достовірно перевищував аналогічний у групі порівняння і в підгрупі пацієнтів з гнійним менінгітом.

Резюме. Підсумовуючи одержані дані можна стверджувати, що у дітей з менінгітами значно підвищувалась активність ЛДГ у лікворі, цей показник у пацієнтів серозними менінгітами вдвічі, а в хворих з гнійними менінгітами більш ніж в 8 разів перевищував рівні ЛДГ пацієнтів групи порівняння. Рівень ПКТ у лікворі хворих з гнійними менінгітами були втричі вищими, порівняно з показниками у пацієнтів з серозними менінгітами та дітей групи порівняння. Рівень ПКТ у крові в усіх дітей з гнійними менінгітами і лише у 30% пацієнтів з серозними менінгітами був вищим від референтних значень. Коефіцієнт $\text{ПКТ}_{\text{ліквор}}/\text{ПКТ}_{\text{кров}}$, у хворих з серозними менінгітами становив 0,47 од, з гнійними менінгітами в десять раз менше – 0,05 од. У пацієнтів як з серозними так і з гнійними менінгітами рівні $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-10 у лікворі перевищували рівні цих цитокінів в крові. У дітей з гнійними менінгітами співвідношення між рівнем TNF у лікворі та крові ($\text{TNF-}\alpha_{\text{ліквор}}/\text{TNF-}\alpha_{\text{кров}}$) у перші дні захворювання становило $(29,53 \pm 8,30)$ од, у хворих з серозними менінгітами, цей показник був в 15 раз нижчий $(1,96 \pm 0,28)$ од. Аналогічні закономірності виявлено і для співвідношення вмісту прозапального цитокіну $\text{IL-1}\beta$ ($\text{IL-1}\beta_{\text{ліквор}}/\text{IL-1}\beta_{\text{кров}}$). У хворих з серозними менінгітами виявлено значну активацію Th2 імунної відповіді з активною продукцією тканинами нервової системи протизапальних цитокінів і підвищенням їх рівнів у СМР, і навпаки, перевагу Th1 відповіді, яка характеризується інтенсивним синтезом прозапальних цитокінів у дітей з гнійними менінгітами.

Результати досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковано у наукових працях автора [52, 112, 214].

РОЗДІЛ 5

ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ МЕНІНГІТІВ У ДІТЕЙ

5.1 Чинники ризику виникнення менінгіту у дітей

Ми використали метод факторного аналізу щоб встановити преморбідні чинники, які ймовірно пов'язані з виникненням гострих гнійних і серозних менінгітів. Підбір факторних комплексів здійснено за допомогою кореляційної матриці Спірмена, методу ортогонального обертання Varimax, а також визначено факторне навантаження показників, а значущими факторами вважали такі, у яких показник факторного навантаження перевищував 0,7. Міра адекватності вибірок була перевірена тестом Кайзера-Майера-Олкіна і виявилась досить високою – 0,562 ($>0,5$). Нульова гіпотеза не підтверджується, про що свідчить критерій сферичності Бартлета, який становить 50,268 при 28 ступенях свободи, а значимість визначається на рівні 0,002. Отже, обрані дані підходять до проведення факторного аналізу. Методом принципальних компонент розраховали матриці факторних навантажень чинників розвитку гнійних і серозних менінгітів (табл. 5.1).

Дані фактори описували 64,2 % загальної дисперсії змінних, що вивчалися, причому перші 4 принципальні компоненти становили майже половину (49,6 %) сумарного навантаження, що вказувало на те, що саме ці фактори детермінують основну частину предикторів розвитку гострого серозного менінгіту у хворих, які перебували під спостереженням.

Згідно з отриманими даними у захворюванні дитини на серозний менінгіт найбільшу значущість мав фактор 1, що описував 35,7 % загальної дисперсії і включав 4 компоненти з високим факторним навантаженням: вік пацієнта (факторне навантаження 0,76; OR 6,12, 95 % CI 2,1–13,8), перебування в дитячому колективі (факторне навантаження 0,63; OR 2,48, 95 % CI 1,3–8,9), обтяжений алергологічний анамнез (факторне навантаження

0,64; OR 2,76, 95% CI 0,8–11,3), тривалість грудного вигодовування (факторне навантаження 0,71; OR 4,35 95% CI 0,7–12,0).

Таблиця 5.1 – Результати факторного аналізу чинників розвитку серозних менінгітів

Компоненти	Factor 1	Factor 2
Вік	0,76	-0,14
Проживання у місті	- 0,47	0,26
Перебування в дитячому колективі	0,63	0,17
Перебіг вагітності	- 0,16	0,86
Перебіг пологів	- 0,27	-0,55
Профілактична вакцинація	0,01	- 0,77
Частота захворювань протягом перших років життя	0,49	0,03
Алергологічний анамнез	0,64	-0,23
Тривалість грудного вигодовування	0,71	0,26
Тривалість гіпертермії на до госпітального етапі	0,10	0,02
Доба хвороби на час госпіталізації	0,38	0,18
Пора року	-0,01	-0,17

У структуру 2-го фактора (табл. 5.2), що був позначений як ятрогенний і становив 28,5 % загальної дисперсії, увійшли дані перебігу вагітності (факторне навантаження 0,86; OR 2,17 95 % CI 0,3–5,7), дані про відсутність вакцинації або лише частково проведені профілактичні щеплення (факторне навантаження 0,77; OR 1,08 95 % CI 0,2–3,3).

Таблиця 5.2 – Результати факторного аналізу чинників розвитку гнійних менінгітів

Предиктор	Factor 1	Factor 2
Вік	0.53	0.50
Проживання у місті	-0.01	0.74
Перебування в дитячому колективі	0.83	0.03
Перебіг вагітності	-0.65	-0.18
Перебіг пологів	-0.62	0.22
Профілактична вакцинація	-0.27	- 0.56
Частота захворювань протягом перших років життя	0.47	- 0.74
Алергологічний анамнез	0.84	-0.30
Тривалість грудного вигодовування	-0.19	0.85
Доба хвороби на час госпіталізації	0.64	0.41
Пора року	-0.89	0.10

У пацієнтів з гострим гнійним менінгітом встановлено наявність декількох преморбідних чинників, які можливо пов'язані з виникненням цього захворювання. У пацієнтів цієї підгрупи найбільшу значущість мав фактор 1, на який припало 26,2 % загальної дисперсії і він включав 3 компоненти з факторним навантаженням понад 0,7: перебування в дитячому колективі – дитячі садки, школи (факторне навантаження 0,83; OR 3,24, 95 % CI 1,0–6,5), обтяжений алергологічний анамнез (факторне навантаження 0,84; OR 2,02, 95 % CI 0,3–7,1), а також пора року (факторне навантаження 0,89; OR 1,77, 95 % CI 0,2–5,3, випадки гнійних менінгітів серед дітей більш часто спостерігали протягом зими і ранньої весни).

До компонентів, які були об'єднані 2-м фактором (він становив 23,3 % загальної дисперсії) увійшли: проживання у місті (факторне навантаження 0,74; OR 1,08 95 % CI 0,1–4,4), тривалість грудного вигодовування (факторне навантаження 0,85; OR 1,3 95 % CI 0,1–4,8), невисока частота захворювань протягом перших 3-х років життя (факторне навантаження 0,73; OR 2,3 95 % CI 0,8–7,2).

Підсумовуючи отримані дані, можна стверджувати, що проведені нами дослідження дозволили виявити преморбідні чинники, які ймовірно пов'язані з виникненням гострих гнійних і серозних менінгітів. Згідно з отриманими даними у захворюванні дитини на серозний менінгіт найбільшу значущість мали: вік пацієнта, перебування у дитячому колективі, обтяжений алергологічний анамнез та тривалість грудного вигодовування, а у пацієнтів з гнійними менінгітами – перебування в дитячому колективі, обтяжений алергологічний анамнез, а також пора року (випадки гнійних менінгітів серед дітей більш часто спостерігали протягом зими і ранньої весни).

5.2 Удосконалення диференційної діагностики менінгітів

Використовуючи якісні показники, а саме, наявності гнійного менінгіту (код 1) та серозного менінгіту (код 0), для побудови моделі вірогідності диференційної діагностики менінгітів оптимальним є застосування методу логічної регресії. Як предиктори були використані змінні, які визначені в кількісній шкалі (концентрація цитокінів у спинномозковій рідині, концентрація ПКТ, швидкість осідання еритроцитів крові, рівень ЛДГ у спинномозковій рідині). Для встановлення найбільш інформативних змінних, які увійшли у остаточне модель було оцінено кожний показник методом однофакторного аналізу.

Адекватність моделі логістичної регресії також була оцінена за характеристиками залишків і за відповідністю їх розподілу до закону

нормального розподілу, таким чином отримано підтвердження адекватності використання математичної моделі закономірностей, які встановлені в процесі проведення дисертаційного дослідження. Для оцінювання статистичної достовірності рівняння логістичної регресії в цілому використовували критерій узгодженості розподілів χ^2 . Для даних, які аналізувалися $\chi^2=54,27$, який при ступені свободи $df=17$ забезпечує достатній рівень значимості ($p<0,001$). Це підтверджує адекватність моделі логістичної регресії.

До першого етапу покрокового регресійного аналізу були включені результати визначення запальних і прозапальних цитокінів крові і спинномозкової рідини, показники загального аналізу крові, СРП, рівня ПКТ крові і спинномозкової рідини, ЛДГ спинномозкової рідини. З 36 показників, включених до аналізу, на другому етапі аналізу було виділено 6 кількісних предикторів, які в комплексі достовірно пов'язані з ризиком гнійних менінгітів у дітей.

При рівні значущості $p<0,01$ з залежною змінною вірогідно були пов'язані такі предиктори (табл. 5.3): концентрація TNF α у спинномозковій рідині ($\beta=0,97$), концентрація IL-10 в спинномозковій рідині ($\beta= -0,015$), ШОЕ ($\beta=0,05$).

Таблиця 5.3 – Результати логістичного регресійного аналізу, залежна змінна – гострий (гнійний/серозний) менінгіт у дітей.

	Коефіцієнт регресії (B)	SE	t	p	OR
Константа	- 7,05	1,23	7,38	0,041	-
Концентрація TNF α у лікворі	0,97	0,07	16,68	0,012	2,25
Концентрація IL-10 у лікворі	- 0,015	0,002	24,12	0,015	2,80
ШОЕ	0,05	0,10	12,11	0,037	1,10

Значення вмісту у лікворі TNF α , низьких концентрації IL-10 в лікворі та прискорена ШОЕ для диференційної діагностики менінгітів.

Враховуючи, що показник співвідношення ризику може бути представлений як $R_r = P/(1-P)$, де P – ймовірність події, коефіцієнт співвідношення ризику можна виразити експотенціальною залежністю $R_r = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)$. У цьому рівнянні β_0 – константа, β_1 – β_k – коефіцієнти логістичної регресії, отримані з регресійного аналізу. Наведена регресійна модель використана як основа для побудови рівняння логістичної регресії, яке можна подати у вигляді:

$$p = 1 / (1 + e^{- (\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}) \quad \text{або} \quad p = (1 / 1 + z) \quad (5.1)$$

у якій – x_1, \dots, X_k – дискретні або безперервні величини, які відображають чинники, пов'язані з $P(x_1, \dots, X_k)$ – ймовірністю розвитку події.

Практичне застосування цієї формули дозволяє розрахувати індивідуальні показники ризику (p) за ознаками, які включені у регресійну модель, а показник співвідношення ризику гострих гнійних і серозних менінгітів можна представити наступним чином:

$$z = EXP(-7,05 - 0.015 * (\text{концентрація IL-10 у лікворі}) + 0.97 * (\text{концентрація TNF}\alpha \text{ у лікворі}) + 0.05 * (\text{ШОЕ})) \quad (5.2)$$

Отримане значення $p \geq 0,5$, свідчить про високу ймовірністю у пацієнтів гострого менінгіту бактерійної етіології (гнійного менінгіту), а при значенні $p < 0,5$ є висока ймовірність того, що менінгіт є серозним (вірусної етіології).

Ефективність запропонованої моделі підтверджена декількома клінічними прикладами.

Клінічним прикладом №1 може бути випадок захворювання у дитини В., віком 12 років, яка лікувалася у ЛОІКЛ з 29.10.2017 р. по 14.11.2017 р. з

діагнозом: «серозний менінгіт». З анамнезу встановлено, що дитина захворіла 16.10.2017, спостерігалось поступове наростання симптомів захворювання і в стаціонар дитина поступила на 13 день хвороби зі скаргами на сонливість, біль голови, біль в животі, нудоту, блювання та підвищення температури тіла, світлобоязнь. При огляді стан важкий, дитина в'яла, сонлива, блювання, шкірні покриви бліді, периоральний ціаноз, ригідність потиличних м'язів, позитивний симптом Брудзинського, світлобоязнь. Загальний аналіз крові (30.10.2017 р.): Нь – 133 г/л, загальна кількість лейкоцитів $22,8 \times 10^9$ /л, паличкоядерні лейкоцити – 13%, сегментоядерні – 74 %, лімфоцити – 9 %, моноцити 4 %, ШОЕ – 10 мм/год. Ліквор (30.10.2017) – безколірний, білок – 0,495 г/л, цукор – 3,2 ммоль/л, цитоз – 690 кл/мкл (нейтрофіли – 32 %, лімфоцити – 68 %). У стаціонарі гарячка тривала 3 дні (максимальна температура – 38,3 °С), блювання – 2 дні, головний біль протягом 5 днів. Результати імунологічних досліджень ліквору: TNF α – 9,64 нг/мл, IL-10 – 48,32 нг/мл були підставою для розрахунку ризику гнійного менінгіту, який виявився високим (P=0,7, табл. 5.5). Враховуючи отримані дані, а також тривалий перебіг захворювання, зміни у загальному аналізі крові на 13 день від початку хвороби і незважаючи на невисокий цитоз ліквору дитині було встановлено клінічний діагноз «гнійний менінгіт». Після проведеного лікування антибіотикотерапія (8 днів), діуретики (3 дні), дексаметазон (3 дні) стан пацієнти покращав, виявлено позитивну динаміку і за результатами загального аналізу крові та ліквору (дослідження ліквору 07.11.2017 білок – 0,65 г/л, цукор – 3,2 ммоль/л, цитоз – 270 кл/мкл, нейтрофіли – 13 %, лімфоцити – 87 %. На 16 день стаціонарного лікування дитина була виписана додому у задовільному стані.

Таким чином, підсумовуючи даний випадок можна стверджувати, що незважаючи на невисокий цитоз ліквору, враховуючи фактори ризику, за допомогою моделі логістичної регресії можна було розраховано

індивідуальні прогностичні ризики гнійного менінгіту у даного пацієнта та призначити адекватну антибіотикотерапію.

Таблиця 5.5 – Показники ризику (Р) гнійного менінгіту у хворих, які перебували під спостереженням

Пацієнт, дата госпіталізації	Концентрація ІЛ-10 у лікворі (нг/мл)	Концентрація TNF α у лікворі (нг/мл)	ШОЕ (мм/год)	Р
Пацієнт В.. 29.10.2017	48,32	9,64	10	0,7
Пацієнт І. 04.10.2016	56,36	5,97	9	0,2
Пацієнт Ю. 02.12.2016	313,32	105,3	51	1,0
Пацієнт Г. 09.10.2016	129,16	3,17	15	0,1

Іншим, інформативним клінічним прикладом є перебіг захворювання у дитини І., віком 4 роки 11 місяців, яка лікувалася у ЛОІКЛ з 04.10.2016 р. по 18.10.2016 р. З'ясовано, що дитина захворіла 03.10.2016. Спостерігалось поступове наростання симптомів захворювання і в стаціонар дитина поступила на 2 день хвороби зі скаргами на біль голови, нудоту, блювання та підвищення температури тіла. При огляді стан пацієнта важкий, шкірні покриви бліді, спостерігається ригідність потиличних м'язів, позитивні симптоми Керніга та Брудзинського біль голови, блювання, світлобоязнь. Загальний аналіз крові (04.10.2016 р.): Нв – 143 г/л, загальна кількість лейкоцитів $15,3 \times 10^9$ /л, паличкоядерні лейкоцити – 20%, сегментоядерні – 60 %, лімфоцити – 10 %, моноцити 7 %, ШОЕ – 9 мм/год. Дослідження ліквору при госпіталізації (04.10.2016) – безколірний, білок – 0,33 г/л, цукор – 5,4 ммоль/л, цитоз – 464 кл/мкл (нейтрофіли – 95%, лімфоцити –5%). За даними імунологічних досліджень ліквору: TNF α -5,97 нг/мл , ІЛ-10 – 56,36 нг/мл та ШОЕ визначено ризику гнійного менінгіту, який виявився

низьким ($P=0,2$). У стаціонарі гарячка тривала 2 дні (максимальна температура – $38,2^{\circ}\text{C}$), блювання – 1 день, головний біль – 3 дні. Лікування: антибіотики (1 день), діуретики (2 дні), дексон (2 дні). У повторному аналізі ліквору (08.10.2016) цитоз становив 43 клітини, лімфоцити 95 %. На 10 день стаціонарного лікування дитина була виписана додому з покращенням загального стану.

Таким чином, низький ризик гнійного менінгіту, незважаючи зміни у загальному аналізі крові (лейкоцитоз, нейтрофілоз), значну абсолютну кількість нейтрофілів у лікворі дозволив встановити клінічний діагноз «серозний менінгіт».

Клінічним прикладом №3 є випадок захворювання на гострий правобічний гнійний середній отит, вторинний отогенний менінгіт дитини Ю., віком 5 років 11 місяців, яка лікувалася у ЛОІКЛ з 02.12.2016 р. по 13.12.2016 р. Дитина захворіла 20.11.2016. У хворого спостерігалось поступове наростання симптомів захворювання на 12 день хвороби дитина звернулась у стаціонар зі скаргами на біль голови, нудоту, блювання та підвищення температури тіла. При огляді стан важкий, дитина в'яла, спостерігається ригідність потиличних м'язів, позитивний симптом Брудзинського та Керніга, гіперестезія, судоми, блювання, світлобоязнь. ЧСС – 112 уд/хв., АТ – 90/60 мм.рт.ст., частота дихання – 30/хв. За даними гемограми дитини (02.12.2016 р.) Нв – 119 г/л, загальна кількість лейкоцитів – $29,4 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерні – 94,2 %, лімфоцити – 1,2%, моноцити 4,6 %), ШОЕ – 51 мм/год. При госпіталізації виявлено зміни у лікворі – сіруватого кольору, білок – 0,66 г/л, цукор – 2,7 ммоль/л, цитоз – 1193 кл/мкл (нейтрофіли – 90 %, лімфоцити – 10 %). Імунологічні дослідження ліквору $\text{TNF}\alpha$ – 105,3 нг/мл, IL-10 – 313,32 нг/мл та висока ШОЕ дозволили розрахувати ризику гнійного менінгіту, який виявився високим ($P=1,0$). Описані вище клінічні дані, результати лабораторних досліджень і розрахований високий ризик гнійного менінгіту були підставою для

підтвердження клінічного діагнозу «гнійний менінгіт (вторинний)». Дитина отримувала антибіотики впродовж 12 днів, діуретики – 3 дні, дексаметазон – 5 днів, протинабрякові середники – 8 днів. За результатами повторного дослідження ліквору (07.12.2016) – безколірний, білок – 0,33 г/л, цукор – 3,4 ммоль/л, цитоз – 45 кл/мкл (нейтрофіли – 5%, лімфоцити – 95%), позитивних змін у загальному аналізі крові, покращання загального стану можна зробити висновок про своєчасне встановлення діагнозу на етапі стаціонарного лікування, своєчасну розпочату і адекватно проведену терапію. На 11 день лікування в клініці дитина була виписана додому з покращенням загального стану.

Таким чином, резюмуючи отримані дані, можна стверджувати, що застосування моделі логістичної регресії у даного пацієнта дозволило своєчасно розпочати антибіотикотерапію, що сприяло покращанню його загального стану.

Клінічним прикладом ефективності запропонованої нами моделі логістичної регресії може бути і аналіз перебігу захворювання у пацієнта Г. віком 10 років, який лікувалося у ЛОІКЛ з 09.10.2016 р. по 19.10.2016 р. з діагнозом: «серозний менінгіт». З анамнезу життя встановлено, що дитина народилася від 2-ї вагітності, яка перебігала без ускладнень, фізіологічних пологів. При народженні маса тіла становила 3500 г. До 5 місяців дитина знаходилась на грудному вигодовуванні. Фізичний розвиток дитини відповідає віку. вакцинований згідно календаря щеплень. Дитина захворіла 08.10.2016. Спостерігалось поступове наростання симптомів захворювання і в стаціонар дитина поступили на 2 день хвороби зі скаргами на млявість, біль голови, нудоту, блювання та підвищення температури тіла. При огляді стан важкий, дитина млява, шкірні покриви бліді, спостерігається ригідність потиличних м'язів, позитивний симптом Керніга, блювання. У гемограмі (09.10.2016 р.) рівень Нв – 135 г/л, лейкоцитоз ($10,5 \times 10^9$ /л), сегментоядерні – 71,9%, лімфоцити – 18,7 %, моноцити 9,4%, ШОЕ – 15 мм/год. Ліквор

(10.10.2016) – безколірний, білок – 0,33 г/л, цукор – 3,5 ммоль/л, цитоз – 265 кл/мкл (нейтрофіли – 15%, лімфоцити – 85%). Біохімічний аналіз крові (30.10.2017) – загальний білірубін – 35,5 ммоль/л, АлАт – 14 ОД/л, С-реактивний протеїн – 18, загальний білок – 73,3 г/л, лужна фосфатаза – 2,8 ОД/л, ЛДГ – 27 ммоль/л.

Тривалість гарячки 2 дні, однак температура не перевищувала 37,7°C, тривалість блювання – 1 день, тривалість головного болю – 3 дні. За результатами додаткових досліджень ліквору (TNF α – 3,17 нг/мл, IL-10 – 129,16 нг/мл) та ШОЕ визначено ризик гнійного менінгіту (P=0,1- низький). Діагноз серозного менінгіту було підтверджено, пацієнт не отримував антибіотиків, лікувався діуретиками (1 день), дексаметазоном (3 дні). На 5 день стаціонарного лікування дитина була виписана у задовільному стані.

Таким чином, ризик розвитку гнійного менінгіту у даного пацієнта за допомогою моделі логістичної регресії не був підтверджений, що допомогло уникнути емпіричної антибіотикотерапії.

Наведені клінічні приклади підтверджують ефективність наведеної моделі логістичної регресії щодо встановлення ризику наявності гострого гнійного менінгіту у дитини.

Нами було розраховано показники чутливості і специфічності для наведеної моделі логістичної регресії. У класифікаційну таблицю було включено хворих, з гнійними та серозними менінгітами, у діагноз яким було встановлено на 3-4 добу лікування у стаціонарі (колонка «Усього») та включено кількість хворих, у яких показник ризику гнійних менінгітів перевищував 0,5 чи був нижчим від 0,49.

За розрахунками даних, наведених у табл. 5.6. відносний ризик становить 14,62, стандартна похибка відносного ризику – 0,56; чутливість результатів моделі логістичної регресії – 0,88, специфічність – 0,95; прогностична цінність позитивного результату – 0,92, прогностична цінність негативного результату – 0,94.

Таблиця 5.6 – Класифікаційні властивості моделі логістичної регресії

Показник	Ризик гнійного менінгіту $p \geq 0,5$	Ризик гнійного менінгіту $< 0,5$	Усього
Пацієнти з гнійним менінгітами	24	2	26
Пацієнти з серозними (негнійними) менінгітами	3	44	47
Усього	27	46	73

Резюме. Таким чином, модель логістичної регресії, яка включає ці показники дає змогу з високою чутливістю і специфічністю розрахувати індивідуальні показники ризику гнійного менінгіту. Як предиктори, нами були використані змінні, які визначені у кількісній шкалі (концентрація цитокінів у лікворі, концентрація ПКТ, швидкість осідання еритроцитів крові, рівень ЛДГ у СМР). До першого етапу покрокового регресійного аналізу були включені результати визначення запальних і прозапальних цитокінів крові і СМР, показники загального аналізу крові, СРП, рівня ПКТ крові і СМР, ЛДГ і СМР. З 36 показників, включених до аналізу, на другому етапі аналізу було виділено 3 кількісних предиктори (концентрація TNF α у СМР ($\beta=0,97$), концентрація IL-10 в СМР ($\beta= -0,015$), ШОЕ ($\beta=0,05$), які в комплексі достовірно пов'язані з ризиком гнійних менінгітів у дітей.

Результати досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковано у наукових працях автора [52, 94, 112].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми гострих менінгітів у дітей зумовлена значною частотою важких форм хвороби, високою летальністю, зростанням спектру етіопатогенів, поширенням субклінічних форм захворювання, складністю диференційної діагностики та формуванням резистентності збудників до антибіотикотерапії [14].

Незважаючи на сучасні досягнення у лікуванні менінгітів летальність від них залишається досить високою і становить 3–19 % у розвинених країнах та 37–69 % у країнах, що розвиваються [9, 61, 125, 164, 239, 263]. Згідно з даними МОЗ України, щорічно на гнійні менінгіти в Україні хворіє від 800 до 1200 дітей, а смертність при даному захворюванні становить 4–15 % [47]. При цьому, до 95 % випадків етіологічним чинником менінгіту є менінгокок, гемофільна паличка та пневмокок [1, 22]. У 60–70 % дітей після перенесеного захворювання формуються стійкі наслідки нейроінфекції у вигляді затримки розумового розвитку, гідроцефального, судомного та інших синдромів. Більшість з них призводять до стійкої інвалідизації хворих, що надає проблемі менінгітів важливого соціального значення [1]. Через подібність ранніх симптомів менінгіту до інших інфекційних захворювань, а також зниженої настороги лікарів первинної ланки, гнійний менінгіт часто не діагностується при первинному зверненні [88], внаслідок чого зростає кількість госпіталізованих у важкому стані у відділення реанімації та невідкладної терапії [88, 220].

Питома вага серозних менінгітів у структурі нейроінфекцій коливається від 25 % до 70 % [99]. Протягом останніх років відмічається збільшення захворюваності на дану патологію не лише в Україні, але й у багатьох інших країнах світу [6, 59].

Трудність у діагностиці вірусних уражень ЦНС, особливо у дітей раннього віку, обмеженість етіотропних засобів лікування обумовлюють необхідність пошуку методів швидкого клінічного та лабораторного розпізнавання інфекції. З огляду на те, що у дітей менінгіти ентеровірусної і бактерійної етіології часто мають подібну клінічну картину, встановлення етіології захворювання в ранні терміни хвороби має виключно важливе значення в педіатричній практиці [120].

На жаль більшість лікувальних закладів України мають недостатньо можливостей для проведення етіологічної діагностики інфекційних захворювань ЦНС. У багатьох країнах світу вже декілька років з цією метою використовують спеціальну панель (BioFire Meningitis/Encephalitis panel) для досліджень спинномозкової рідини методом ПЛР що дозволяє протягом 1 години виявити наявність 6 бактерій (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *E. coli* K1), 7 вірусів (HSV-1, HSV-2, HHV-6, CMV, EV, VZV, пераеховірус), грибків (*Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans*).

Найбільш інформативними результатами дослідження для діагностики нейроінфекцій є зміни цереброспінальної рідини, яка перебуває у тісному контакті зі структурами нервової тканини. Вважається, що дослідження спинномозкової рідини стандартними методами дозволяє розпізнати патологічний процес, провести диференційний діагноз в період розпалу захворювання, контролювати процес перебігу хвороби.

Водночас у сучасній літературі інтерпретація результати дослідження ліквору щодо діагностики гнійних та серозних менінгітів суттєво відрізняється. Так у мета-аналізі валідаційних оцінок бактерійного менінгіту, в яких у восьми досліджень було охоплено 5312 пацієнтів встановлено, що низький ризик бактеріального менінгіту є у пацієнтів з негативними результатами забарвлення мазка спинномозкової рідини за Грамом, з абсолютною кількістю нейтрофілів спинномозкової рідини <1000 кл/мм³,

рівнем білка <80 мг/дл та абсолютною кількістю нейтрофілів у крові $<10\,000$ кл/мм³ [174, 218]. Волоха А.П. (2014) характеризує як типові зміни при вірусному менінгіті — лімфоцитарний плеоцитоз (25–500) клітин/мм³, нормальну або помірно підвищену концентрація білка (0,2–0,8) г/л, нормальну концентрація глюкози [15].

Основою для дисертаційного дослідження були результати обстеження 93 пацієнтів віком від 1 міс. до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна інфекційна лікарня» протягом 2015-2019 рр. Основна група була розділена на 2 підгрупи. До підгрупи 1 увійшли 47 дітей з діагнозом «Серозний менінгіт», до підгрупи 2 – 26 дітей, які перебували на лікуванні з діагнозом «Гнійний (бактерійний) менінгіт».

Критеріями включення дітей до підгрупи 1 основної групи були характерні для серозних менінгітів симптоми захворювання та зміни СМР – лімфоцитарний або нейтрофільний (у перші дні від початку хвороби) плеоцитоз $<1\,000 \times 10^6$ /л, нормальна або помірно підвищена концентрація білка, нормальна концентрація глюкози у спинномозковій рідині. Критеріями включення пацієнтів до підгрупи 2 основної групи були симптоми хвороби, лабораторні показники, характерні для гнійних менінгітів, передусім зміни спинномозкової рідини – нейтрофільний плеоцитоз $>1\,000 \times 10^6$ /л, підвищений вміст білка у спинномозковій рідині), а також зміни у загальному аналізі крові – лейкоцитоз, підвищений вміст гранулоцитів, підвищена швидкість осідання еритроцитів. Групу порівняння було сформовано з 20 дітей, які були госпіталізовані з попереднім діагнозом менінгіт, тому що на час госпіталізації у них виявлено менінгеальні симптоми, однак результати дослідження спинномозкової рідини на час госпіталізації дитини були в межах норми, у лікворі не було виявлено вірусів, бактерій при подальших лабораторних дослідженнях. Відбір пацієнтів

здійснювався методом випадкової вибірки. Вік дітей основної групи в середньому становив $(8,1 \pm 2,3)$ роки, групи порівняння – $(8,9 \pm 3,0)$ роки.

Аналіз скарг дітей на момент госпіталізації показав, що за частотою скарг на млявість і гіпертермію достовірних відмінностей у пацієнтів основної групи та групи порівняння не виявлено. У дітей із серозним менінгітом рідше, порівняно з хворими з гнійним менінгітом, спостерігалися сонливість $(18,5 \pm 5,6) \%$, $(p < 0,05)$ світлобоязнь $(20,8 \pm 5,7) \%$ та висипання на шкірі $(2,1 \pm 0,9) \%$, $(p < 0,05)$, тоді як біль голови, нудота та блювання $(89,6 \pm 4,4) \%$, визначалися частіше $(p < 0,05)$, ніж у пацієнтів з гнійним менінгітом.

Методом факторного аналізу було з'ясовано преморбідні чинники, які ймовірно пов'язані з виникненням гострих гнійних і серозних менінгітів. Підбір факторних комплексів здійснено за допомогою кореляційної матриці Спірмена, методу ортогонального обертання Varimax, а також визначено ФН показників, а значущими факторами вважали такі, в яких показник факторного навантаження перевищував 0,7.

Ми встановили, що у випадках захворювання дитини на серозний менінгіт найбільшу значущість мав фактор 1, що описував 35,7 % загальної дисперсії і включав 4 компоненти з високим факторним навантаженням: вік пацієнта (ФН 0,76; OR 6,12, 95 % СІ 2,1-13,8), перебування в дитячому колективі (ФН 0,68; OR 2,48, 95 % СІ 1,3-8,9), обтяжений алергологічний анамнез (ФН 0,65; OR 2,76, 95 % СІ 0,8-11,3), тривалість грудного вигодовування (ФН 0,71; OR 4,35 95 % СІ 0,7-12,0). У структуру 2-го фактора, що був позначений як ятрогенний і становив 28,5 % загальної дисперсії, увійшли дані перебігу вагітності (ФН 0,86; OR 2,17 95 % СІ 0,3-5,7), дані про відсутність вакцинації або лише частково проведені профілактичні щеплення (ФН 0,77; OR 1,08 95 % СІ 0,2-3,3).

У пацієнтів з гострим гнійним менінгітом встановлено наявність декількох преморбідних чинників, які, можливо, сприяли виникненню цього

захворювання. Найбільшу значущість мав фактор 1, на який припало 26,2 % загальної дисперсії і він включав 3 компоненти з факторним навантаженням понад 0,7: перебування в дитячому колективі – дитячі садки, школи (ФН 0,83; OR 3,24, 95 % CI 1,0-6,5), обтяжений алергологічний анамнез (ФН 0,84; OR 2,02, 95 % CI 0,3-7,1), а також пора року (ФН 0,89; OR 1,77, 95 % CI 0,2-5,3, випадки гнійних менінгітів серед дітей частіше спостерігали протягом зими і ранньої весни). До компонентів, які були об'єднані 2-м фактором (він становив 23,3 % загальної дисперсії), увійшли: проживання у місті (ФН 0,74; OR 1,08 95 % CI 0,1-4,4), тривалість грудного вигодовування (ФН 0,85; OR 1,3 95 % CI 0,1-4,8), невисока частота захворювань протягом перших 3-х років життя (ФН 0,73; OR 2,3 95 % CI 0,8-7,2).

За результатами клінічного огляду виявлено, що у пацієнтів з гнійним менінгітом частіше спостерігалися підвищена частота серцевих скорочень у $(61,5 \pm 10,4)$ %, знижений артеріальний тиск $(69,2 \pm 11,8)$ %, тоді як у пацієнтів із серозними менінгітами та у $(93,6 \pm 3,6)$ % представників групи порівняння ці показники перебували у межах норми ($p < 0,05$).

Етіологічний чинник захворювання було встановлено у 53,7 % дітей з гнійними менінгітами і у 36,8 % хворих з серозними менінгітами. Найбільш часто у пацієнтів з гнійними менінгітами при бактеріологічних дослідженнях ліквору виявляли менінгокок (у 9 дітей, 34,6 %), серед встановлених чинників серозних менінгітів переважали ентеровіруси, які виявлено у 13 пацієнтів (27,7 %).

При дослідженні частоти основних менінгеальних симптомів з'ясовано наступне. У пацієнтів із серозними менінгітами частіше спостерігалася ригідність м'язів потилиці, світлобоязнь і позитивний симптом Керніга, тоді як у пацієнтів з гнійними менінгітами частішими були випадки судом, гіперестезії та позитивного симптому Брудзинського. Ригідність м'язів потилиці відзначали у $(87,5 \pm 4,7)$ % пацієнтів із серозним менінгітом, тоді як у групі пацієнтів з гнійним менінгітом цей показник становив $(61,5 \pm 10,5)$ %.

($p < 0,05$). Схожі результати виявлено також і при дослідженні симптому Керніга, який був позитивним у 34 ($70,8 \pm 6,5$ %) пацієнтів із серозним менінгітом, у ($53,7 \pm 13,8$ %) дітей з гнійним менінгітом і в ($55,0 \pm 11,1$ %) представників групи порівняння. Світлобоязнь практично не реєструвалася при гнійному менінгіті (цей симптом був позитивним лише у двох пацієнтів з 26 – ($7,7 \pm 5,3$ %) та у групі порівняння – двоє з 20 – ($10,6 \pm 0,7$ %), тоді як у групі пацієнтів із серозним менінгітом зазначений симптом виявлено достовірно частіше – у ($41,7 \pm 7,1$ %) ($p < 0,05$).

Аналіз тривалості симптомів захворювання показав, що у групі пацієнтів з гнійними менінгітами вони тривали довше, статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищуючи показник у групі осіб із серозними менінгітами. Отримані дані щодо тривалості симптомів захворювання у пацієнтів з серозним менінгітом і групи порівняння практично не відрізнялися між собою.

Встановлено, що ригідність м'язів потилиці реєструвалася у хворих із гнійним менінгітом в середньому упродовж 5,36 ($3,91-6,78$) доби, тоді як у пацієнтів із серозним менінгітом – 2,95 ($2,53-3,36$) доби ($p < 0,05$), а у контрольній групі – 2,07 ($1,24-2,91$) доби ($p < 0,05$). Симптом Брудзинського був позитивним упродовж 4,44 ($2,48-6,46$) доби при гнійному менінгіті та 1,86 ($1,39-2,34$) доби ($p < 0,05$) – при серозному, а у пацієнтів групи порівняння – 1,84 ($0,75-2,62$) ($p < 0,05$) доби.

У підгрупі пацієнтів з гнійними менінгітами менінгеальні симптоми тривали довше, їх тривалість статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічний показник у підгрупі хворих з серозними менінгітами.

При аналізі показників дослідження спинномозкової рідини з'ясовано, що при гнійному менінгіті на момент госпіталізації виявлено статистично достовірно вищий вміст білка – 3,15 ($0,53-6,60$) г/л, знижений рівень цукру 2,62 ($0,72-4,41$) ммол/л та значно підвищений рівень цитозу 6828,92 ($714,0-$

20000,0) кл. в 1 мкл. за рахунок нейтрофільних лейкоцитів (порівняно з пацієнтами групи порівняння та із серозним менінгітом).

В динаміці лікування хворих з гнійними менінгітами рівень білка швидко знижувався до 0,52 (0,33-0,99) г/л, однак на 5-ту добу лікування все ще достовірно перевищував показник групи контролю. Вміст цукру у спинномозковій рідині пацієнтів з бактерійним менінгітом був достовірно нижчим від групи порівняння і становив 2,62 (0,72-4,41) ммоль/л проти 3,82 (3,10-4,45) ммоль/л ($p < 0,05$). У динаміці захворювання рівень цукру у СМР достовірно зростав до 3,13 (0,72-6,03) ммоль/л.

Цитоз ліквору у пацієнтів з гнійним менінгітом на час госпіталізації значно перевищував показники групи порівняння, однак у динаміці, передусім через своєчасну і коректно проведену терапію антибіотиками кількість клітин у спинномозковій рідині при бактерійному менінгіті знижувалась і на 5-ту добу стаціонарного лікування становила 138,7 (25,0-304,0) кл. в 1 мкл. На момент госпіталізації відносний вміст нейтрофільних лейкоцитів у спинномозковій рідині хворих цієї підгрупи становив 89,0 (73,0-98,0) %, в динаміці достовірно зменшився до 12,3 (2,0-27,0) % ($p < 0,01$).

У дітей з серозними менінгітами цитоз СМР в середньому становив 164,1 (26,0-365,0) кл. в 1 мкл, у групі порівняння даний показник був 3,55 (1,0-6,0) кл. в 1 мкл ($p < 0,01$). У динаміці у хворих з серозними менінгітами кількість клітин у лікворі знижувалися до 65,2 (7,0-263,0) кл. у 1 мкл ($p < 0,05$) і лише у декількох пацієнтів зберігався значний лімфоцитарний цитоз, спричинений активацією місцевих імунних реакцій. Цитоз у пацієнтів з серозним менінгітом в основному мав лімфоцитарний характер. Так, під час перших годин перебування хворих у стаціонарі відносна кількість лімфоцитів була 61,1 (12,0-99,0) %, а нейтрофільних лейкоцитів – 38,9 (1,0-88,0) %. В динаміці кількість лімфоцитів зростала до 94,1 (87,0-99,0) %, а нейтрофільних лейкоцитів знижувався до 5,8 (1,0-13,0) %.

Рівень цукру під час госпіталізації становив 3,73 (2,80-5,05) ммоль/л та достовірно не відрізнявся від показників отриманих у групі порівняння, де рівень цукру становив 3,82 (3,12 – 4,45) ммоль/л. Статистично достовірної різниці рівнів білка у лікворі у дітей із серозним менінгітом 0,35 (0,15-0,79) г/л та групою порівняння 0,29 (0,19-0,58) г/л виявлено не було.

Відомо, що при нейроінфекціях вірусної етіології в тканинах ЦНС нагромаджуються клітини запалення, хоча механізми, що призводять до появи лейкоцитів у спинномозковій рідині та їх роль при вірусних інфекціях ЦНС, на сьогодні лише частково з'ясовано. На перших етапах запальна відповідь є імунологічно специфічною і реалізується у нагромадженні популяції лімфоцитів, чутливих до вірусу. Сенсibilізовані лімфоцити, ймовірно, реагують на вірусспецифічний білок, який дифундує або транспортується до поверхні ендотелію з подальшим проходженням через ендотеліальні клітини та вивільненням запальних цитокінів [132].

На відміну від серозних вірусних менінгітів, при бактерійних менінгітах центральним ланкою запальних захворювань мозку є міграція лейкоцитів з кровотоку через ендотелій і базальну мембрану в уражену тканину. У процесі виходу лейкоцитів з циркуляції в тканину, що відбувається протягом декількох хвилин, виділяють чотири етапи: 1) етап первинної адгезії під час якого відбувається повільний рух лейкоцита по поверхні ендотелію (т.з. «ролінг»); 2) етап активації лейкоцитів і припинення його руху; 3) етап міцної адгезія лейкоцитів на поверхні ендотелію; 4) діapedез, або проникнення лейкоцита через ендотелій. Цей процес екстравазації лейкоцитів контролюється хемотактичними цитокінами [78].

Розуміння патогенезу запальних змін у ЦНС дозволяє обґрунтувати клінічні особливості перебігу хвороби. У більшості випадків запальна реакція на інвазію збудника у ЦНС, а не сам збудник, значною мірою відповідає ураження тканин нервової системи [265], зокрема бактерійному менінгіті

ураження мозку може тривало прогресувати і після успішної санації спинномозкової рідини антибіотиками [190]. І навпаки, запалення ЦНС, яке індукується без мікробних збудників, наприклад, при еспресії хемокінів внаслідок впливу специфічного промотора може призвести до ураження мозку, яке аналогічне як при інфекційних енцефалітах. У низці випадків запальна реакція ЦНС може бути неефективною для елімінації низки патогенів [182]. Зокрема, спричинені деякими збудниками (наприклад, вірусом простого герпесу, спірохетами, вірусом сказу, мікобактеріями), гострі інфекції ЦНС, які не лікуються належним чином, або швидко прогресують і призводять летального завершення, або зумовлюють хронічний перебіг захворювання [177, 212].

Одним з завдань нашої роботи було покращити діагностику гострих запальних уражень оболонок мозку, використовуючи, окрім результатів загальноприйнятих клінічних досліджень, додаткові обстеження крові та спинномозкової рідини.

Одним із завдань нашої роботи було покращити діагностику гострих запальних уражень оболонок мозку, використовуючи, окрім результатів загальноприйнятих клінічних досліджень, додаткові обстеження крові та спинномозкової рідини.

Ступінь реакції у хворих із запальними змінами оболонок головного мозку може бути оцінений за рівнями С-реактивного протеїну, прокальцитонінового тесту, результатами кількісного визначення рівнів цитокінів крові і спинномозкової рідини, імуноглобулінів. Лабораторні методи діагностики, які традиційно використовують, зокрема визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації, швидкості осідання еритроцитів мають ряд недоліків, починаючи з низької специфічності і закінчуючи великим латентним періодом з моменту впливу інфекційного чинника до досягнення діагностично значущих концентрацій.

Підвищення активності ЛДГ в спинномозковій рідині при менінгітах і пошкодженнях головного мозку є результатом ураження тканини мозку і за даними дослідників відображає ступінь порушення обміну речовин [275].

У пацієнтів з гнійним менінгітом активність цього ферменту в середньому становила 149,3 [31,0-234,0] од/л та більш ніж у чотири рази перевищувала активність ЛДГ у пацієнтів із серозним менінгітом – 31,6 [14,0-43,0] од/л. Активність ЛДГ у дітей групи порівняння в середньому становила 17,5 [10,5-28,0] од/л і була достовірно нижчою ($p < 0,05$), ніж у хворих з менінгітами різної етіології.

При серозних менінгітах спостерігалася сильна достовірна позитивна кореляція між активністю ЛДГ і вмістом білка у спинномозковій рідині ($r = 0,74$, $p < 0,05$), активністю ЛДГ і вмістом клітин у спинно-мозковій рідині ($r = 0,68$, $p < 0,05$). У дітей з гнійними менінгітами статистично достовірну кореляцію виявлено між активністю ЛДГ і рівнем білка, цитозом спинномозкової рідини, достовірний але слабкий – між ЛДГ і відносним вмістом нейтрофілів у спинномозковій рідині ($r = 0,11$, $p < 0,05$). Водночас рівні глюкози в спинномозковій рідині і вміст лімфоцитів обернено корелюють з активністю ЛДГ. Свідченням цього є достовірні негативні коефіцієнти кореляції між зазначеними показниками ($r = -0,21$, $p < 0,05$ та $r = -0,11$, $p < 0,05$). Це дає підставу вважати, що розраховані кореляційні залежності між збільшенням активності ЛДГ та рівнем цитозу і білка спинномозкової рідини визначаються як зміною проникності ГЕБ, так і гіпоксією, ацидозом і є наслідком компенсаторної реакції у гострому періоді хвороби на підвищення рівня лактату в спинномозковій рідині.

С-реактивний протеїн вважають одним із найбільш чутливих ранніх індикаторів запалення, викликаного бактеріальними інфекціями і імунопатологічними станами [256]. Підвищений рівень СРП у сироватці крові (>5 мг/л) ми виявили у $(44,7 \pm 7,3) \%$ пацієнтів із серозними менінгітами, $(73,1 \pm 8,7) \%$ хворих ($p < 0,05$) з гнійними менінгітами і лише у

(25,0 ± 9,6) % дітей ($p < 0,05$) групи порівняння. Найвищі рівні СРП спостерігали у пацієнтів з гнійними менінгітами – 17,2 [1,1-48,11] мг/л, водночас у хворих із серозними менінгітами рівень СРП становив 11,1 [1,2-22,0] мг/л і статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищував показник групи порівняння – 7,0 [0,4-20,2] мг/л.

Інформативні дані було отримано також при дослідженні рівня ПКТ у сироватці крові та в спинномозковій рідині. Нами встановлено, що у групі пацієнтів з гнійним менінгітом спостерігалось підвищення рівня ПКТ спинномозкової рідини 0,12 [0,01-0,42] нг/мл, яке більш ніж втричі перевищувало значення пацієнтів із серозним менінгітом та групи порівняння – 0,04 [0,01-0,07] та 0,03 [0,001-0,05] нг/мл відповідно. Також встановлено достовірні кореляційні співвідношення між концентрацією ПКТ спинномозкової рідини і цитозом спинномозкової рідини, який визначений як при першій люмбальній пункції ($r = 0,881$, $p < 0,01$) так і повторному обстеженні спинномозкової рідини ($r = 0,561$, $p < 0,05$).

Рівні ПКТ крові пацієнтів з гнійними менінгітами (у 100 %) були вищими від референтних значень і в середньому цей показник становив 3,58 [0,46-7,12] нг/мл. Достовірних коефіцієнтів кореляції між рівнями ПКТ і загальною кількістю лейкоцитів крові чи результатами лабораторного дослідження спинномозкової рідини не виявлено.

У пацієнтів із серозними менінгітами рівні ПКТ в крові були достовірно нижчими, ніж у дітей з гнійними менінгітами ($p < 0,05$) і в середньому становили 0,09 [0,04-0,15] нг/мл, ці значення були вірогідно вищими, ніж середні показники у групі порівняння – 0,03 [0,01-0,06] нг/мл, ($p < 0,05$).

Одним з показників загальної та місцевої запальної реакції було співвідношення між рівнями ПКТ спинномозкової рідини та ПКТ крові. У дітей групи порівняння цей коефіцієнт наближався до одиниці і становив 0,85 (0,59-1,16) од. При серозному менінгіті це співвідношення було

достовірно нижчим від групи пацієнтів з гнійними менінгітами – 0,47 (0,39-0,58) од. проти 0,05 (0,02-0,07) од. ($p < 0,001$).

Як і при інших запальних захворюваннях, у патогенезі запальних процесів ЦНС значне місце займає місцева продукція низки медіаторів у відповідь на мікробні подразники. Це численні цитокіни і хемокіни, які зумовлюють складні регуляторні механізми та впливають на ключові процеси, такі як активація клітин ендотелію судин, інфільтрація лейкоцитів, функція лейкоцитів та контроль запальної реакції. Цитокіни це пептидні молекули, які здійснюють регуляцію узгодженої дії імунної, ендокринної та нервової системи.

Цитокіни забезпечують усі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді макроорганізму на інфекційний агент, забезпечують його локалізацію, подальшу елімінацію і надалі відновлення пошкодженої тканин, незалежно від місця де виникає запальна реакція [28, 49]. Вони характеризуються плейотропною дією, однак деякі з них (IL-1 β , TNF- α) переважно сприяють розвитку запальних реакцій (прозапальні цитокіни), інші (IL-4, IL-10) – пригнічують запалення (протизапальні цитокіни).

При дослідженні рівня IL-1 β у спинномозковій рідині з'ясовано, що у групі пацієнтів із серозним менінгітом вміст цього цитокіну у п'ять разів перевищував показник групи порівняння. У пацієнтів з гнійним менінгітом виявлено значне підвищення рівня IL-1 β , яке більш ніж у 30 разів перевищувало показники хворих із серозним менінгітом, та у 150 разів групи порівняння.

У спинномозковій рідині дітей із серозним менінгітом вміст TNF- α становив 3,68 [1,31-6,91] пг/мл і втричі перевищував рівень TNF- α пацієнтів групи порівняння. Рівень TNF- α у групі хворих з гнійним менінгітом у 21,5 разу перевищував відповідне значення хворих із серозним менінгітом, та у 61,5 разу представників групи порівняння і становив 79,14 [12,24-252,83] пг/мл ($p < 0,001$).

У пацієнтів з менінгітами, на відміну від групи порівняння, рівні більшості цитокінів спинномозкової рідини, які ми досліджували, перевищували відповідні показники сироватки крові, що підтверджує активну продукцію цитокінів в ЦНС при інтратекальному запаленні й активацію місцевих імунних реакцій у відповідь на інвазію вірусів, а не дифузію цитокінів з крові у зв'язку з підвищеною проникливістю ГЕБ. Так, у дітей з гнійними менінгітами співвідношення між рівнем TNF у спинномозковій рідині та крові ($TNF-\alpha_{\text{ліквор}}/TNF-\alpha_{\text{кров}}$) у перші дні захворювання становило $(29,53 \pm 8,30)$ од, у хворих із серозними менінгітами цей показник був достовірно нижчий – $(3,96 \pm 0,28)$ од. ($p < 0,05$).

Подібні зміни виявлено при розрахунку співвідношення рівнів IL-1 β ($IL1-\beta_{\text{ліквор}}/IL1-\beta_{\text{кров}}$) – у дітей з гнійними менінгітами цей індекс становив $(21,34 \pm 6,55)$ од. і був у 6,5 раз вищим, ніж у дітей із серозними менінгітами $(1,71 \pm 0,42)$ од ($p < 0,05$) і більш ніж у 25 раз вищий порівняно з групою порівняння $(0,98 \pm 0,15)$ од. ($p < 0,05$).

Відмінності у співвідношеннях між рівнями протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) у спинномозковій рідині та крові дітей з менінгітами були слабші. Так, співвідношення $IL-4_{\text{ліквор}}/IL-4_{\text{кров}}$ не залежало від виду менінгіту і становило в середньому $(1,67 \pm 0,30)$ од., однак було достовірно вищим від показника групи порівняння – $(1,15 \pm 0,21)$ од. ($p < 0,05$). Індекс $IL10_{\text{ліквор}}/IL10_{\text{кров}}$ при гнійних менінгітах становив $(7,85 \pm 1,91)$ од., при серозних був достовірно вищим – $(8,49 \pm 1,13)$ од. ($p < 0,05$), але ці показники значно перевищували значення групи контролю – $(0,99 \pm 0,10)$ од. ($p < 0,001$).

За даними кореляційного аналізу з (використанням коефіцієнту кореляції Пірсона r , який відображає ступінь лінійної залежності між двома множинами даних) встановлено, що запальні зміни в оболонках головного мозку супроводжуються підвищенням концентрації як прозапальних ($TNF-\alpha$, IL-1 β) так і протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10).

Помірна і сильна позитивна кореляція виявлена між рівнями TNF- α і протизапальними цитокінами ($r=0,408$, $r=0,594$, у обох випадках ($p<0,05$), дещо слабший – між IL-1 β та IL-4, IL-10 ($r=0,284$, $r=0,362$, у обох випадках ($p<0,05$).

Високоінформативним виявився індекс IL-10_{ліквор}/TNF- α _{ліквор} – співвідношення між протизапальними і прозапальними цитокінами, що відображає стан Т-хелперної системи при станах, спричинених інфекційними чинником. У підгрупі хворих з гнійними менінгітами співвідношення IL-10_{ліквор}/TNF- α _{ліквор} протягом перших діб від початку захворювання становило ($4,68 \pm 1,02$) од., і було достовірно нижчим, ніж у групі порівняння – ($9,02 \pm 1,11$) од. ($p<0,01$). У хворих із серозними менінгітами цей показник був ($23,35 \pm 2,08$) од. і статистично достовірно ($p<0,001$) перевищував відповідний групи порівняння і групи пацієнтів з гнійними менінгітами.

Зазначений індекс відображає значну активацію Th2 імунної відповіді та вищу продукцію протизапальних цитокінів, порівняно з прозапальними у пацієнтів із серозними менінгітами, і навпаки, перевагу Th1 відповіді, яка характеризується інтенсивним синтезом прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β) тканинами нервової системи і підвищенням їх рівнів у СМР, при гнійних менінгітах. Клінічно це проявляється досить тривалою нормалізацією цитозу СМР при серозних менінгітах і тяжким загальним станом дітей з різкими запальними змінами СМР при гнійних менінгітах.

Відомо, що надмірний рівень прозапальних цитокінів та дисбаланс у цитокиновій системі можуть призводити до небажаних імунопатологічних процесів і сприяють розвитку оксидантного стресу, ДВЗ-синдрому, шоку, поліорганної недостатності.

Під час гострих інфекцій прозапальні сигнали виробляються дендритними клітинами, які розпізнають патерни патогенів. Паралельно НК-клітини, що розпізнають структури збудника та / або стимулюються прозапальними сигналами, ще більше посилюють запалення. У цьому

прозапальному контексті дендритні клітини сприяють протівірусним реакціям Т-клітин, забезпечують клірес макроорганізму від вірусів. Активація дендритних клітин, Т-клітин і НК-клітин також призводить до продукції імунорегуляторного цитокіну – ІЛ-10 для збалансування запалення [278]. Експресією ІЛ-10 контролюється імунопатологічний процес, а саме пригнічується запалення та реакцій Т-клітин після елімінації патогену [208]. Однак деякі віруси сприяють стимуляції продукції ІЛ-10 постійними антигенними подразненнями з метою виснажити протівірусні Т-клітини. У такій ситуації високі рівні ІЛ-10 пригнічують здатність представити антиген і призводять до неефективної активації Т-клітин [247].

Надмірний рівень прозапальних цитокінів та дисбаланс в цитокіновій системі можуть призводити до небажаних імунопатологічних процесів і сприяють розвитку оксидантного стресу, ДВС-синдрому, шоку, поліорганної недостатності [27].

На сьогодні з'ясовано, що для оцінки тяжкості захворювання та його перебігу доцільно визначати концентрацію як про-, так і протизапальних цитокінів. Баланс між цими двома групами багато в чому визначає характер перебігу і його прогноз [26].

За результати досліджень, проведених в останнє десятиріччя, встановлено, що концентрація прозапальних і протизапальних цитокінів, при гнійних менінгітах відносно повільно знижується в динаміці хвороби і лише протягом наступних декількох тижнів повертаються до вікової норми.

Вважається, час розпаду цитокінів що у спинномозковій рідині є набагато довшим, ніж у сироватці крові. В експериментах дослідження встановлено, що цитокіни в крові, наприклад ІЛ-2, при внутрішньовенному введенні мають період напіврозпаду лише кілька хвилин [157]. Цим можна пояснити факт, що при захворюваннях, при яких визначається високий рівень цитокінів в ЦНС зокрема бактерійні менінгітах цитокіни можуть не виявляються в крові [145].

Динаміку рівнів цитокінів при вірусних / серозних менінгітах відображено лише у поодиноких дослідженнях, на невеликих групах пацієнтів, це пов'язано з тим, що здебільшого хворим з вірусними менінгітами не проводять повторних люмбальних пункцій [246].

Використовуючи якісні показники, а саме, наявність гнійного чи серозного менінгіту для побудови моделі вірогідності диференційної діагностики менінгітів оптимальним було застосування методу логічної регресії. Як предиктори використані змінні, які визначені в кількісній шкалі (концентрація цитокінів у лікворі, концентрація ПКТ, швидкість осідання еритроцитів крові, рівень ЛДГ у СМР). До першого етапу покрокового регресійного аналізу були включені результати визначення запальних і прозапальних цитокінів крові і СМР, показники загального аналізу крові, СРП, рівня ПКТ крові і СМР, ЛДГ у СМР. З 36 показників, включених до аналізу, на другому етапі аналізу було виділено 3 кількісні предиктори, які в комплексі достовірно пов'язані з ризиком гнійних менінгітів у дітей. Це концентрація TNF- α у СМР ($\beta=0,97$), концентрація IL-10 в СМР ($\beta=-0,015$), ШОЕ ($\beta=0,05$).

Враховуючи те, що показник співвідношення ризику може бути представлений як $Rr=P/(1-P)$, де P – ймовірність події, коефіцієнт співвідношення ризику можна виразити експотенціальною залежністю $Rr = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)$. У цьому рівнянні β_0 – константа, $\beta_1 - \beta_k$ – коефіцієнти логістичної регресії, отримані з регресійного аналізу. Наведена регресійна модель використана як основа для побудови рівняння логістичної регресії, яке можна представити у вигляді:

$$p = 1/(1+e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}) \text{ або } p = (1/1+z),$$

в якій x_1, \dots, X_k – дискретні або безперервні величини, що відображають чинники, пов'язані з $P(x_1, \dots, X_k)$ – ймовірністю розвитку події.

Визначені предиктори дозволили розрахувати індивідуальні показники ризику за ознаками, які включені у регресійну модель, а показник співвідношення ризику гострих гнійних і серозних менінгітів представлений функцією:

$$z = EXP(-7,05 - 0.015 \times (\text{концентрація IL-10 у лікворі}) + 0.97 \times (\text{концентрація TNF-}\alpha \text{ у лікворі}) + 0.05 \times (\text{ШОЕ}))$$

Отримане значення $p \geq 0,5$ свідчить про високу ймовірність розвитку гострого гнійного менінгіту (гіпотетично бактерійної етіології), а при значенні $p < 0,5$ менінгіт радше є серозним (вірусної етіології).

В роботі наведено 5 клінічних прикладів, які підтверджують ефективність моделі логістичної регресії щодо встановлення ризику наявності гострого гнійного менінгіту у дитини. За розрахунками, чутливість результатів моделі логістичної регресії становить 0,88, специфічність – 0,95; прогностична цінність позитивного результату – 0,92, прогностична цінність негативного результату – 0,94. Це підтверджує її цінність та можливість рекомендувати метод для впровадження в практичну охорону здоров'я.

ВИСНОВКИ

Дисертація містить теоретичне обґрунтування і практичне розв'язання актуального завдання в інфектології – удосконалення ранньої діагностики та диференційної діагностики гострих вірусних і бактерійних менінгітів у дітей. Актуальність проблеми менінгітів у дітей зумовлена значною частотою тяжких форм хвороби, високим рівнем летальності, широким спектром етіопатогенів та зростанням резистентності збудників до етіотропних препаратів.

1. Методом факторного аналізу встановлено наявність декількох преморбідних чинників ризику гнійних менінгітів. Це перебування в дитячому колективі (ФН=0,83), обтяжений алергологічний анамнез (ФН=0,84), пора року (ФН=0,89), проживання у місті (ФН=0,74) і коротка тривалість грудного вигодовування (ФН=0,85). У випадках захворювання дитини на серозний менінгіт найбільшу значущість мали наступні фактори: вік пацієнта (ФН=0,76), перебування в дитячому колективі (ФН=0,68), ускладнений перебіг вагітності (ФН=0,86), відсутність вакцинації або лише частково проведені профілактичні щеплення (ФН=0,77).

2. При дослідженні частоти основних менінгеальних симптомів з'ясовано, що пацієнтів із серозними менінгітами достовірно частіше, порівняно з гнійними менінгітами реєстрували наступні симптоми: ригідність м'язів потилиці – $(87,5 \pm 4,7) \%$, світлобоязнь – $(41,7 \pm 7,2) \%$, симптом Керніга – $(70,8 \pm 6,5) \%$. У хворих з гнійними менінгітами частіше спостерігались судоми – $(15,3 \pm 7,1) \%$, тактильна гіперестезія – $(23,8 \pm 8,2) \%$ ($p < 0,05$), сонливість – $(76,9 \pm 8,2) \%$ ($p < 0,05$)

3. У дітей з менінгітами значно підвищувалась активність лактатдегідрогенази у лікворі: при серозних менінгітах – $(31,5 \pm 6,4)$ од., при гнійних – $(149,3 \pm 22,8)$ од.; активність цього ферменту спинномозкової рідини достовірно, у декілька раз, перевищувала відповідний показник дітей групи порівняння – $(17,5 \pm 1,9)$ од. ($p < 0,01$). Підвищення активності

лактатдегідрогенази у спинномозковій рідині при менінгітах свідчить про порушення обміну речовин в центральній нервовій системі і є маркером ступеня ураження оболонок мозку.

4. Рівень прокальцитоніну у лікворі хворих з гнійними менінгітами становив $(0,123 \pm 0,041)$ нг/мл і був втричі вищим, порівняно із серозними менінгітами – $(0,035 \pm 0,006)$ нг/мл ($p < 0,01$) та групою порівняння – $(0,025 \pm 0,003)$ нг/мл ($p < 0,01$).

5. Незалежно від виду менінгіту, рівні прозапальних і протизапальних цитокінів у лікворі (фактору некрозу пухлин, інтерлейкінів 1 β , 10) перевищували відповідні показники у крові, що свідчить про активну інтратекальну продукцію інтерлейкінів при запаленні оболонок мозку, а також активацію місцевих імунних реакцій у відповідь на інвазію збудника, та виключає дифузію цитокінів з крові, зумовлену підвищеною проникністю гематоенцефалічного бар'єру. У дітей з гнійними менінгітами співвідношення між рівнем фактору некрозу пухлин у лікворі та крові ($\text{TNF-}\alpha_{\text{ліквор}}/\text{TNF-}\alpha_{\text{кров}}$) у перші доби хвороби становило $(29,53 \pm 8,30)$ од., а при серозних менінгітах було в 15 раз нижчим – $(1,96 \pm 0,28)$ од. ($p < 0,001$). Подібні закономірності виявлено і для співвідношення між вмістом прозапального цитокіну інтерлейкіну 1 β у лікворі та крові.

6. У хворих із серозними менінгітами виявлено значну активацію Th2 імунної відповіді з вираженою продукцією тканинами нервової системи протизапальних цитокінів і наростанням їх рівнів у лікворі, що відображено співвідношенням $\text{IL-10}_{\text{ліквор}}/\text{TNF-}\alpha_{\text{ліквор}}$, яке у перші доби від початку захворювання становило $(23,35 \pm 2,08)$ од. У дітей з гнійними менінгітами навпаки спостерігалась перевага Th1 відповіді, яка характеризується інтенсивним синтезом прозапальних цитокінів та достовірно нижчим індексом $\text{IL-10}_{\text{ліквор}}/\text{TNF-}\alpha_{\text{ліквор}}$ – $(4,68 \pm 1,02)$ од. ($p < 0,001$). Це спричиняє тривалу санацію ліквору при серозних менінгітах, а також тяжкий загальний стан і значні запальні зміни ліквору дітей з гнійними менінгітами.

7. Для диференційної діагностики гнійних і серозних менінгітів високу цінність мають результати імунологічних досліджень ліквору і крові, а саме: збільшення вмісту у лікворі рівня фактору некрозу пухлин- α (КСШ=2,25), низька концентрація інтерлейкіну-10 у лікворі (КСШ=2,80), підвищена ШОЕ (КСШ=1,1). Модель логістичної регресії, яка включає ці показники, дає змогу розрахувати індивідуальні високочутливі та специфічні показники ризику гнійного менінгіту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики гнійних менінгітів у дітей, коли рутинні обстеження крові й ліквору є недостатньо інформативними, доцільно визначати рівні прозапального цитокіну – фактору некрозу пухлин- α у цих біологічних субстратах і розрахувати співвідношення $TNF-\alpha_{\text{ліквор}}/TNF-\alpha_{\text{кров}}$. Якщо воно перевищує 20, то ризик гнійного менінгіту є високим.

2. З метою диференційної діагностики гнійних і серозних менінгітів варто використовувати запропоновану нами формулу логістичної регресії, яка включає визначення фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-10 у лікворі та швидкості осідання еритроцитів. Отримане значення $p \geq 0,5$ свідчить про високу ймовірність розвитку гострого гнійного менінгіту (гіпотетично бактерійної етіології), а при значенні $p < 0,5$ менінгіт радше є серозним (вірусної етіології).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний у детей / Н. В. Скрипченко, М. В. Иванова, Г. П. Иванова и др. *Педиатрия*. 2007. Т. 86, № 1. С. 101–113.
2. Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов / И. С. Королева, Г. В. Белошицкий, Л. В. Спирихина и др. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009. № 1. С. 5–8.
3. Алифанова С. Бактериальные менингиты у детей. *3 турботою про дитину*. 2017. № 4. С. 15–19.
4. Бабич Г. Н. Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера при нейроинфекциях. *Нейроиммунология*. 2003. Т. 103, № 1. С. 51–56.
5. Белошицкий Г. В., Королева И. С. Клинико–эпидемиологические особенности пневмококковых менингитов. *Эпидемиология и инфекционные заболевания*. 2007. № 2. С. 20–23.
6. Бойко Л. Т. Современные методы лабораторной диагностики серозных менингитов. *Український вісник психоневрології*. 2014. Т. 22, № 2. С. 25–27.
7. Бондаренко А. М. Криптококовий менингіт – особливості лікування (частина I). *Інфекційні хвороби*. 2015. № 2. С. 93–107.
8. Брико Н. И. Менингококковая инфекция (клиника, диагностика, лечение, профилактика). *Фарматека*. 2011. № 4. С. 56–63.
9. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В. Бактериальные гнойные менингиты. *Справочник фельдшера и акушерки*. 2014. № 10. С. 10–17.
10. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В. Ликворологические исследования при бактериальных гнойных менингитах. *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8, № 2, прил.: Материалы IV Конгресса Евро-азиатского Общества по Инфекционным Болезням. С. 29–30.

11. Виговська О. В., Ковалюх І. Ю. Особливості клінічної картини менінгіту у дітей перших трьох років життя за даними КМДКІЛ у 2010-2015 роках. *Проблеми військової охорони здоров'я* : зб. наук. пр. Київ, 2017. Вип. 49, т. 1. С. 52–60.
12. Виговська О. В., Ковалюх І. Ю. Особливості клінічної картини менінгітів у дітей перших трьох років життя за даними Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні у 2010–2015 роках. *Актуальна інфектологія*. 2017. Т. 5, № 5. С. 223–227.
13. Випадок доброякісного рецидивуючого асептичного менінгіту Молларе, що викликаний вірусом простого герпесу (HSV 1/2), у 9-річної дитини / В. В. Євтушенко, С. О. Крамарьов, Т. М. Камінська та ін. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 2. С. 103–105.
14. Волоха А. П. Лікування і профілактика бактеріальних менінгітів у дітей. *Современная педиатрия*. 2013. № 6. С. 143–149.
15. Волоха А. П. Серозні менінгіти у дітей. *Современная педиатрия*. 2014. № 1. С. 39–43.
16. Гайдунь К. В., Лимонов В. Л., Муконин А. А. Бактериальный менингит. Взгляд на проблему в целом и современные подходы к рациональной антибиотикотерапии : информационное пособие для врачей. Смоленск : АБО мед, 2008. 19 с.
17. Генотипирование *Neisseria meningitidis* / К. О. Миронов, Г. А. Шипулин, И. С. Королева и др. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009. № 4. С. 18–21.
18. Гильманов А. Ж. Д-димер: что? как? у кого? с какой целью?. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2009. № 6. С. 38–46.
19. Гнатюк В. В., Покровська Т. В. Асептичний герпесвірусний менінгіт у дитини. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019. № 5. С. 33–35.

20. Дашо М. Б, Гринаш Ю. І, Хомин О. Я. Бактерійні менінгіти у дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2007. № 4. С. 118–119.
21. Делягин В. М. Дифференциальная диагностика менингитов. *Педиатрия*. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2011. № 1. С. 71–74.
22. Деякі епідеміологічні аспекти поширеності менінгітів у Львівській області / О. О. Тарасюк, Б. Є. Мота, Л. Р. Левицька та ін. *Проблеми військової охорони здоров'я* : зб. наук. пр. Київ, 2015. Вип. 44, т. 2. С. 342–347.
23. Джафарова К. А. Принципы эффективной терапии бактериальных гнойных менингитов. *Современная педиатрия*. 2016. № 3. С. 38–40.
24. Дитяча імунологія / Л. І. Чернишова, А. П. Влоха, Л. В. Костюченко та ін ; за ред. Л. І. Чернишової, А. П. Влохи. Київ : Медицина, 2013. 72 с.
25. Еремеева И. Г. Острые менингиты у детей: синдром системного воспалительного ответа, усовершенствование ранней диагностики и лечения : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Саратов. гос. мед. ун-т. Саратов, 2008. 159 с.
26. Ешмоллов С. Н., Ситников И. Г., Мельникова И. М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. *Детские инфекции*. 2018. № 1. С. 17–22.
27. Задирака Д. А., Рябокони О. В. Клініко-патогенетична роль стану прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на гнійні мнінгіти в динаміці захворювання. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т. 18, № 4. С. 29–32.
28. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О., Лукина Е. А. Классические провоспалительные цитокины и их биологические эффекты при заболеваниях печени. *Молекулярная медицина*. 2003. № 3. С. 34–43.

29. Инфекционные болезни [Электронный ресурс] : атлас-руководство / В. Ф. Учайкин и др. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 384 с. URL: <http://www.studmedlib.ru/>
30. Кириенко О. С. Клинико-иммунологические особенности гнойных менингитов у детей в Ставропольском крае : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Ставроп. гос. мед. акад. Ставрополь, 2011. 146 с.
31. Клинико-эпидемиологическая характеристика энтеровирусных менингитов у детей в период подъема заболеваемости 2008-2009 гг. / Гульман Л. А., Мартынова Г. Л., Кутишова И. А. и др. *Детские инфекции*. 2010. № 2. С. 12–15.
32. Клініко-епідеміологічні аспекти менінгітів у Львівській області / О. М. Зінчук, А. Я. Орфін, Н. М. Прикуда та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 3. С. 67–71.
33. Клініко-етіологічна характеристика летальних випадків гнійних менінгітів у дорослих / О. М. Зінчук, А. М. Задорожний, Н. М. Прикуда, Г. П. Сосна. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, № 1. С. 36–45.
34. Клініко-лабораторні особливості перебігу ентеровірусних менінгітів у дорослих і дітей / Д. А. Задирака, О. В. Рябоконт, О. В. Усачова, О. М. Камишний. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 3. С. 342–346.
35. Клінічне використання методу мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для діагностики менінгіту/менінгоенцефаліту. *Infusion chemotherapy*. 2019. № 1. С. 46–47.
36. Козловська А. Криптококовий менінгіт: клінічні рекомендації ВООЗ. *Український медичний часопис*. 2019. № 3. С. 70–71.
37. Козько В. М., Сохань А. В., Бурма Я. І. Діагностичне значення нейроспецифічних маркерів NSE, S-100, GFAP, MBP і BDNF у

- цереброспинальній рідині хворих на вірусний менингіт. *Інфекційні хвороби*. 2018. № 2. С. 22–27.
38. Костинов М. П., Магаршак О. О., Белоногова Е. Г. Факты и суждения о пользе пневмококковой вакцины. *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8, № 4. С. 79–83.
39. Кутищева И. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции и бактериальных гнойных менингитов у детей, роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболеваний : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08. / Краснояр. гос. мед. ун-т. Красноярск, 2010. 128 с.
40. Лисун И. И. Оптимизация интенсивной терапии больных с острым гнойным менингитом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30 / Санкт-Петербург. мед. акад. последипл. образ. СПб., 2004. 88 с.
41. Литвин Г. О., Хомин О. Я. Особливості перебігу ентеровірусної інфекції у дітей у Львівській області впродовж 2015 року. *ScienceRise: Medical Sciense*. 2016. № 5. Р. 19–24.
42. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Резванцев М. В. Ранний прогноз при бактериальных гнойных менингитах. *Журнал инфектологии*. 2011. Т. 3, № 1. С. 53–58.
43. Ляпустин С. Б. Клинико-лабораторное обоснование диагностики бактериальных гнойных менингитов различной этиологии : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Пермск. гос. мед. акад. Пермь, 2006. 168 с.
44. Макинтош Э. Д., Шамшева О. В., Ртищев А. Ю. Стратегия лечения и профилактики пневмококкового менингита у детей. *Детские инфекции*. 2008. № 4. С. 21–27.
45. Маньков М. В., Насыров Р. А. Патоморфогенез гнойных бактериальных менингитов у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005. № 3. С. 59–61.

46. Менингококковая инфекция и пути ее профилактики : пресс-релиз. *Педиатрическая фармакология*. 2011. Т. 8, № 3. С. 113–114.
47. Менінгококова інфекція та бактерійні менінгіти: клініка, діагностика та інтенсивна терапія : метод. рек. / В. В. Кононенко, А. О. Руденко, С. О. Крамарєв та ін. Київ: Ін-т епідем.та інфекц. хвороб ім. Л. В. Громашевського, 2004. 32 с.
48. Молотилова Т. Н. Сравнительная оценка биохимических характеристик СМЖ и крови больных менингитами различной этиологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.01.04 / ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства Здравоохранения и Соц. развития Рос. Федерации. М., 2012. 21 с.
49. Молочный В. П., Новик Е. С., Обухова Г. Т. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами. *Детские инфекции*. 2007. Т. 6, № 2. С. 10–12.
50. Надрага О. Б., Сович Х. П., Хомин О. Я. Гострі енцефаліти у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 2. С. 143–146.
51. Надрага О. Б., Литвин Г. О., Хомин О. Я. Зміни ліквору у дітей зі серозними менінгітами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 383–389.
52. Надрага О. Б., Хомин О. Я. Серозні менінгіти у дітей: розширення діагностичних можливостей. *Актуальна інфектологія*. 2017. № 5. С. 243–245.
53. Нартов П. В. Біологічний метод діагностики бактеріальних менінгітів. *Проблеми військової охорони здоров'я* : зб. наук. пр. Київ, 2014. Вип. 42, т. 2. С. 263–268.
54. Нартов П. В. Полимеразная цепная реакция в диагностике острых менингитов бактериальной и вирусной этиологии. *Международный медицинский журнал*. 2011. № 2. С. 85–87.

55. Нартов П. В. Характеристика цитокинового обміну у хворих на гнійні бактеріальні менінгіти. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2015. № 3. С. 38–40.
56. Наср М. А. Клинико-иммунологические особенности и интерферонотерапия бактериальных гнойных менингитов у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Рос. мед. акад. последиплом. образовании Росздрава. М., 2010. 19 с.
57. Неврологические проявления бактериальных менингитов у детей: современные возможности диагностики и лечения / Л. Н. Мазанкова, О. А. Милованова, Д. А. Моисеевкова, И. А. Солдатова. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2016. Т. 116, № 6. С. 4–9.
58. Некоторые патогенетические аспекты пневмококкового менингита в периоде разгара (экспериментальное исследование) / В. В. Пилипенко, Ю. В. Лобзин, В. Л. Пастушенков и др. *Журнал инфектологии*. 2011. Т. 3, № 2. С. 33–39.
59. Особенности острых нейроинфекций в клинике детских инфекционных болезней г. Киева / В. В. Евтушенко, А. И. Марков, С. А. Крамарев и др. *Актуальная инфектология*. 2015. № 4. С. 94–97.
60. Особенности продукции цитокинов при менингококковой инфекции у детей / Л. Н. Мазанкова, М. А. Наср, Г. Д. Гусева и др. *Детские инфекции*. 2010. Т. 9, №1. С. 17–23.
61. Особенности течения бактериальных гнойных менингитов с летальным исходом: ретроспективный анализ 125 случаев заболевания у детей / А. А. Вильниц, Н. В. Скрипченко, В. Е. Карев, М. В. Иванова. *Инфекционные болезни*. 2017. Т. 15, № 2. С. 19–24.
62. Патогенетичні механізми ушкодження мозку при нейроінфекціях у дітей / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Т. В. Сердюк, Ю. М. Лисиця. *Актуальная инфектология*. 2014. № 4. С. 64–69.

63. Передрійчук О., Катеринич К. Нейроінфекція у практиці педіатра (аналіз клінічних випадків із нетиповим перебігом). *З турботою про дитину*. 2018. № 3. С. 26–28.
64. Перекопайко Ю. М. Фактори ризику розвитку інфекційних ускладнень при вогнепальних пораненнях черепа та головного мозку в гострому та ранньому періодах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 617–626.
65. Пилипенко В. В., Лобзин Ю. В., Резванцев М. В. Математическое моделирование раннего индивидуального прогноза характера течения бактериального гнойного менингита [Электронный ресурс] // Medline.ru. 2011. Т. 12. С. 105–128. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art10.html>
66. Платонов А. Е. Резистентность человека к генерализованным бактериальным инфекциям (на примере менингококковой инфекции). *Вестник РАМН*. 1999. № 5. С. 40–45.
67. Покровский В. И., Таточенко В. К. Гемофильная инфекция тип b. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005. № 1. С. 5–8.
68. Потенциальная поливакцина на основе микробной IgA1-протеазы для профилактики бактериальных менингитов / А. П. Аллилуев, О. В. Котельникова, А. А. Зинченко и др. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016. Т. 15, № 6. С. 88–94.
69. Практические подходы к лечению бактериальных менингитов / И. А. Александрова, В. Б. Белобородов, В. В. Пилипенко и др. *Антибиотики и химиотерапия*. 2007. Т. 52, № 3. С. 3–21.
70. Проблеми лікування та профілактики пневмококової інфекції в дітей / Л. І. Чернишова, А. М. Гільфанова, А. В. Бондаренко та ін. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 4. С. 189–194.
71. Протасов А. Д., Рыжов А. А., Жестков А. В. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и

- гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2013. Т. 6, вып. 2. С. 60–65.
72. Сачек М. М. Патогенетические аспекты синдрома интоксикации при вирусных и бактериальных менингитах и менингоэнцефалитах : дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 342 с.
73. Свістильник Р. В., Пипа Л. В., Свістильнік Т. В. Клінічні особливості розвитку основних симптомів при гострому менінгіті в дітей. *Здоровье ребенка*. 2008. № 2. С. 105–108.
74. Сепиашвили Р. И., Балмасова И. П. Физиологические основы функционирования новой субпопуляции лимфоцитов – ЕКТ. *Аллергология и иммунология*. 2005. № 6. С. 14–22.
75. Серотипи пневмококів при назофарингеальному носійстві та менінгітах, їх чутливість до антибіотиків у дітей / Л. І. Чернишова, А. М. Гільфанова, А. В. Бондаренко та ін. *Современная педиатрия*. 2016. № 6. С. 68–74.
76. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие клинические формы пневмококковых инфекций / Ю. В. Лобзин, Н. В. Сидоренко С. М. Харит и др. *Журнал инфектологии*. 2013. Т. 5, № 4. С. 35–41.
77. Скицюк А. С. Диференційна діагностика гнійних та серозних менінгітів. *Сучасні інфекції*. 2008. № 4. С. 94–98.
78. Современные возможности ликвородиагностики менингитов у детей / Л. Н. Мазанкова, Г. Д. Гусева, Д. А. Моисеенкова, Г. В. Крючкова *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014. Т. 59, № 5. С. 26–35.
79. Современные клинические рекомендации по антибактериальной терапии / под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. Смоленск : МАКМАХ, 2007. Вып. 2. С. 99–141.

80. Сомова Л. М., Плехова Н. Г., Дробот Е. И. Способ дифференциальной диагностики гнойного и серозного менингитов у детей. *Успехи современной биологии*. 2011. Т. 131, № 1. С. 37–49.
81. Сохань А. В. Рівень альбуміну в цереброспінальній рідині хворих на гострі бактеріальні та вірусні менінгіти. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 6, № 1. С. 38–44.
82. Сохань А. В. Рівень нейрон-специфічної енолази та білка S-100 у цереброспінальній рідині хворих на гострі бактеріальні менінгіти. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 4. С. 73–76.
83. Сучасні клініко-лабораторні особливості ентеровірусних менінгітів / О. В. Усачова, К. С. Миронова, О. М. Фірюліна та ін. *Патологія*. 2014. № 1. С. 76–79.
84. Тагаченкова Т. А. Основные направления и результаты научных исследований по проблеме менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009. № 2. С. 40–44.
85. Усачова О. В. Ентеровірусні менінгіти у дітей: підходи до формування алгоритму ранньої діагностики. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2015. Вип. 44. С. 363–367.
86. Усачова О. В., Коломєєць В. В., Фірюліна О. М. Сучасні клініко-епідеміологічні особливості ентеровірусних менінгітів. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 3. С. 124–127.
87. Успешное излечение вторичного гнойного менингита и вентрикулита, вызванного мультирезистентным *Acinetobacter baumannii* / Е. Н. Райбужис, В. В. Кузьков, В. Г. Порохин, М. Ю. Киров. *Вестник интенсивной терапии*. 2016. № 2. С. 85–88.
88. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В. Инфекционные болезни у детей. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с. URL: <http://www.studmedlib.ru/>

89. Харламова Т. В. Клиническая значимость изменений центральной и периферической гемодинамики у больных с тяжелым течением гнойных бактериальных менингитов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Моск. гос. мед.-стомат. ун-т. М., 2009. 20 с.
90. Хомин О.Я. Верифікація діагнозу менінгіту у дітей з недостатньо інформативними змінами у спинномозковій рідині. *Науковий прогрес третього тисячоліття* : матеріали XIV Всеукраїнської наук.-практ. інтернет-конф. Кривий Ріг, 2015. С. 9–14.
91. Хомин О. Я. Диференційна діагностика серозних менінгітів у дітей. *Науковий підхід до вирішення ключових проблем* : матеріали наук.-практ. конф. Кривий Ріг, 2015. С. 27–32.
92. Хомин О. Я. Клінічні особливості менінгітів у дітей, госпіталізованих до Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні впродовж 2017 року. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2018. № 2-3. С. 13–17.
93. Хомин О. Я., Надрага О. Б. Активність лактатдегідрогенази ліквору в дітей з серозними менінгітами. *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики* : зб. тез наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Київ, 2017. С. 68–70.
94. Чи потрібна Нів вакцинація дітям в Україні? / Л. І. Чернишова, А. В. Бондаренко, Н. П. Винник та ін. *Здоров'я ребенка*. 2010. № 2. С. 120–123.
95. Чуклин С. Н., Переяслов А. А. Интерлейкины. Львов : Лига–Пресс, 2005. 481 с.
96. Шуляк В. І. Генетичне забезпечення міжнейронних взаємодій у хворих на менінгіт. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 3. С. 59–72.
97. Шуляк В. І. Роль генетичних модифікацій факторів природного імунітету при менінгіті. *Інфекційні хвороби*. 2016. № 4. С. 82–89.

98. Шуляк В. Принципи реабілітації хворих на менінгіт. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві*. 2015. № 1. С. 89–92.
99. Эмонд Р. Т. Д., Уэлсби Ф. Д., Роуланд Х. А. К. Атлас инфекционных заболеваний / под ред. В. В. Малеева, Д. В. Усенко. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. URL: <http://www.rosmedlib.ru/>
100. Энтеровирусные инфекции и менингит у детей / А. С. Шишов, М. В. Базарова, И. А. Бланк и др. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2016. Т. 116, № 2. С. 91–95.
101. Энтеровирусный менингит: особенности течения и диагностики на современном этапе / Л. Р. Корецкая, В. Г. Слатвитский, И. В. Будаева и др. *Здоровье ребенка*. 2016. № 8. С. 78–81.
102. Яковлев С. В. Бактериальные менингиты в отделении и интенсивной терапии. *Consilium Medicum*. 2001. Т. 3, № 11, прилож. 72 с.
103. Ярош О. О. Клінічне значення іритативних феноменів у ранній діагностиці менінгітів і менінгоенцефалітів. *Інфекційні хвороби*. 2012. № 4. С. 52–56.
104. Ячник І. М. Діагностична цінність С–реактивного протеїну у диференційній діагностиці сепсису та синдрому системної запальної. *Клінічна хірургія*. 2015. № 9. С. 33–35.
105. Abraham C. R. The role of the acute-phase protein alpha 1-antichymotrypsin in brain dysfunction and injury. *Res. Immunol.* 1992. Vol. 143, № 6. P. 631–636.
106. Acute phase response after fatal traumatic brain injury / B. Ondruschka, S. Schuch, D. Pohlert et al. *Int. J. Legal. Med.* 2018. Vol. 132, № 2. P. 531–539.
107. Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009. Vol. 113, № 13. P. 2878–2887.

108. Ahmed S., Biswas T., Paul S. P. Septicemia, Meningitis and Bilateral Subdural Empyema in an Infant Caused by *Staphylococcus aureus*. *Mymensingh Med. J.* 2018. Vol. 27, № 4. P. 898–903.
109. Aminpour S., Tinling S. P., Brodie H. A. Role of tumor necrosis and clinicopathological correlations. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 272. P. 1003–1010
110. Andes D. R., Craig W. A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1999. Vol. 13, № 3. P. 595–618.
111. Arjunaraja S., Paoletti L. C., Snapper C. M. Structurally identical capsular polysaccharide expressed by intact Group B *Streptococcus* versus *Streptococcus pneumoniae* elicits distinct murine polysaccharide-specific IgG responses in vivo. *J. Immunol.* 2012. Vol. 188, № 11. P. 5238–5246.
112. Aseptic meningitis in children with herpes zoster / O. Khomyn, T. Pokrovska, V. Hnatiuk, A. Nadraga. *36th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases* : abstract book, Malmo, May 28 – June 2 2018. Malmo, 2018. P. 236
113. Attenuation of cerebrospinal fluid inflammation by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin versus that by ceftriaxone in experimental pneumococcal meningitis / D. Grandgirard, K. Oberson, A. Buhlmann et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54, № 3. P. 1323–1326.
114. Attenuation of penicillin resistance in a peptidoglycan O-acetyl transferase mutant of *Streptococcus pneumoniae* / M. I. Crisóstomo, W. Vollmer, A. S. Kharat et al. *Mol. Microbiol.* 2006. Vol. 61, № 6. P. 1497–1509.
115. B7-H1-deficiency enhances the potential of tolerogenic dendritic cells by activating CD1d-restricted type II NKT cells / C. Brandl, S. Ortler, T. Herrmann et al. *PLoS One.* 2010. Vol. 5, № 5. P. e10800.

116. Bacteremia causes hippocampal apoptosis in experimental pneumococcal meningitis / C. Østergaard, S. L. Leib, I. Rowland, C. T. Brandt. *BMC Infect. Dis.* 2010. Vol. 10. P. 1.
117. Bacterial meningitis among children with cochlear implants beyond 24 months after implantation / K. R. Biernath, J. Reefhuis, C. G. Whitney, E. A. Mann. *Pediatrics.* 2006. Vol. 117, № 2. P. 284–289.
118. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors / C. J. Chang, W. N. Chang, L. T. Huang et al. *Brain Dev.* 2004. Vol. 26, № 3. P. 168–175.
119. Bacterial programmed cell death of cerebral endothelial cells involves dual death pathways / D. Bermpohl, A. Halle, D. Freyer et al. *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115, № 6. P. 1607–1615.
120. Bahr N. C., Boulware D. R. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomark. Med.* 2014. Vol. 8, № 9. P. 1085–103.
121. Baraff L. J., Lee S. I., Schriger D. L. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. I.* 1993. Vol. 12, № 5. P. 389–394.
122. Bennett J.E, Dolin R., Blaser M.J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition. Elsevier, 2020, P. 1178–1180.
123. Blocking of leukocyte accumulation in the cerebrospinal fluid augments bacteremia and increases lethality in experimental pneumococcal meningitis / C. T. Brandt, J. D. Lundgren, N. Frimodt-Møller et al. *J. Neuroimmunol.* 2005. Vol. 166, № 1–2. P. 126–131.
124. Brain-derived neurotrophic factor protects against multiple forms of brain injury in bacterial meningitis / Y. D. Bifrare, J. Kummer, P. Joss et al. *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 191, № 1. P. 40–45.

125. Brain-derived neurotrophic factor rescues neurons from bacterial meningitis / L. Li., Q. X. Shui, K. Liang, H. Ren. *Pediatr. Neurol.* 2007. Vol. 36, № 5. P. 324–329.
126. Branco R. G., Amoretti C. F., Tasker R. C. Meningococcal disease and meningitis. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2007. Vol. 83, № 2, suppl. P. S46–53.
127. Brivet F. G., Jacobs F. M., Megarbane B. Cerebral output of cytokines in patients with pneumococcal meningitis. *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33, № 11. P. 2721–2722.
128. Bromberg K. Lactate concentrations in cerebrospinal fluid. *Infect. Dis.* 1980. Vol. 142, № 2. P. 307–308.
129. Brouwer M. C., Tunkel A. R., van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010. Vol. 23, № 3. P. 467–492.
130. Brundage J. F. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet. Infect. Dis.* 2006. Vol. 6, № 5. P. 303–312.
131. Butenas S., Orfeo T., Mann K. G. Tissue factor in coagulation: which? where? when?. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, № 12. P. 1989–1996.
132. Cassady K. A., Whitley R. J. Pathogenesis and pathophysiology of viral infections of the central nervous system. *Infections of the Central Nervous System* / eds. Scheld W. M., Whitley R. J., Marra C. M. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2014. P. 1210-1234.
133. CD46 in meningococcal disease / L. Johansson, A. Rytönen, P. Bergman et al. *Science*. 2003. Vol. 301, № 5631. P. 373–375.
134. Cell wall-mediated neuronal damage in early sepsis / C. J. Orihuela, S. Fillon, S. H. Smith-Sielicki et al. *Infect. Immunol.* 2006. Vol. 74, № 7. P. 3783–3789.

135. Cerebral vasculature is the major target of oxidative protein alterations in bacterial meningitis / M. Schaper, S. Gergely, J. Lykkesfeldt et al. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002. Vol. 61, № 7. P. 605–613.
136. Cerebrospinal fluid cytokines in the diagnosis of bacterial meningitis in infants / L. Srinivasan, L. Kilpatrick, S. S. Shah et al. *Pediatr. Res.* 2016. Vol. 80, № 4. P. 566–572.
137. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis / N. T. Huy, N. T. Thao, D. T. Diep et al. *Critical Care.* 2010. Vol. 14, № 6. P. R240.
138. Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase isoenzymes in children with bacterial and aseptic meningitis / M. Nussinovitch, Y. Finkelstein, K. P. Elishkevitz et al. *Transl. Res.* 2009. Vol. 154, № 4. P. 214–218.
139. Cerebrospinal fluid procalcitonin as a biomarker of bacterial meningitis in neonates / Z. Reshi, M. Nazir, W. Wani et al. *J. Perinatol.* 2017. Vol. 37, № 8. P. 927–931.
140. Cerebrospinal fluid TNF- α , IL-6, and IL-8 in children with bacterial meningitis / R. Prasad, R. Kapoor, R. Srivastava et al. *Pediatr. Neurol.* 2014. Vol. 50, № 1. P. 60–65.
141. Cerebrospinal fluid white cell count: discriminatory or otherwise for enteroviral meningitis in infants and young children? / N. W. Tan, E. Y. Lee, G. M. Khoo et al. *J. Neurovirol.* 2016. Vol. 22, № 2. P. 213–217.
142. Chadwick D. R. Viral meningitis. *Brit. Med. Bull.* 2005. Vol. 75-76, № 1. P. 1–14.
143. Chatterly S., Sun T., Lien Y. Diagnostic value of lactate dehydrogenase isoenzymes in cerebrospinal fluid. *J. Clin. Lab. Anal.* 1991. Vol. 5, № 3. P. 168–174.
144. Chemokines and chemotaxis of leukocytes in infectious meningitis / Lahrtz F., Piali L., Spanaus K. S. et al. *J. Neuroimmunol.* 1998. Vol. 85, № 1. P. 33–43.

145. Chemotactic factors in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis / P. J. Zwijnenburg, T. van der Poll, J. J. Roord, A. M. van Furth. *Infection and Immunity*. 2006. Vol. 74, № 3. P1445–1451.
146. Circulating levels of vasoactive peptides in patients with acute bacterial meningitis / R. M. G. Berg, G. I. Strauss, F. Tofteng et al. *Intensive Care Med*. 2009. Vol. 35, № 9. P. 1604–1608.
147. Clark C. Calculated decisions: bacterial meningitis score for children. *Pediatr. Emerg. Med. Pract.* 2018. Vol. 15, suppl. 11. P. CD1-CD3.
148. Clinical-epidemiological characteristics of aseptic meningitis in children of Khmelnytskyi region (Podilskyi Region, Ukraine): fourteen-year epidemiological observation / L. V. Pypa, R. V. Svistilnik, Yu. N. Lysytsia et al. *Журнал інфектології*. 2019. Т.11, №11. С. 41–45.
149. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data / S. Curtis, K. Stobart, B. Vandermeer et al. *Pediatrics*. 2010. Vol. 126, № 5. P. 952–960.
150. Coagulation, coma, and outcome in bacterial meningitis—an observational study of 38 adult cases / M. Kowalik, T. Smiatacz, M. Hlebowicz et al. *J. Infect.* 2007. Vol. 55, № 2. P. 141–148.
151. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis / M. Hoogman, D. van de Beek, M. Weisfelt et al. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007. Vol. 78, № 10. P. 1092–1096.
152. Coimbra R. S., Loquet G., Leib S. L. Limited efficacy of adjuvant therapy with dexamethasone in preventing hearing loss due to experimental pneumococcal meningitis in the infant rat. *Pediatr. Res*. 2007. Vol. 62, № 3. P. 291–294.
153. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children / Bogaert D., van Belkum A., Sluijter M. et al. *Lancet*. 2004. Vol. 363, № 9424. P. 1871–1872.

154. Combination of daptomycin plus ceftriaxone is more active than vancomycin plus ceftriaxone in experimental meningitis after addition of dexamethasone / U. Egermann, Z. Stanga, A. Ramin et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53, № 7. P. 3030–3033.
155. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors / C. H. Lu, C. R. Huang, W. N. Chang et al. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002. Vol. 104, № 4. P. 352–358.
156. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis / C. H. Yo, P. S. Hsieh, S. H. Lee et al. *Ann. Emerg. Med.* 2012. Vol. 60, № 5. P. 591–600.
157. Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research / X. Zhou, M. S. Fragala, J. E. McElhaney, G. A. Kuchel. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2010. Vol. 13, № 5. P. 541–547.
158. Contribution of different pneumococcal virulence factors to experimental meningitis in mice / S. Ricci, A. Gerlini, A. Pammolli et al. *BMC Infect. Dis.* 2013. Vol. 13, № 1. P. 444–460.
159. Cytokine levels in the serum of healthy subjects / G. Kleiner, A. Marcuzzi, V. Zanin et al. *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. P. 434010.
160. Cytokine profiles in cerebrospinal fluid of patients with meningitis at a tertiary general hospital in China / Q. Liu, Y. Gao, B. Zhang et al. *J. Microbiol., Immunol., Infect.* 2018. Vol. 53, № 2. P. 216–224.
161. Decade of Invasive Meningococcal Disease Surveillance in Poland / A. Skoczyńska, I. Waśko, A. Kuch. et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 8. P. e71943.

162. Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis / E. S. Schut, M. C. Brouwer, J. de Gans et al. *Neurology*. 2009. Vol. 73, № 23. P. 1988–1995.
163. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study / M. Auburtin, M. Wolff, J. Charpentier et al. *Crit. Care Med*. 2006. Vol. 34, № 11. P. 2758–2765.
164. Dexamethasone prevents LPS-induced microglial activation and astroglial impairment in an experimental bacterial meningitis co-culture model / D. Hinkerohe, D. Smikalla, A. Schoebel et al. *Brain Res*. 2010. Vol. 1329. P. 45–54.
165. Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis / A. Pormohammad, S. M. Riahi, M. J. Nasiri et al. *J. Infect*. 2017. Vol. 74, № 6. P. 545–554.
166. Diffuse cerebral intravascular coagulation and cerebral infarction in pneumococcal meningitis / M. D. I. Vergouwen, E. S. Schut, D. Troost, D. van de Beek. *Neurocrit. Care*. 2010. Vol. 13, № 2. P. 217–227.
167. Dinarello C. A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996. Vol. 87, № 6. P. 2095–2147.
168. Distinction between bacterial meningitis and viral meningitis / M. Chalumeau, F. Dubos, D. Gendrel et al. Pat. US 8.232.046 B2. Int. Cl. C12Q 1/00, G01N 31/00, G01N 33/48.; assignee Assistance Publique-Hopitaux de Paris. № 12/097.711 ; PCT Filed 14.12.2006 ; Date of Patent 31.07.2012.
169. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis / S. N. Faust, M. Levin, O. B. Harrison et al. *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 345, № 6. P. 408–416.

170. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis / H. E. Hsu, K. A. Shutt, M. R. Moore et al. *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360, № 3. P. 244–256.
171. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS task force on acute bacterial meningitis in older children and adults / A. Chaudhuri, P. Martinez-Martin, P. G. Kennedy et al. *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15, № 7. P. 649–659.
172. Elevations of novel cytokines in bacterial meningitis in infants / L. Srinivasan, L. Kilpatrick, S. Shah et al. *PLoS One.* 2018. Vol. 13, № 2. P. e0181449.
173. Enhanced susceptibility to acute pneumococcal otitis media in mice deficient in complement C1qa, factor B, and factor B/C2 / H. H. Tong, Y. X. Li, G. L. Stahl, J. M. Thurman. *Infect. Immunol.* 2010. Vol. 78, № 3. P. 976–983.
174. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in infants and children the United States. 2011-2014 / R. Hasbun, S. H. Wootton, N. Rosenthal et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019. Vol. 38. P. 37–41.
175. Fibronectin mediates Op-dependent internalization of *Neisseria meningitidis* in human brain microvascular endothelial cells / A. Unkmeir, K. Latsch, G. Detrich et al. *Mol. Microbiol.* 2002. Vol. 46, № 4. P. 933–946.
176. Fitch M. T., van de Beek D. Drug insight: steroids in CNS infectious diseases—new indications for an old therapy. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008. Vol. 4, № 2. P. 97–104.
177. Forrester J. V., McMenamin P., Dando S. J. CNS infection and immune privilege. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. Vol. 19, № 11. P. 655–671.
178. Functional T-Cell deficiency in adolescents who experience serogroup C meningococcal disease despite receiving the meningococcal serogroup C conjugate vaccine / R. A. Foster, J. Carling, A. Lees et al. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010. Vol. 17, № 7. P. 1104–1110.

179. Functionality and opposite roles of two interleukin 4 haplotypes in immune cells / G. Anovazzi, M. C. Medeiros, S. C. Pigossi et al. *Genes. Immunol.* 2017. Vol. 18, № 1. P. 33–41.
180. Geldhoff M., Mook-Kanamori B. B., van de Beek D. Macrophage migration inhibitory factor, infection, the brain, and corticosteroids. *Crit. Care.* 2009. Vol. 13, № 4. P. 170.
181. Gerber J., Nau R. Mechanisms of injury in bacterial meningitis. *Curr. Opin. Neurol.* 2010. Vol. 23, № 3. P. 312–318.
182. Geyer S., Jacobs M., Hsu N. J. Immunity Against Bacterial Infection of the Central Nervous System: An Astrocyte Perspective. *Front. Mol. Neurosci.* 2019. Vol. 12. P. 57.
183. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis / K. Edmon, A. Clark, V. S. Korczak et al. *Lancet Infect. Dis.* 2010. Vol. 10, № 5. P. 317–328.
184. Global epidemiology of invasive meningococcal disease / R. Z. Jafri, A. Ali, N. E. Messonnier et al. *Population Health Metrics.* 2013. Vol. 11, № 1. P. 17–26.
185. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis / A. M. Oordt-Speets, R. Bolijn, R. C. van Hoorn et al. *PLoS One.* 2018. Vol. 13, № 6. P. e0198772.
186. Gould J. M., Weiser J. N. The inhibitory effect of C-reactive protein on bacterial phosphorylcholine platelet-activating factor receptor mediated adherence is blocked by surfactant. *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 186, № 3. P. 361–371.
187. Gp96 is a receptor for a novel *Listeria monocytogenes* virulence factor, Vip, a surface protein / D. Cabanes, S. Sousa, A. Cebria et al. *EMBO J.* 2005. Vol. 24, № 15. P. 2827–2838.
188. Hasbun R. Update and advances in community acquired bacterial meningitis. *Curr. Opin Infect. Dis.* 2019. Vol. 32, № 3. P. 233–238.

189. High pneumococcal DNA loads are associated with mortality in Malawian children with invasive pneumococcal disease / E. D. Carrol, M. Guiver, S. Nkhoma et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007. Vol. 26, № 5. P. 416–422.
190. Hoffman O., Weber R. J. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Ther. Adv. Neurol Dis.* 2009. Vol. 2, № 6. P. 1–7.
191. Holley M. M., Kielian T. Th1 and Th17 cells regulate innate immune responses and bacterial clearance during central nervous system infection. *J. Immunol.* 2012. Vol. 188, № 3. P. 1360–1370.
192. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature / P. Balmer, C. Burman, L. Serra, L. York. *J. Hum. Vaccin. Immunother.* 2018. Vol. 14, № 5. P. 1118–1130.
193. In vivo regulation of neutrophil apoptosis by C5a during sepsis / R. F. Guo, L. Sun, H. Gao et al. *J. Leukoc. Biol.* 2006. Vol. 80, № 6. P. 1575–1583.
194. Increased activin levels in cerebrospinal fluid of rabbits with bacterial meningitis are associated with activation of microglia / U. Michel, J. Gerber, A. E O'Connor et al. *J. Neurochem.* 2003. Vol. 86, № 1. P. 238–245.
195. Integrin-linked kinase is required for vitronectin mediated internalization of *Streptococcus pneumoniae* by host cells / S. Bergmann, A. Lang, M. Rohde et al. *J. Cell Sci.* 2009. Vol. 122, pt. 2. P. 256–267.
196. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human brain microvascular endothelial cells: role of MAP – and tyrosine kinases in invasion and inflammatory cytokine release / O. Sokolova, N. Heppel, R. Jagerhuber et al. *Cell Microbiol.* 2004. Vol. 6, № 12. P. 153–166.
197. Interleukin-1-beta and tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis / R. B. Tang, B. H. Lee, R. L. Chung et al. *Childs Nerv. Syst.* 2001. Vol. 17, № 8. P. 453–456.

198. Jensen S. S., Gad M. Differential induction of inflammatory cytokines by dendritic cells treated with novel TLR-agonist and cytokine based cocktails: targeting dendritic cells in autoimmunity. *J. Inflamm.* 2010. Vol. 7. P. 37.
199. Jubelt B., Lipton H. L. Enterovirus/picornavirus infections. *Handb. Clin. Neurol.* 2014. Vol. 123. P. 379–416.
200. Kepa L., Oczko-Grzesik B., Błedowski D. Evaluation of cerebrospinal fluid and plasma lactate dehydrogenase activity in patients with purulent, bacterial meningoencephalitis. *Przegl. Epidemiol.* 2006. Vol. 60, № 2. P. 291–298.
201. Kliegman R. Nelson textbook of pediatrics: - Edition 21.: Elsevier, 2020, Philadelphia, PA, P.1325-1344.
202. Ku L. C., Boggess K. A., Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin. Perinatol.* 2015. Vol. 42, № 1. P. 29–45.
203. Laminin receptor initiates bacterial contact with the blood brain barrier in experimental meningitis models / C. J. Orihuela, J. Mahdavi, J. Thornton et al. *J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 119, № 6. P. 1638–1646.
204. Lepage P., Dan B. Infantile and childhood bacterial meningitis. *Handb. Clin. Neurol.* 2013. Vol. 112. P. 1115–1125.
205. Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38, № 2, suppl. P. S26–34.
206. Lu J., Genzen J. R., Grenache D. G. Development of an enzymatic assay to measure lactate in perchloric acid-precipitated cerebrospinal fluid. *Clin. Chim. Acta.* 2018. Vol. 483. P. 142–144.
207. Ly-6G+CCR2 myeloid cells rather than Ly- 6ChighCCR2+monocytes are required for the control of bacterial infection in the central nervous system / A. Mildner, M. Djukic, D. Garbe et al. *J. Immunol.* 2008. Vol. 181, № 4. P. 2713–2722.

208. Macrophages and myeloid dendritic cells, but not plasmacytoid dendritic cells, produce IL-10 in response to MyD88- and TRIFdependent TLR signals, and TLR-independent signals / A. Boonstra, R. Rajsbaum, M. Holman et al. *J. Immunol.* 2006. Vol. 177, № 11. P. 7551–7558.
209. McIntosh E. D., Reinert R. R. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. *Expert. Rev. Vaccines.* 2011. Vol. 10, № 1. P. 109–129.
210. McIntyre P. Adjunctive dexamethasone in meningitis: does value depend on clinical setting?. *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9, № 3. P. 229–231.
211. Meningococcal disease: comparison between clinical forms / N. Stella-Silva, S. A. Oliveira, K. B. Marzochi. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2007. Vol. 40, № 3. P. 304–310.
212. Miller K. D., Schnell M. J., Rall G. F. Keeping it in check: chronic viral infection and antiviral immunity in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. Vol. 17. P. 766–776.
213. Mount H. R., Boyle S. D. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment and Prevention. *Am. Fam. Physician.* 2017. Vol. 96, № 5. P. 314–322.
214. Nadraga A., Khomyn O. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in children with aseptic meningitis *Current Issues of Pharmacy and Medical Sciences.* 2020. Vol. 33. №1. P. 6–10.
215. Nakayama T. Causal relationship between immunological responses and adverse reactions following vaccination. *Vaccine.* 2019. Vol. 37, № 2. P. 366–371.
216. Nand N., Sharma M., Saini D. S. Evaluation of lactate dehydrogenase in cases of meningitis. *Adams and Vectors Principle of Neurology.* New York : Medical Pub Division McGraw Hill, 2005. 1398 p.
217. Nigrovic L. E., Kuppermann N., Malley R. Development and Validation of a Multivariable Predictive Model to Distinguish Bacterial From Aseptic

- Meningitis in Children in the Post-Haemophilus influenzae Era. *Pediatrics*. Vol. 110, № 4. P. 712–719.
218. Nigrovic L. E., Malley R., Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch. Dis. Child*. 2012. Vol. 97, № 9. P. 799–805.
219. NOD2 plays an important role in the inflammatory responses of microglia and astrocytes to bacterial CNS pathogens / V. S. Chauhan, D. G. Sterka, Jr. S. R. Furr et al. *Glia*. 2009. Vol. 57, № 4. P. 414–423.
220. Osamura T. Current emergency medicine for neurological disorders in children. *Brain Nerve*. 2010. Vol. 62, № 1. P. 43–50.
221. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis / E. C. Wall, K. M. Ajdukiewicz, R. S. Heyderman, P. Garner. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. № 3. P. CD008806.
222. Ostergaard C., Benfield T. Macrophage migration inhibitory factor in cerebrospinal fluid from patients with central nervous system infection. *Crit. Care*. 2009. Vol. 13, № 3. P. R101.
223. Outbreak of Pneumococcal Meningitis, Paoua Subprefecture, Central African Republic, 2016-2017 / M. E. Coldiron, O. Touré, T. Frank et al. *Emerg. Infect. Dis*. 2018. Vol. 24, № 9. P. 1720–1722.
224. Outpatient management of children at low risk for bacterial meningitis / S. Garcia, J. Echevarri, E. Arana-Arri et al. *Emerg. Med. J*. 2018. Vol. 35, № 6. P. 361–366.
225. Oxidant and antioxidant parameters in the treatment of meningitis / A. Aycicek, A. Iscan, O. Erel et al. *Pediatr. Neurol*. 2007. Vol. 37, № 2. P. 117–120.
226. Oxidative stress in cerebrospinal fluid of patients with aseptic and bacterial meningitis / C. C. de Menezes, A. G. Dorneles, R. L. Sperotto et al. *Neurochem. Res*. 2009. Vol. 34, № 7. P. 1255–1260.

227. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis / B. B. Mook-Kanamori, M. Geldhoff, T. van der Poll, D. van de Beek. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011. Vol. 24, № 3. P. 557–591.
228. Pathophysiology of bacterial infection of the central nervous system and its putative role in the pathogenesis of behavioral changes / T. Barichello, J. S. Generoso, G. Milioli et al. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2013. Vol. 35, № 1. P. 81–87.
229. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury / W. M. Scheld, U. Koedel, B. Nathan, H.-W. Pfister. *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 186, suppl. 2. P. 225–233.
230. Paul W. E. History of interleukin-4. *Cytokine.* 2015. Vol. 75, № 1. P. 3–7.
231. PavB is a surface-exposed adhesin of *Streptococcus pneumoniae* contributing to nasopharyngeal colonization and airways infections / I. Jensch, G. Gámez, M. Rothe et al. *Mol. Microbiol.* 2010. Vol. 77, № 1. P. 22–43.
232. Pediatric reference ranges for proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum by multiplexed immunoassay / M. R. Pranzatelli, E. D. Tate, N. R. McGee et al. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013. Vol. 33, № 9. P. 523–528.
233. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin-and cephalosporin resistant pneumococcal meningitis / A. Ahmed, H. Jafri, I. Lutsari et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. Vol. 43, № 4. P. 876–881.
234. Pneumococcal protein PavA is important for nasopharyngeal carriage and development of sepsis / A. Kadioglu, H. Brewin, T. Härtel et al. *Mol. Oral Microbiol.* 2010. Vol. 25, № 1. P. 50–60.
235. Pneumococcal Serotypes causing Acute Otitis Media among Children in Barcelona (1992–2011): Emergence of the Multi-Resistant Clone ST320 of

- Serotype 19A / A. Gene, E. del Amo, M. Iñigo et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013. Vol. 32, № 4. P. e128–133.
236. Pneumolysin causes neuronal cell death through mitochondrial damage / J. S. Braun, O. Hoffmann, M. Schickhaus et al. *Infect. Immunol.* 2007. Vol. 75, № 9. P. 4245–4254.
237. Ponnampalam A., de Sousa P., Carroll W. Recognising early meningitis: a missed opportunity to diagnose meningitis. *BMJ Case Rep.* 2016. Vol. 2016. pii: bcr2016214636.
238. Pons-Salort M., Parker E. P., Grassly N. C. The epidemiology of non-polio enteroviruses: recent advances and outstanding questions. *Curr. Opin Infect. Dis.* 2015. Vol. 28, № 5. P. 479–487.
239. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey / Arda B., Sipahi O. R., Atalay S., Ulusoy S. *Med. Princ. Pract.* 2008. Vol. 17, № 1. P. 76–79.
240. Posadas E., Fisher J. Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management. *Pediatr. Emerg. Med. Pract.* 2018. Vol. 15, № 11. P. 1–20.
241. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis / A. R. Tunkel, B. J. Hartman, S. L. Kaplan et al. *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39, № 9. P. 1267–1284.
242. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis / G. Klinger, C. N. Chin, J. Beyene, M. Perlman. *Pediatrics.* 2000. Vol. 106, № 3. P. 477–482.
243. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU / N. Bréchet, G. Hékimian, J. Chastre, C. E. Luyt. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015. Vol. 46, suppl 1. P. S19–24.
244. Raison C. L., Miller A. H. The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). *Mol. Psychiatry.* 2013. Vol. 18, № 1. P. 15–37.

245. Rapid diagnosis of bacterial meningitis using a microarray / R. Ben, S. Kung, F. Chang et al. *J. Formos. Med. Assoc.* 2008. Vol. 107, № 6. P. 448–453.
246. Relationship between Severity of Aseptic Meningitis and Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels / N. Hikita, T. Seto, K. Yamashita et al. *Osaka City Med. J.* 2015. Vol. 61, № 2. P. 63–71.
247. Rojas J. M., Avia M., Martín V. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *J. Immunol. Res.* 2017. Vol. 2017. P. 6104054. URL: <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>.
248. Role of the property of C-reactive protein to activate the classical pathway of complement in protecting mice from pneumococcal infection / M. V. Suresh, S. K. Singh, D. A. Ferguson, A. Agrawal. *J. Immunol.* 2006. Vol. 176, № 7. P. 4369–4374.
249. Rubin L. L., Staddon J. M. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999. Vol. 22. P. 11–28.
250. Rudolph H., Schrotten H., Tenenbaum T. Enterovirus Infections of the Central Nervous System in Children: An Update. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016. Vol. 35, № 5. P. 567–569.
251. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine.* 2011. Vol. 9. P. 107.
252. Seehusen D. A., Reeves M. M., Fomin D. A. Cerebrospinal fluid analysis. *Am. Fam. Physician.* 2003. Vol. 68, № 6. P. 1103–1108.
253. Sejvar J. Neuroepidemiology and the epidemiology of viral infections of the nervous system. *Handb Clin. Neurol.* 2014. Vol. 123. P. 67–87.
254. Sellner J., Leib S. L. In bacterial meningitis cortical brain damage is associated with changes in parenchymal MMP-9/TIMP-1 ratio and increased collagen type IV degradation. *Neurobiol. Dis.* 2006. Vol. 21, № 3. P. 647–656.

255. Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis / F. Dubos, F. De La Rocque, C. Levy et al. *J. Pediatr.* 2008. Vol. 152, № 3. P. 378–382.
256. Sharma S., Duggal N. Role of procalcitonin, Il-6 and C- reactive protein in suspected cases of sepsis. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2019. Vol. 62, № 4. P. 578–581.
257. Significance of CSF-LDH in various types of meningitis / P. N. Vekaria, J. H. Jasani, G. Dhruva et al. *Int. J. Biomed. Adv. Res.* 2015. Vol. 6, № 3. P. 242–244.
258. Singhi S., Angurana S. K. Principles of Management of Central Nervous System Infections. *Indian J. Pediatr.* 2019. Vol. 86, № 1. P. 52–59.
259. Singhi S., Jarvinen A., Peltola H. Increase in serum osmolality is possible mechanism for the beneficial effects of glycerol in childhood bacterial meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008. Vol. 27, № 10. P. 892–896.
260. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review / D. van de Beek, J. de Gans, P. McIntyre, K. Prasad. *Lancet Infect. Dis.* 2004. Vol. 4, № 3. P. 139–143.
261. Streptococcus pneumoniae-associated human macrophage apoptosis after bacterial internalization via complement and Fcγ receptors correlates with intracellular bacterial load / F. Ali, M. E. Lee, F. Iannelli et al. *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188, № 8. P. 1119–11131.
262. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes et al. *Crit. Care. Med.* 2013. Vol. 41, № 2. P. 580–637.
263. Suthar R., Sankhyan N. Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Indian. J. Pediatr.* 2019. Vol. 86, № 1. P. 60–69.
264. Systematic Review D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism /

- M. Verhovsek, J. D. Douketis, Q. Yi et al. *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 149, № 7. P. 481–490.
265. Täuber M. G., Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications. *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 28, № 1. P. 1-11.
266. The C-type lectin CD209b is expressed on microglia and it mediates the uptake of capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* / J. Y. Park, H. J. Choi, M. G. Prabagar et al. *Neurosci. Lett.* 2009. Vol. 450, № 3. P. 246–251.
267. The diagnostic accuracy of the 'classic meningeal signs' in children with suspected bacterial meningitis / E. Bilavsky, E. Leibovitz, E. Elkon-Tamir et al. *Eur. J. Emerg. Med.* 2013. Vol. 20, № 5. P. 361–363.
268. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations / R. Acevedo, X. Bai, R. Borrow et al. *Expert Rev. Vaccines.* 2019. Vol. 18, № 1. P. 15–30.
269. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection / C. D. Russell, S. A. Unger, M. Walton, J. Schwarze. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017. Vol. 30, № 2. P. 481–502.
270. The interaction of *Streptococcus pneumoniae* with plasmin mediates transmigration across endothelial and epithelial monolayers by intercellular junction cleavage / C. Attali, C. Durmort, T. Vernet, A. M. Di Guilmi. *Infect. Immunol.* 2008. Vol. 76, № 11. P. 5350–5356.
271. The role of complement in innate and adaptive immunity to pneumococcal colonization and sepsis in a murine model / D. Bogaert, C. M. Thompson, K. Trzcinski et al. *Vaccine.* 2010. Vol. 28, № 3. P. 681–685.

272. Thomas M. Recent advances in laboratory testing of cerebrospinal fluid improve the care of patients with meningitis. *N. Z. Med. J.* 2015. Vol. 128, № 1410. P. 6–8.
273. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia / E. de Jonge, P. E. Dekkers, A. A. Creasey et al. *Blood.* 2000. Vol. 95, № 4. P. 1124–1129.
274. TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, and cinc-1 levels in rat brain after meningitis induced by *Streptococcus pneumonia* / T. Barichello, I. dos Santos, G. D. Savi et al. *J. Neuroimmunol.* 2010. Vol. 221, № 1-2. P. 42–45.
275. Total lactate dehydrogenase in cerebrospinal fluid for identification of bacterial meningitis/ A. Quaglia, M. Karlsson, M. Larsson et al. *J. Med. Microbiol.* 2013. Vol. 62, pt. 11. P. 1772–1773.
276. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of newborn with meningitis / V. L. Krebs, T. S. Okay, Y. Okay, F. A. Vaz. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2005. Vol. 63, № 1. P. 7–13.
277. Two-dimensional difference gel electrophoresis (DIGE) analysis of sera from visceral leishmaniasis patients / L. A. Rukmangadachar, J. Kataria, G. Hariprasad et al. *Clin. Proteomics.* 2011. Vol. 8, № 1. P. 4.
278. Type I interferons and NK cells restrict gammaherpesvirus lymph node infection / C. Lawler, C. S. Tan, J. P. Simas et al. *J. Virol.* 2016. Vol. 90, № 20. P. 9046–9057.
279. Weber J. R., Tuomanen E. I. Cellular damage in bacterial meningitis: an interplay of bacterial and host driven toxicity. *J. Neuroimmunol.* 2007. Vol. 184, № 1-2. P. 45–52.
280. Weisfelt, M. Procoagulant and fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid from adults with bacterial meningitis / M. Weisfelt, R. M. Determann, J. de Gans et al. *J. Infect.* 2007. Vol. 54, № 6. P. 545–550.

281. What has been learnt from the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-deficient mouse? / J. Morser, E. C. Gabazza, T. Myles, L. L. Leung. *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8, № 5. P. 868–876.
282. William R., Tunkel A. R. Short Changing epidemiology of bacterial meningitis in the United States. *Cur. Infect. Dis. Rep.* 2000. Vol. 2, № 4. P. 327–331.
283. Wilms H., Schwark T., Brandenburg L. O. Regulation of activin A synthesis in microglial cells: pathophysiological implications for bacterial meningitis / *J. Neurosci. Res.* 2010. Vol. 88, № 1. P. 16–23.
284. Zhang W. M., Natowicz M. R. Cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and their ratio. *Clin. Biochem.* 2013. Vol. 46, № 7–8. P. 694–697.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Nadraga A., Khomyn O. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in children with aseptic meningitis. *Current Issues of Pharmacy and Medical Sciences*. 2020. Vol. 33, № 1. P. 6–10.
2. Хомин О. Я. Клінічні особливості менінгітів у дітей, госпіталізованих до Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні впродовж 2017 року. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2018. № 2–3. С. 13–17.
3. Хомин О. Я., Надрага О. Б. Серозні менінгіти у дітей: розширення діагностичних можливостей. *Проблеми військової охорони здоров'я* : Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Київ, 2017. Вип. 49, т. 1. С. 107–111.
4. Надрага О. Б., Хомин О. Я. Серозні менінгіти у дітей. *Актуальна інфектологія*. 2017. № 5. С. 243–245.
5. Надрага О. Б., Литвин Г. О., Хомин О. Я. Зміни ліквору у дітей зі серозними менінгітами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 383–389.
6. Надрага О. Б., Сович Х. П., Хомин О. Я. Гострі енцефаліти у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 2. С. 143–146.
7. Литвин Г. О., Хомин О. Я. Особливості перебігу ентеровірусної інфекції у дітей у Львівській області впродовж 2015 року. *ScienceRise: Medical Science*. 2016. № 5. С. 19–24.
8. Хомин О. Я., Надрага О. Б. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей : пат. 128857 U Україна, МПК G 01 N 33/48. № u 2019 05740 ; заявл. 27.05.2019 ; опубл. 09.10.2019, Бюл. № 23.

9. Дашо М. Б, Гринаш Ю. І., Хомин О. Я. Бактерійні менінгіти у дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2007. № 4. С. 118–119.

10. Aseptic meningitis in children with herpes zoster / Khomyn O., Pokrovska T., Hnatiuk V., Nadraga A. *36th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases* : abstract book, 2018 May 28 – June 2. Malmö, 2018. P. 236.

11. Хомин О. Я., Надрага О. Б. Активність лактатдегідрогенази ліквору в дітей з серозними менінгітами. *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 23–24 листопада 2017 р. Київ, 2017. С. 68–70.

12. Хомин О. Я. Верифікація діагнозу менінгіту у дітей з недостатньо інформативними змінами у спинномозковій рідині. *Науковий прогрес третього тисячоліття* : матеріали XIV всеукраїнської наук.-практ. інтернет конф., 15-30 листопада 2015 р. Кривий Ріг, 2015. С. 9–14.

13. Хомин О. Я. Диференційна діагностика серозних менінгітів у дітей. *Науковий підхід до вирішення ключових проблем* : матеріали наук.-практ. інтернет конф., 1-14 грудня 2015 р. Кривий Ріг, 2015. С. 27–32.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XIV всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «Науковий прогрес третього тисячоліття (м. Кривий Ріг, 15–30 листопада 2015 р.) *(публікація тез)*;
- науково-практична інтернет-конференція «Науковий підхід до вирішення ключових проблем» (м. Кривий Ріг, 1-14 грудня 2015 р.) *(публікація тез)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 23–24 листопада 2017 р.) *(публікація тез)*;
- 36 щорічному з'їзді Європейського товариства дитячих інфекціоністів (Malmo, May 28 – June 2, 2018) *(публікація тез)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*доц. кафедри
педіатричних інфекційних
хвороб ЛНМУ ім. Д.Галицького
проф. Богданович Олександр*
«26» лютого 2020 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
У НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей
2. Установа-розробник, її поштова адреса: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Хомин О.Я., Надрага О.Б.

3. Джерело інформації: Патент № 138857. UA МПК G 01 N 33/48. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей / заявник та патентовласник Хомин Олена Ярославівна, Надрага Олександр Богданович; ЛНМУ ім.Д.Галицького - № u201915740; заявл. 27.05.2019; опубл. 10.12.2019. Бюл. № 23.

4. Де запроваджено: ЛНМУ імені Данила Галицького кафедра дитячих інфекційних хвороб

Використовується в навчальному процесі: при читанні лекцій студентам 5 курсу за темою «Нейроінфекції» та опрацюванні відповідних тем на семінарських та практичних заняттях на 5 і 6 курсах

5. Протокол засідання кафедри № 16 від « 17 » березня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

доц. Мидас І.В. І

Завідувач кафедри

доц. Кітчик О.В. І

«26» лютого 2020 р.

ДОДАТОК В.2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей
найменування пропозиції для впровадження¹
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її: поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Хомин О.Я., Надрага О.Б.
3. Джерело інформації: Патент № 138857, UA МПК G 01 N 33/48. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей / № u201915740; заявл. 27.05.2019; опубл. 10.12.2019, Бюл. № 23.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.³
4. Впроваджено у відділенні інфекційного
найменування лікувально-профілактичної закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 12.2019 р. - 03.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 8
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п 3) Підвищення якості диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
8	на 20 %	на 21,5%

8. Зауваження, пропозиції
«09» березня 2020 р.

Відповідальний за впровадження



посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я
²Заповнюється розробником
³Заповнюється організацією, яка впровадила розробку
⁴В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

ДОДАТОК В.3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей
найменування пропозиції для впровадження¹
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Хомин О.Я., Надрага О.Б.
3. Джерело інформації: Патент № 138857, UA МПК G 01 N 33/48. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей / № u201915740; заявл. 27.05.2019; опубл. 10.12.2019, Бюл. № 23.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.³
4. Впроваджено у відділенні щорічно-регіональному
найменування лікувально-профілактичної о. закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 12.2019 р. - 03.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 11
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п 3) Підвищення якості диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
11	на 20 %	на 21,5%

8. Зауваження, пропозиції
«17» 03 2020 р.

Відповідальний за впровадження



посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

²Заповнюється розробником

³Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁴В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

ДОДАТОК В.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей
найменування пропозиції для впровадження¹
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів²
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Хомин О.Я., Надрага О.Б.
3. Джерело інформації: Патент № 138857, UA МПК G 01 N 33/48. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей / № u201915740; заявл. 27.05.2019; опубл. 10.12.2019, Бюл. № 23.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.³
4. Впроваджено у відділенні Інтервенційної неврології
назначення лікувально-профілактичної о закладу⁴
Відділення
5. Термін впровадження⁴ з 12.2019 р. - 03.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 11
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п 3) Підвищення якості диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
11	на 20 %	на 21,5%

8. Зауваження, пропозиції
«10» березня 2020 р.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

²Заповнюється розробником

³Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁴В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

ДОДАТОК В.5

«Затверджую»

Директор КНП ЛОР "Львівська обласна
дитяча клінічна лікарня "ОХМАТДИТ"Бережівка
«16» вересня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей
найменування пропозиції для впровадження²

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів³
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Хомин О.Я., Надрага О.Б.

3. Джерело інформації: Патент № 138857, UA МПК G 01 N 33/48. Спосіб диференційної
діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей / № u201915740; заявл.
27.05.2019; опубл. 10.12.2019, Бюл. № 23.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а е і т.п.⁴

4. Впроваджено у відділенні П.О.В.
найменування лікувально-профілактичної о закладу⁴

5. Термін впровадження⁴ з 12.2019 р. - 03.2020 р.

6. Загальна кількість спостережень⁴ 11

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п 3) Підвищення якості диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у
дітей

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
11	на 20 %	на 21,5%

8. Зауваження, пропозиції
«16» вересня 2020 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. відділом
КОРОЛЯК О.Я.

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

²Заповнюється розробником

³Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁴В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

ДОДАТОК В.6

/Директор КНП «Закарпатський обласний спеціалізований

дитячий медичний центр»

«_____» _____ 20__ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей
найменування пропозиції для впровадження¹
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Хомин О.Я., Надрага О.Б.
3. Джерело інформації: Патент № 138857, UA МПК G 01 N 33/48. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей / № u201915740; заявл. 27.05.2019; опубл. 10.12.2019, Бюл. № 23.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²
4. Впроваджено у відділенні неонатологічне відділення
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 12.2019 р. - 03.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 15
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п 3) Підвищення якості диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
15	на 20 %	на 23%

8. Зауваження, пропозиції

«ДО» Бережівка 2020р.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я²Заповнюється розробником³Заповнюється організацією, яка впровадила розробку⁴В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

ДОДАТОК В.7

«Затверджую»
 Директор КНП "Львівська спеціалізована інфекційна
 клінічна лікарня м. Львів"
 п. Федоренко В. П.
 « » 20 р.
 «Львівська спеціалізована інфекційна клінічна лікарня»
 0194263
 м. Львів

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей
 найменування пропозиції для впровадження¹
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
 установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Хомин О.Я., Надрага О.Б.
3. Джерело інформації: Патент № 138857, UA МПК G 01 N 33/48. Спосіб диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей / № u201915740; заявл. 27.05.2019; опубл. 10.12.2019, Бюл. № 23.
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.³
4. Впроваджено у відділенні І та ІІ діалізної лікування
Львівської спеціалізованої інфекційної лікарні
 найменування лікувально-профілактичної організації⁴
5. Термін впровадження⁴ з 12.2019 р. - 03.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 35
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п 3) Підвищення якості диференційної діагностики гострих серозних та гнійних менінгітів у дітей

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
35	на 20 %	на 22,5%

8. Зауваження, пропозиції
«6» березня 2020р.

Відповідає за впровадження

СОБКО
Юрій Хомич
 лікар-інфекціоніст

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹У загальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

²Заповнюється розробником

³Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁴В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка