© Н. В. Скрипченко,
Л. А. Алексеева, Г. Ф. Железникова

ЛИКВОР И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА
России»; ГБОУ ВПО СПб государственная
педиатрическая медицинская академия
Минздравоохранения России

Резюме. В статье представлены сведения о роли цереброспинальной жидкости (синоним: ликвор) в организме в норме и патологии. Описаны основные направления исследования ликвора, значимые для практического здравоохранения. Изложены результаты собственных научных исследований цереброспинальной жидкости при различной нейроинфекционной патологии. Подтверждено значение ликворологических исследований для диагностики и прогноза течения нейроинфекций, а также для коррекции терапии.

Ключевые слова: ликвор; цереброспинальная жидкость; инфекции; нервная система; дети.

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ, синоним — ликвор) представляет собой основную биологическую среду интракраниального пространства организма, постоянно циркулирующую в желудочках головного мозга, ликворопроводящих путях, субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга. Известно, что ЦСЖ в основном образуется сосудистыми сплетениями мозговых желудочков по механизму активного транспорта. Сосудистое сплетение функционально едино, но анатомически разделяется на три отдела — сосудистое сплетение боковых желудочков, III желудочка и IV желудочка мозга [19]. Оно содержит элементы гематоликворного барьера (ГЛБ), представляющего собой часть барьерной системы ЦНС, в которую наряду с ГЛБ включают гематоэнцефалический и ликвороэнцефалический барьеры. Количество ЦСЖ составляет 10% от массы головного мозга (у новорожденных — до 80 мл, у детей до 1 года — до 150 мл, у детей старше 12 лет и взрослых — 140–200 мл). Каждые 6 часов ликвор обновляется. Циркуляция ЦСЖ происходит непрерывно в следующем направлении: боковые желудочки — III желудочек, водопровод мозга — IV желудочек — цистерны мозга (мозжечково-мозговая, основная мозга) — субарахноидальное пространство головного и спинного мозга. Отток ЦСЖ из субарахноидального пространства осуществляется преимущественно через пахионовы грануляции в венозные синусы и во внутреннюю яремную вену, а также через периневральные пространства черепных и спинномозговых нервов в лимфатическую систему, резорбция ликвора эпендимой желудочков и сосудистыми сплетениями, через межклеточные пространства головного мозга в его сосудистую систему. Система гемо-ликвородинамики в полости черепа по своим биофизическим свойствам характеризуется постоянством объема сред, её заполняющих, и возможностью перемещения некоторого объема ликвора из черепа в менее ригидную спинную полость, что играет существенную роль в обеспечении кровоснабжения головного мозга. Сам же головной мозг, с одной стороны, требует интенсивного кровообращения, с другой — лишен окисляемого субстрата. Так, головной мозг человека, занимающий не более 2% веса тела ежеминутно требует притока 13% минутного объема крови. Удельный мозговой кровоток составляет 50–60 мл/100 г/мин, причём в коре он более интенсивен (70–110 мл/100 г/мин), чем в белом веществе (20–40 мл/100 г/мин) [10].

Качественный и количественный состав ЦСЖ зависит от возраста пациента. Так, у детей до 3 мес. нормальный плеоцитоз составляет до 25 клеток в 1 мкл, 3 мес. — 1 год — 14–15 клеток в 1 мкл, 2–5 лет — 10–15 клеток, 7–10 лет — 7–10 клеток, 10 лет и взрослые — 4–6 клеток. В норме клеточный состав ЦСЖ представлен лимфоцитами (60–70%) и моноцитами (30–50%), появление нейтрофилов указывает на интракраниальные воспалительные изменения. Увеличение клеток в ликворе (плеоцитоз) отмечается при воспалительных заболеваниях ЦНС. Плеоцитоз по своему составу может быть нейтрофильным (при гнойных менингитах), лимфоцитарным (при серозных бактериальных и вирусных

УДК: 616.831.9-008.8+ 616.9

менингитах, таких как туберкулезные, кандидозные, боррелиозные, герпесвирусные, иерсиниозные и др.), смешанным (в начальный период при энтеровирусных менингитах, при туберкулезных и прочих), эозинофильным (при паразитарных поражениях ЦНС: цистициркозе, эхинококкозе и др.) [11]. Помимо этого клинический анализ ЦСЖ позволяет провести дифференциальный диагноз между бактериальным (преобладание нейтрофильного плеоцитоза) или серозным (лимфоцитарный плеоцитоз) менингитом, между менингитом и синдромом менингизма (в последнем случае имеет место нормальный цитоз). Также следует отметить, что оценка степени плеоцитоза, и, особенно, соотношения нейтрофилов/лимфоцитов в ЦСЖ позволяет оценить эффективность лечения бактериальных нейроинфекций. Снижение плеоцитоза и изменение соотношения в пользу лимфоцитов при бактериальных гнойных менингитах подтверждает эффективность антибактериальной терапии. Для получения достоверных результатов, исследование ЦСЖ необходимо проводить в течение получаса от момента проведения люмбальной пункции ввиду быстрого разрушения клеток.

Содержание белка в ЦСЖ также имеет возрастные особенности: у детей до 3 мес. — 0,35–0,45 г/л, 3–6 мес. — 0,3–0,35, в 12 мес. — 0,25–0,35, 1–13 лет — 0,2–0,3 г/л, старше 13 лет и взрослые — до 0,5 г/л. Повышение белка в ЦСЖ в острый период заболевания указывает на степень проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), тогда как его увеличение в более поздние сроки свидетельствует о деструктивных процессах вещества мозга. Глюкоза в ликворе у детей старше 1 года составляет 2,2–3,9 ммоль/л, что составляет 60–70% от содержания сахара в периферической крови. В практической работе имеет значение также определение хлоридов в ЦСЖ, количество которых составляет 122–135 ммоль/л. К примеру, при гнойных менингитах содержание сахара и хлоридов в ЦСЖ снижается, особенно при туберкулезном менингите, что является патогномоничным для диагностики. В норме ликвор прозрачен, бесцветен, имеет слабощелочную реакцию с рН 7,4–7,6 и постоянный удельный вес: 1,006–1,007 для люмбального ликвора и 1,002–1,004 — для вентрикулярного. Изменение цвета ЦСЖ указывает на патологию: мутный — гнойное воспаление, кровавый — кровоизлияние, ксантохромный (желтоватый) — за счет выщелочных эритроцитов (следствие распада гемоглобина). При люмбальной пункции ликвор вытекает под давлением со скоростью 60 капель в минуту (нормальное ликворное давление, составляющее 100–150 мм. вод. ст, у ребенка до 1 года — 20–60 капель в мин). ЦСЖ на 90% состоит из воды и лишь на 10% — из сухого остатка, ко-

торый представлен не только сахаром, белком, но и микроэлементами и другими веществами.

ЦСЖ является одной из трех составляющих внутренней среды организма, к которым также относится кровь, которой мозг снабжается через густую сеть капилляров, и межклеточная жидкость, диффундирующая в межклеточных щелях и непосредственно омывающая нейроны и глиальные клетки. Именно ЦСЖ принадлежит ключевая роль в деятельности нервной системы, поскольку она, тесно контактируя с жидкостью экстрацеллюлярного пространства, выполняет защитную (являясь водяной подушкой, предохраняет головной и спинной мозг от механических воздействий), барьерную, нейротрофическую (участие в обмене веществ мозга и формирование его состава в результате поступления различных ингредиентов из крови и мозга при регулирующей роли гематоэнцефалического барьера), поддерживающую осмотическое давление, резорбционную (выведение в венозное русло продуктов обмена), транспортную (перемещение растворенных веществ в пределах ЦНС) функции. Особое значение имеет транспортная роль ЦСЖ в осуществлении нейроэндокринных взаимодействий. По данным Макарова А. Ю. (1978) и Knowles F. (1974), существуют два возможных пути центральной регуляции эндокринных функций, когда ликвор служит гуморальной средой для гормонов. При первом (длинная петля обратной связи) гормоны гипофиза или периферических эндокринных желез поступают в ЦСЖ из крови, а затем, воздействуя на ликвороконтактные структуры, влияют на гипоталамус, гипофиз и центральную регуляцию эндокринных функций в целом. В случае второго пути (короткая петля обратной связи) нейросекреторные системы мозга или гипофиза освобождают гормоны непосредственно в ЦСЖ, после чего они оказывают влияние на центры, регулирующие эндокринные функции. Возможность подобных механизмов эндокринной регуляции с участием ликвора подтверждена экспериментальными исследованиями, проводимыми под руководством Макарова А. Ю. (1978), в которых, во-первых, показана возможность транспорта гормонов периферических эндокринных желез (тироксина, инсулина, кортизола, кортикостерона и др.) в ликвор, а из него — в гипоталамус и гипофиз (последнее, например, известно для тироксина, кортикостерона); во-вторых, что гормоны из гипоталамуса, гипофиза, эпифиза могут поступать в ликвор, а затем оказывать влияние на рецепторные образования мозга. В ЦСЖ обнаружены вазопрессин, окситоцин, тиреотропный и гонадотропный релизинг-факторы, гормоны аденогипофиза (тиреотропин, соматотропин, пролактин и др.), гормон эпифиза мелатонин.

Кроме того, есть веские основания считать, что эндокринные эффекты биогенных аминов-медиаторов и простагландинов (ПГ) также осуществляются с участием ликвора, в который они поступают из образований, окружающих желудочковую систему мозга (Ажипа Я. И., 1981). Влияние биогенных аминов на гипоталамико-надпочечниковую систему, очевидно, осуществляется с участием ликвора не только через гипоталамус, но и путем воздействия на другие уровни регуляции. При этом генерализованные эффекты медиаторов чаще, по-видимому, наблюдаются в условиях стресса, когда происходит наибольшее выделение катехоламинов. В ликворе также присутствуют нейромедиаторы (ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, мелатонин) и продукты их метаболизма, биологически активные аминокислоты (ГАМК и др.), простагландины, кинины, циклические нуклеотиды, регуляторные пептиды, в том числе рилизинг-факторы гипоталамуса [2]. Все биологически-активные вещества (БВ), находящиеся в ЦСЖ, влияют на рецепторные (хемореактивные) образования головного мозга. Каким образом поступают эти вещества в ЦСЖ? Ответ на этот вопрос был получен еще в 80-е годы прошлого века (Поленов А. Л. и соавт., 1981; Sterba G., 1974). Обнаружены специальные ликвороконтактные образования, сосредоточенные в основном в циркувентрикулярных органах. БВ синтезируются в нейронах, расположенных в структурах, окружающих желудочковую систему мозга, в первую очередь III желудочек (гипоталамус, ствол, образования экстрапирамидной системы). Ликворные карманы, расположенные в зоне III желудочка, замедляют ток ликвора, способствуют увеличению концентрации БВ. С ликвором контактируют нейроны различных типов, различающиеся по форме и структуре. В частности, обнаружены норадренергические и серотонинергические нейроны, дендриты которых образуют пузырьвидные окончания, выпячивающиеся в полость III желудочка, танициты, окружающие нейроны, и др. Ликвором омываются также биполярные нейроны преоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, синтезирующие разнообразные вещества, в том числе вазопрессин. При этом один из отростков достигает нейрогипофиза и оканчивается на периваскулярной мембране, а другой (вентрикулярный) — в эпандиме III желудочка. Все вышесказанное подтверждает еще и интегративную функцию ЦСЖ, осуществляемую благодаря ее участию в системе нейрогуморальной регуляции и являющуюся звеном в функционировании лимбико-ретикулярного комплекса. В то же время ликвор может явиться средой, через которую осуществляются гуморальные влияния, способствующие дезинтегра-

ции функций мозга. Подобные влияния возможны в остром периоде или при прогрессирующем течении заболевания. Таким образом, в ЦСЖ поступают вещества, которые синтезируются непосредственно в интраклеточном пространстве, а также проникающие из крови через ГЭБ, от функционального состояния которого зависит качественный состав ликвора.

ГЭБ морфофункционально представляет собой барьерно-транспортную систему, обладающую высокой селективной проницаемостью для различных метаболитических соединений. В настоящее время обоснована морфологическая структура ГЭБ, включающая несколько уровней клеточных систем. Первый уровень — двухмембранный слой эндотелиоцитов, второй — базальная мембрана, имеющая фибриллярные и клеточные (перциты) компоненты, третий — астроцитарная муфта, покрывающая 85–90% поверхности ГЭБ и образованная отростками астроцитов. Строение ГЭБ с некоторыми вариациями сохраняется практически во всех отделах головного мозга, кроме гипоталамо-гипофизарной области, где базальная мембрана имеет верикапиллярные пространства, а сам барьер обильно фенестрирован. Эндотелиоциты, плотно контактируя друг с другом, образуют своеобразный капиллярный канал с очень тонкой стенкой. Базальная мембрана полностью покрывает эндотелиальные клетки. Базальный слой и, следовательно, эндотелий контактируют с пресинаптической мембраной отростков астроцитов. Диффузия метаболитов, лекарственных соединений между всей системой циркуляции крови и нейронами обеспечивается транспортными системами эндотелий — астроглия/внеклеточное пространство — нейрон. Нарушение проницаемости клеточной системы ГЭБ приводит к изменению нейронального метаболизма, функциональным расстройствам, а в дальнейшем и к органическому поражению ЦНС. Плотные межэндотелиальные контакты неповрежденного ГЭБ ограничивают диффузию в мозг веществ более 10–15 нм в диаметре. Особенностью эндотелия капилляров мозга является низкая степень трансцитоза (пиноцитоза). Важной составляющей ГЭБ является астроглия, роль которой как в регуляции обмена нейротрансмиттеров, стимуляции синтеза миелина олигодендроцитами, в иммунном ответе мозга, активном транспорте ряда ионов, так и в непосредственном влиянии на специфические цитодифференцировочные процессы, связанные с формированием эндотелия ГЭБ. Именно повреждение мембранных структур астроцитов и эндотелиоцитов токсичными продуктами метаболизма клеток организма и эндотоксинами бактерий и вирусов, а также в результате ишемии и последующей гипок-

сии, приводящих к расширению плотных эндотелиальных контактов, отеку и набуханию отростков астроцитов являются ключевыми механизмами повышения проницаемости ГЭБ при нейроинфекциях. Поступление питательных веществ из крови в интерстициальную жидкость мозга, а метаболитов в обратном направлении происходит селективно посредством специфических транспортных молекул. При этом вещества, потребляемые мозгом в больших количествах и с высокой скоростью (глюкоза, лактат, аминокислоты, рибонуклеозиды и др.), перемещаются из крови в мозг без затрат энергии (облегченная диффузия), а остальные соединения поступают преимущественно с помощью активного (энергозависимого) транспорта и в меньшей степени — эндоцитоза. В ГЭБ функционируют несколько десятков молекулярных транспортных систем. Они осуществляют избирательный двусторонний ток веществ (прямой — *influx* и обратный — *efflux*) между кровью и межклеточной жидкостью. Однако попадание в мозг и элиминация из него крупномолекулярных соединений возможны не только через ГЭБ. Существуют области, где наблюдается повышенная проницаемость мозга для макромолекул, — так называемые околовентрикулярные органы, на которые приходится всего лишь 0,2% общей площади поверхности капилляров мозга. К ним относятся срединное возвышение гипоталамуса, третий желудочек, *area postrema* и *lamina terminalis*. В этой связи, при любой тяжелой генерализованной инфекции данные области поражаются чаще всего.

Гематоликворный барьер образуется сосудистым сплетением желудочков (ССЖ) и паутинной оболочкой (ПО), покрывающей поверхность мозга. Через ССЖ из крови в ЦСЖ поступают те соединения, которые необходимы мозгу в относительно небольших количествах: аскорбиновая кислота, пиридоксин, дезоксирибонуклеотиды и др. Кроме того, ССЖ секретит ряд белков, например преальбумин, концентрация которого в ЦСЖ выше, чем в плазме крови. До сих пор не получили должного объяснения факты присутствия в ЦСЖ здоровых лиц белков плазмы крови, в частности, комплемента (100–400 кД) и иммуноглобулинов (160 кД), цитокинов (9–50 кД), таких гормонов, как АКТГ (4,5 кД), пролактин (28 кД), СТГ (28 кД) и др. Известно, что в нормальный мозг наиболее интенсивно проникают цитокины и нейротрофические факторы, имеющие соответствующие рецепторы и/или транспортные системы. Поступление в паренхиму мозга других белков, таких как альбумин, иммуноглобулины, в десятки раз меньше, так как механизм их транслокации иной, а именно эндоцитозный транцитоз, интенсивность которого в эндотелиоцитах капилляров

мозга минимальна. Вместе с тем, несмотря на то, что содержание макромолекул в ткани мозга после их внутривенного введения не превышает 0,1% от введенной дозы, зафиксировано их специфическое воздействие на функционирование ЦНС (например, изменение памяти и усиление депрессивных расстройств при введении некоторых цитокинов). Эндотелиальная клетка капилляров мозга имеет как транспортеры, так и рецепторы конкретных цитокинов, помимо этого иммуноглобулины так же способны проникать из сыворотки крови сквозь неповрежденный ГЭБ, но в относительно низких количествах, где они стимулируют микроглию, клетки которой могут превращаться в активные макрофаги. При патологических процессах в нервной ткани под воздействием факторов воспаления (цитокины, металлопротеиназы и др.), индуцированных активированными эндотелиоцитами, Т-лимфоцитами, макрофагами и клетками глиии, происходят деструкция плотных контактов в ГЭБ, локальная ретракция и гибель эндотелиоцитов, разрушение базальной мембраны [7, 8].

Учитывая многогранные функции такой уникальной биологической среды человека, как ЦСЖ, естественно встает вопрос о направлениях ее научно-практического исследования в медицине, в частности, при инфекционных заболеваниях. Представляются актуальными следующие направления:

1. Лабораторное исследование ЦСЖ с целью этиологической диагностики заболевания.
2. Уточнение патогенетических аспектов заболевания.
3. Качественное исследование ЦСЖ с дифференциально-диагностической целью.
4. Мониторинг ликвора с целью оценки эффективности терапии.
5. Использование ЦСЖ с лечебной целью.

ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦСЖ С ЦЕЛЬЮ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинический анализ ЦСЖ позволяет поставить диагноз гнойного или серозного менингита. Помимо этого при первой люмбальной пункции при подозрении на гнойный менингит до назначения антибиотиков необходимо брать ЦСЖ на посев. Выделение культуры бактериального агента из ЦСЖ является абсолютным подтверждением этиологии заболевания. Для увеличения частоты этиологической расшифровки заболевания целесообразно наряду с исследованием ЦСЖ проводить исследование крови, однако обнаружение антигена или ДНК микроба в крови не всегда указывает на причинно-следственную связь. Особое значение ЦСЖ имеет в диагностике этиологии вирусных энцефалитов, поскольку заболевание

Таблица 1

Спектр и диагностическая ценность лабораторных методов верификации вирусных нейроинфекций (по данным НИИДИ)

Метод лабораторной диагностики	Частота положительных результатов (%)				Частота подтверждения диагноза (%)
	Кровь		Цереброспинальная жидкость		
	Антиген	Антитела	Антиген	Антитела	
Выделение вируса	–	–	–	–	–
ПЦР	37	–	33	–	77
Цитоскопический	42		36		31
Иммуноцитохимический	87	–	74	–	73
М-РСК	–	58	–	62	67
ИФА	–	52	–	–	63

преимущественно вызывается герпесвирусами, вирусом клещевого энцефалита, тропными к ЦНС и персистирующими в ганглиях или нейронах. Многолетний опыт НИИ детских инфекций свидетельствует о том, что для максимальной расшифровки этиологии вирусных энцефалитов необходимо исследование как крови, так и обязательно ликвора с комплексным применением различных методов диагностики, таких как ПЦР, ИФА, иммуноцитохимический метод, модифицированная РСК, направленных как на выявление антигена, так и антител, ибо частота подтверждения этиологии каким-либо одним из этих методов невысокая (табл. 1).

Следует отметить, что несмотря на информативность методов нейровизуализации в случае подозрения на нейроинфекцию проведение люмбальной пункции является обязательной процедурой, поскольку только исследование ЦСЖ отражает реальное состояние процессов, происходящих в интракраниальном пространстве. Люмбальная пункция имеет диагностическое и лечебное значение (уменьшение внутричерепной гипертензии, ликвортрансфузия). Особое значение занимает исследование ЦСЖ в диагностике врожденных инфекций ЦНС у детей раннего возраста. Только исследование ЦСЖ и обнаружение антигена, антител, ДНК- или РНК в ЦСЖ позволяет подтвердить этиологию врожденного эн-

цефалита. Результаты исследования крови ребенка и матери на инфекционные агенты имеют значение в случае текущей генерализации процесса с полиорганным поражением, в остальном — диагностические находки в крови не означают причинно-следственной связи и их роли в патологии ЦНС.

В настоящее время в связи с появлением современных методов этиологической диагностики, таких как ПЦР, ИФА, иммуноблот и др. целесообразно их рациональное применение с учетом периода инфекционного процесса, ибо, к примеру, с помощью ПЦР определяется РНК или ДНК микроорганизмов только в период их репликации, в случае ее отсутствия результаты будут отрицательными, но это не означает отсутствие инфекционного процесса и т. д. Кроме того, разнообразие серологических методов связано с обнаружением разнообразных антител, образующихся в различные периоды заболевания. Для достоверной диагностики необходимо учитывать диагностический титр антител и сроки оптимального применения различных методов, к примеру, как при диагностике клещевого энцефалита, когда метод ИФА наиболее информативен, начиная с 14-го дня болезни, а реакция нейтрализации — через 2 мес. (табл. 2).

Следует отметить, что ПЦР имеет существенные преимущества в определении этиологического фак-

Таблица 2

Нюансы серологической диагностики клещевого энцефалита в зависимости от метода (НИИДИ)

Метод	Антитела (РНГА, РТГА, РСК — определение уровня антител к вирусу клещевого энцефалита в сыворотке)	Сроки обнаружения антител		Диагностический титр
		начало выработки	максимальный уровень	
РТГА	Антигемагглютинины	Первые дни болезни	2–3-я недели	1:10
РСК	Комплементсвязывающие	2-я неделя	6–9-я недели	1:8
РН	Вируснейтрализующие	2–3-я недели	Через 2 мес	Не менее 50
ИФА	Моноспецифические класса IgM и IgG	1-я неделя	2–3-я недели	Зависит от тест-системы

ИФА Е-антитела вируса клещевого энцефалита — для выявления вируса в клещах и ЦСЖ человека
ИФА антител класса IgM и IgG к ВКЭ в сыворотке
Иммуноблоттест — для определения антител к структурным белкам вируса

тора, особенно в остром периоде заболевания. Использование ПЦР предпочтительно при сомнительном результате выявления специфических антител или антигена, а также у пациентов с иммунодефицитами [11, 12, 13, 14].

Помимо этиологической верификации заболевания в настоящее время важное значение уделяется оценке мозговой перфузии и метаболизму мозга с помощью исследования ЦСЖ. С этой целью авторами для исследования спинномозговой капнометрии осуществлялся забор 1,5–2 мл ЦСЖ из поясничной цистерны после люмбальной пункции или непосредственно из дренажной трубки, установленной в желудочках головного мозга или его цистернах [9]. Исследование проб ликвора осуществляли на автоматическом анализаторе рН и газов Easy Blood Gas фирмы Medica (США); определяли PO_2 , PCO_2 , SaO_2 , pH_L , BE_L . Одновременно осуществлялось исследование показателей кислотно-основного состояния (КОС) в пробах крови из лучевой или бедренной артерии. В ходе данного исследования установлено, что положительный ликвороартериальный градиент PCO_2 и ацидоз цереброспинальной жидкости всегда указывают на снижение общего мозгового кровотока (ЦПД < 70 мм рт. ст.), наблюдаются в период реперфузии после его восстановления, при персистирующей гипоперфузии головного мозга, тогда как снижение градиента PCO_2 (L-A) и повышение $pH_L < 7,32$ являются предикторами благоприятного исхода у пациентов с церебральной патологией.

ЗНАЧЕНИЕ ЦСЖ В УТОЧНЕНИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Выше были описаны нейроэндокринные взаимодействия, осуществляемые через ликвор, т. е. доказана его интегративная функция. Многолетние научные исследования в НИИДИ, проводимые д. б. н. Алексеевой Л. А. (2000–2009) позволили констатировать, что исследование ЦСЖ позволяет дать объективную оценку тяжести интратекального воспалительного процесса. При проведении углубленного биохимического исследования ликвора, включающего экспресс-определение содержания белкового, пептидного пулов ликвора и их соотношения, количественное определение С-реактивного белка методом латекс-агглютинации, иммунотурбидиметрическое определение белков острой фазы — альбумина, преальбумина, альфа1-антитрипсина и альфа2-макроглобулина и сопоставлении их с различными вариантами течения менингококковой инфекции у детей, установлено достоверное увеличение содержания белкового и пептидного пулов, концентрации альбумина, альфа1-АТ, альфа2-МГ

по сравнению с показателями ЦСЖ при неосложненном течении менингококковых менингитов. При смешанной форме менингококковых менингитов процент осложненного течения был наиболее велик и составил 69,2%. При этом в 39,5% случаев наблюдали осложнения в виде отека головного мозга, в 33,3% — в виде септического шока. Также как в группе больных с менингококковым менингитом, максимальное увеличение показателей белково-пептидного состава выявлено при развитии отека головного мозга. Концентрации СРБ, альбумина, альфа1-АТ, альфа2-МГ в этом случае в 3–8 раз превышали нормальные показатели и в 1,5–2 раза превышали аналогичные показатели у больных с неосложненным течением менингококковой инфекции или септическим шоком. Полученные данные подтверждают, что исследование этих показателей в ЦСЖ может быть использовано в клинической практике для объективной оценки тяжести воспаления мозговой паренхимы и уточнения ведущего патогенетического механизма [1, 15].

Коневым К. И. (НИИДИ, 2006) с целью изучения интратекального цитокинового ответа у 25 больных серозным менингитом (СМ) проводилось определение в ЦСЖ содержания ФНО- α методом ИФА. Средние показатели ФНО- α в ЦСЖ в остром периоде составили $67,2 \pm 17,8$ пг/мл, а на момент выписки через 21 день уровень ФНО- α у всех больных в ЦСЖ был равен 0 пг/мл. Возраст больных был в среднем $12,2 \pm 0,8$ лет. При проведении анализа уровня ФНО- α в ЦСЖ в зависимости от течения СМ выявлено, что повышенная экспрессия ФНО- α в ЦСЖ коррелирует с тяжелым течением СМ, тогда как при менингоэнцефалитах содержание ФНО- α в ЦСЖ было нулевым. Не исключено, что высокий синтез ФНО- α является фактором, инициирующим активность воспалительного процесса, с чем связана продолжительность заболевания и тяжесть течения СМ. С другой стороны, возможно, имеет место защитная роль ФНО- α , и его отсутствие в ЦСЖ в острый период заболевания потенцирует интенсивность воспалительных изменений, обуславливающих поражение вещества мозга. При исследовании концентрации ФНО- α в ЦСЖ в зависимости от выраженности плеоцитоза выявлено, что увеличение уровня плеоцитоза имеет место при повышении экспрессии ФНО- α в ЦСЖ ($p < 0,05$). Как известно ФНО- α , главным образом, вырабатывается макрофагами и чем выше плеоцитоз, особенно содержание нейтрофилов, тем больше возрастает экспрессия ФНО- α . Изучение зависимости содержания ФНО- α в ЦСЖ от степени ЛД позволило установить, что экспрессия ФНО- α в ЦСЖ достоверно увеличивается ($p < 0,05$) при повышении ЛД. В ходе анализа по-

лученных результатов также обнаружена обратная взаимосвязь между концентрацией ФНО- α в ЦСЖ и мозговым перфузионным давлением ($p < 0,05$), что доказывает участие ФНО- α в интратекальных гипоксически-ишемических процессах. При анализе зависимости между наличием церебральных гемодинамических нарушений и содержанием ФНО- α в ЦСЖ определена достоверная прямая связь с повышением экспрессии ФНО- α у детей, имеющих церебральные гемодинамические расстройства [5].

При оценке диагностического значения изменения содержания белков ЦСЖ целесообразно учитывать их происхождение. В связи с этим выделяют белки, поступающие через ГЭБ из плазмы крови; происходящие из крови и синтезирующиеся интратекально; синтезирующиеся лишь в веществе мозга (нейроспецифические) и интратекально. Среди белков, имеющих двойное происхождение, особое внимание привлекают иммуноглобулины классов G, A и M. Исследование IgG в ЦСЖ имеет наибольшее диагностическое значение, в первую очередь при рассеянном склерозе. Однако необходимо учитывать количество IgG, синтезируемое именно интратекально. Наиболее информативно качественное определение методом изоэлектрического фокусирования олигоклональных полос IgG, продуцируемых особыми клонами лимфоцитов, находящихся в ЦСЖ. Существенное значение имеет и исследование свободных легких цепей иммуноглобулинов [6, 7, 8]. Наиболее адекватно исследование белков, непосредственно синтезируемых в ЦНС, но не относящихся к группе иммуноглобулинов. К нейроспецифическим белкам, чаще всего исследуемым в ЦСЖ, относятся основной белок миелина, белок S-100 (кальцийсвязанный, синтезируемый клетками астроцитарной глии), таупротейн и многие другие. Их определение в ЦСЖ позволяет судить о деструктивном процессе в ЦНС [6, 2]. По мнению большинства авторов, анализ белков ЦСЖ может использоваться и при дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных нейроинфекций [1, 15, 16].

Давыдовской М. В. (1996) при исследовании содержания фактора роста нервов (ФРН) в ЦСЖ и крови у больных вирусными энцефалитами было получено 3 варианта динамики содержания ФРН, коррелирующих с различным характером течения заболевания:

1. При благоприятном течении острого ВЭ, закончившегося выздоровлением либо минимальной степенью органического поражения мозга (1 подгруппа ВЭ): в ЦСЖ и крови отмечается подъём ФРН в острый период нейроинфекции до среднего уровня (2000–4000 пг/мл в ЦСЖ и до 5000 пг/мл в крови) с последующим падением к

моменту ранней реконвалесценции (0–350 пг/мл в ЦСЖ и 800 пк/мл в крови);

2. При неблагоприятном течении острого ВЭ, закончившегося тяжелым органическим поражением ЦНС (вегетативное состояние, спастические тетрапарезы, гиперкинетический синдром, акинетикоригидный, судорожный синдромы) в ЦСЖ и крови в острый период заболевания ФРН не регистрировался. Через 20–25 дней от начала заболевания регистрируются высокие значения ФРН в ЦСЖ и крови (до 5000 пг/мл в ЦСЖ и 22130 пг/мл в крови);

3. При хронически-прогредиентном течении ВЭ характер изменения ФРН в ЦСЖ и крови носил волнообразный характер, при этом периоды подъёма ФРН в крови совпадают с периодами нарастания неврологической симптоматики. Особого внимания заслуживают изменения ФРН в ЦСЖ: подъёмы ФРН в ЦСЖ предшествовали клиническому ухудшению болезни, в период обострения оставались высокими, в период ремиссии снижались. Данные факты позволяют сделать вывод о том, что повышенное содержание ФРН в острый период ВЭ отражает степень повреждения нейронов головного мозга, а также уровень активации астроглии и развития воспаления в ткани мозга в целом, что лежит в основе патогенеза ВЭ [3].

Обсуждая роль ЦСЖ в патогенезе нейроинфекций, нельзя не учитывать возможность их проявления вследствие прямого, а также опосредованного воздействия ЦСЖ на мозг. К ним относятся:

- 1) нарушения ликвородинамики: гипертензивный, гипотензивный синдромы, гипертензивная и нормотензивная гидроцефалия (компенсаторная и арезорбтивная) и их осложнения;
- 2) кисты и субдуральный выпот при бактериальных гнойных менингитах;
- 3) посттравматическая и спонтанная ликворная фистула с ликвореей;
- 4) осложнение субарахноидального кровоизлияния артериальным спазмом (чрезликворное воздействие вазоконструктивных веществ) [6].

Косвенным подтверждением этому служит и частое наблюдение дегрануляции тучных клеток сосудистого сплетения у лиц, причиной смерти которых послужила механическая асфиксия, сопровождающаяся нарушениями гемоциркуляции и гипоксией [17]. Помимо макрофагов в соединительной ткани сплетения обнаружено большое количество дендритных клеток, которые в обычных условиях не экспрессируют маркеров, характерных для моноцитов и макрофагов. Установлено, что дендритные клетки сосудистого сплетения помимо антигенов МНС-II экспрессируют кластеры дифференциров-

ки CD11b, CD14, CD32, CD68, не экспрессируют CD40, CD80, CD86 и секретируют IL-10. Профиль экспрессируемых дифференцировочных маркеров свидетельствует об иммуносупрессивной роли дендритных клеток сосудистого сплетения. В патологических условиях дендритные клетки могут быть резервуаром для персистенции возбудителей инфекционного процесса. Макрофаги и дендритные клетки могут участвовать в запуске иммунных реакций при различных воспалительных и дегенеративных заболеваниях головного мозга. При воспалительной реакции в строме сосудистого сплетения могут обнаруживаться и другие клетки гематогенного происхождения (лимфоциты, гранулоциты). Эпителий сосудистого сплетения не только участвует в фильтрации компонентов плазмы крови в ЦСЖ, но и синтезирует ряд веществ, секретируемых в полость желудочков. Главным продуктом секреции эпителиоцитов сосудистого сплетения человека является транстиретин (преальбумин) — белок массой 54980 дальтон, который помимо ЦСЖ содержится в плазме крови и участвует в транспорте витамина А и тироксина. Предполагается, что синтез транстиретина эпителиальными клетками препятствует формированию отложений амилоида. Другим важным продуктом синтеза эпителиальных клеток сосудистого сплетения является вазопрессин, который, выделяясь в ЦСЖ, может выступать в роли паракринного регулятора ликворопродукции. Еще один гормон, вырабатываемый эпителием сосудистого сплетения, станниокальцин, участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, препятствуя гиперкальциемии. Кроме преальбумина, вазопрессина и станниокальцина эпителиоциты способны синтезировать и секретировать в ЦСЖ нейротрофические факторы, факторы роста фибробластов и эндотелия. Это свидетельствует о необходимости внимательного изучения морфофункционального состояния сосудистого сплетения при исследовании причин и механизмов нейродегенеративных заболеваний мозга, в патогенезе которых важную роль отводят недостатку нейротрофических факторов [6].

В настоящее время дискутируется вопрос об иммунной толерантности мозга, об его автономной иммунной системе. Для сохранения интратекального гомеостаза мозг изолирован от иммунной системы и наделен собственной системой врожденного иммунитета для противостояния патогенам и удаления погибших клеток [18]. Ряд авторов считают, что иммунная система мозга включает в себя иммунореактивные Т- и В-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры, естественные киллеры, моноциты, макрофаги, гормоны и медиаторы иммунных реакций, клетки-предшественники Т- и

В-лимфоцитов и их субпопуляций, гипоталамические тимозиноподобные гормоны, способствующие дифференцировке Т-лимфоцитов; установлена возможность местного интратекального синтеза иммуноглобулинов, выявлена функциональная несовместимость Т-лимфоцитов крови и ликвора, в мозговой паренхиме обнаружены толерантные к нервной ткани лимфоциты. Считается, что эффекторами подсистемы иммунобиологического надзора в головном мозге являются астроциты, олигодендроциты, тканевые базофилы, клетки микроглии. Учитывая, что астроциты могут синтезировать ИЛ-1-, ИЛ-2-, ИЛ-3-подобные факторы с целью поддержки и модулирования гемо- и лимфопоэтических клеток внутри воспалительных областей мозга, а также являются и главным источником простагландинов в мозге, предполагается, что эти клетки способны выполнять в организме надзорные функции. Из гуморальных компонентов иммунобиологической подсистемы головного мозга выделены лизоцим, β_2 -микроглобулин, тимозин- α_1 , семейство эндорфинов и др. Помимо микроглии и астроцитов в реакциях врожденного иммунитета мозга участвуют клетки, выстилающие периваскулярные пространства и обладающие свойствами антигенпрезентирующих клеток. Анализ фактических данных, полученных различными исследователями, показал, что в условиях нормы мозг защищен от внедрения сывороточных иммуноглобулинов, и, в частности, от нейроантител барьерами: гематоэнцефалическим, гематоликворным, ликворотканевым, глионевральным, однако имеются зоны недостаточности ГЭБ, расположенные в околожелудочковых структурах гипоталамуса, вокруг гипоталамических нейросекреторных ядер, в срединном возвышении, где имеется дефект не только ГЭБ, но и глионейронального барьера. Выявление антител в этих областях мозга в норме свидетельствует о возможности проникновения нейроантител через ГЭБ. Более того, авторы полагают, что отдельные отделы мозга обладают различной проницаемостью ГЭБ (хотя, возможно, и низкой) по отношению к IgG, которые проникают в гипоталамус, гиппокамп, стриатум и другие структуры. Некоторые исследователи признают, что антитела могут распространяться по межклеточным пространствам или использовать аксональный транспорт. Наличие аксонального транспорта нейроантител показано в опытах с системным, внутрижелудочковым, внутримозговым, интраневральным и внутримышечным введением меченых нейроантител. Необходимо отметить, что астроциты, микроглия и эпендимные клетки являются активными участниками восстановления поврежденного мозга, определяя индукцию неонейрогенеза, поддержание жизнеспособности

Таблица 3

Дозы антибиотиков для интратекального и интравентрикулярного введения

Препарат	Дозы (мг/кг)	Кратность в сутки
Хлорамфеникол	1	1
Гентамицин	0,5–1	1
Тобрамицин	0,5–1	1
Цефотаксим	5	1
Амикацин	0,5–2	1
Карбенициллин	5	1
Ванкомицин	0,5–1,5	1

Таблица 4

Показатели проникновения противотуберкулезных препаратов в ЦНС (Береснева Р. Е., 2007)

Препарат	Проникновение в ЦНС
Изониазид	90 %
Рифампицин	20 %
Пиразинамид	100 %
Этамбутол	10 %
Стрептомицин	При наличии воспаления 10–20 %
Канамицин	При наличии воспаления 20 %
Амикацин	При наличии воспаления 20 %
Капреомицин	При наличии воспаления 20 %
Фторхинолоны	При наличии воспаления 50–90 %
Этионамид	90 %
Циклосерин	100 %
ПАСК	Низкое проникновение

поврежденных нейронов и формируя нишу нейрональных стволовых клеток [6, 18].

МОНИТОРИНГ ЛИКВОРА С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦСЖ С ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ

В последние годы уточнены возможности и тактика терапии нейроинфекций с учетом проницаемости ГЭБ для антибиотиков, в частности, при необходимости их эндолумбального введения (табл. 3).

Также выбор препаратов для лечения туберкулезных менингитов проводится с учетом их проникновения через ГЭБ (табл. 4)

Кроме того, в настоящее время появилась возможность применять некоторые БАВ, поступающие в ЦСЖ, в качестве лекарственных препаратов. К ним, в частности, относятся синтетический аналог вазопрессина минирин (десмопрессин), используемый для заместительной терапии у больных сахарным диабетом, развивающимся у детей, перенесших тяжелые гнойные менингиты и энцефалиты, а также гормон эпифиза мелатонин, участвующий в регуляции биологических ритмов, обладающий антиоксидантным, антистрессовым, адаптогенным эффектами (препарат мелаксен). Весьма вероятно

роль мелатонина, поступающего в ЦСЖ и обладающего антистрессовой активностью, в купировании эпилептического припадка [7]. Также перспективно применение ликвортерапии в комплексе восстановительного лечения детей с резидуальными энцефалопатиями и органическим дефицитом вследствие перенесенных нейроинфекций [4].

В исследованиях, проводимых Коневым К. И. (2006) с помощью изучения ЦСЖ, определены дифференцированные показания для применения дегидратационных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, вазоактивных и нейрометаболических препаратов в лечении серозных менингитов у детей. У больных с серозным менингитом измерялось ликворное давление (ЛД) с помощью градуированной изогнутой стеклянной трубки с диаметром внутреннего отверстия 1 мм [Фридман А. П., 1971], которую сразу после люмбальной пункции присоединяли к игле. Ликворное давление измеряли в мм водного столба по величине вертикального «подъема» ЦСЖ в градуированной стеклянной трубке. Пересчет мм водного столба в мм рт. ст. осуществляли общепринятым методом: 1 мм водного столба = 9,81 Па, 1 мм рт. ст. = 133 Па. За норму ЛД принимали 3–7 мм рт.

ст., ЛД I степени — 7–15 мм рт. ст., ЛД II степени — 15–20 мм рт. ст., ЛД III степени — выше 21 мм рт. ст. [Fishman R. A., 1980]. С учетом степени ЛД строилась тактика дегидратационной терапии. Учитывая, что по данным транскраниальной доплерографии, гемодинамические расстройства выявлялись при повышении ЛД свыше 15 мм рт. ст. и при ЛД до 7 мм. рт. ст., тогда как при ЛД, колеблющемся в диапазоне от 7 до 15 мм рт. ст., течение интратекальных гемодинамических процессов наиболее благоприятно. В связи с чем обосновано дифференцированное применение дегидратационных препаратов, причем только при повышении ЛД свыше 15 мм рт. ст. Исходя из результатов исследования экспрессии ФНО- α в ЦСЖ в зависимости от уровня плеоцитоза и МПД, позволивших установить, что наличие высокого уровня плеоцитоза (свыше 300 кл/мкл) коррелирует с повышением экспрессии ФНО- α в ЦСЖ ($214,7 \pm 97,9$ пг/мл), а это, в свою очередь, ведет к снижению МПД (ниже 70 мм рт. ст.), следствием чего является гипоксия и ишемия головного мозга, предложено дифференцированное назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). НПВС назначались с момента поступления в стационар и на протяжении 2 недель при выявлении в ЦСЖ плеоцитоза более 300 кл/мкл. Учитывая, что при СМ установлены выраженные гемодинамические нарушения при ЛД более 15 мм рт. ст., а при плеоцитозе свыше 300 кл/мкл высокая экспрессия ФНО- α , которая коррелировала с гемодинамическими нарушениями, определена целесообразность применения сосудистых препаратов именно при повышении ЛД свыше 15 мм рт. ст. и наличии уровня плеоцитоза более 300 кл/мкл. Дифференцированная тактика терапии СМ имела медико-социальную и экономическую эффективность [5].

Таким образом, ликвор, как особая биологическая среда, отражающая состояние ЦНС, имеет приоритетное значение для диагностики инфекционных заболеваний нервной системы, а также для изучения патогенеза и совершенствования подходов к лечению, что подтверждает опыт НИИ детских инфекций. Это является основанием для продолжения всесторонних исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. А. Значение белков и пептидов цереброспинальной жидкости в клинической лабораторной диагностике и патогенезе нейроинфекционных заболеваний у детей: Автореф. дисс... докт. биол. наук. — СПб, 2003. — 42 с.
2. Бурякова А. В. Содержание глутаминовой кислоты и ее производных в спинномозговой жидкости у детей с острыми нейроинфекциями: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Л., 1973. — 16 с.
3. Давыдовская М. В. Значение фактора роста нервов в патогенезе острых нейроинфекций у детей: Автореф. дисс... к. м. н. — СПб, 1996. — 23 с.
4. Иванова М. В. Применение способа ликворотерапии в комплексе восстановительного лечения детей с резидуальными энцефалопатиями: Автореф. дисс... канд. — СПб., 1996. — 19 с.
5. Конев К. И. Роль ликворологических и гемодинамических нарушений в генезе серозных менингитов у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — СПб, 2004. — 24 с.
6. Макаров А. Ю. Достижения и проблемы современной клинической ликворологии // Неврологический журнал. — 2009. — №2. — С.4–10.
7. Макаров А. Ю. Клиническая ликворология: Л, 1984
8. Макаров А. Ю. Клиническая неврология. Избранное. — СПб.: Коста, 2006. — 248 с.
9. Мальцева Л. А., Мосенцев Н. Ф., Черненко В. Г. и др. Ацидоз церебральной жидкости как маркер мозговой перфузии и метаболизма, предиктор исхода в нейрореаниматологии // Вестник интенсивной терапии. — 2009. — №1 — С.30–32.
10. Свистов Д. В., Семенютин В. Б. Регуляция мозгового кровообращения и методы её оценки методом транскраниальной доплерографии // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — том 2, №4 (8). — С.20–27.
11. Сорокина М. Н., Иванова В. В., Скрипченко Н. В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 376 с.
12. Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. — М.: Издательство Медицина, 2004. — 416 с.
13. Скрипченко Н. В., Иванова Г. П. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей. — М.: Издательство Медицина, 2008. — 424 с.
14. Скрипченко Н. В., Команцев В. Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей. — М.: Медицина, 2006. — 567 с.
15. Скрипченко Н. В., Лобзин Ю. В., Алексеева Л. А. с соавт. Менингококковая инфекция у детей: новые аспекты возрастной эпидемиологии, патогенеза и терапии // Вестник Уральской государственной медицинской академии, — 2010, — выпуск 21, С.281–290.
16. Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Команцев В. Н., Савина М. В. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей // Журнал инфектологии. — 2009. — Т.1, №4. — С.36–41.
17. Старченко А. А., Хилько В. А., Комарец С. А. и др. Имунная система головного мозга и цереброспинальной жидкости при нейрохирургической патологии // Иммунология. — 2002. — №4. — С.250–254.

18. Харченко Е.П., Клименко М.Н. Иммунная уязвимость мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – №1. – 2007. – С.68–77.
19. Энциклопедия детского невролога / под ред. Шанько Г. Г., – Минск, 1993. – С.496–497.

LIQUOR AND ITS CLINICAL MEANING IN INFECTIOUS DISEASES OF NERVOUS SYSTEM

N. V. Skripchenko, L. A. Alekseeva, G. F. Gelesnikova

◆ **Resume.** In the article was presented role of cerebrospinal liquid (a synonym: liquor) in organism in norma and pathology. The main directions of liquor research, that are important for practical public health were described. Results of our own scientific researches of cerebrospinal liquid in different neuoinfectious pathology was given. Meaning of liquorological researches for diagnostics and prognosis of neuroinfection and therapy correction was proved.

◆ **Key words:** liquor; cerebrospinal liquid; infections; nervous system; children.

◆ Информация об авторах

Скрипченко Наталья Викторовна – д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9. E-mail: rmtc@mail.ru.

Алексева Лидия Аркадьевна – д. б. н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела клинической лабораторной диагностики. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9. E-mail: kldidi@mail.ru.

Железникова Галина Федоровна – д. м. н., профессор, старший научный сотрудник. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Skripchenko Natalya Viktorovna – doctor of medical science, professor, deputy of the director of scientific work. Federal Government Agency "Research Institute of Pediatric Infections Federal Medical-Biological Agency", 197022 Russia, Saint-Petersburg, Professor Popov str. 9. E-mail: rmtc@mail.ru.

Alexeeva Lidia Arkadyevna – Sc.D., senior researcher, head of the department of Clinical Laboratory Diagnostics. Federal Government Agency "Research Institute of Pediatric Infections Federal Medical-Biological Agency", 197022 Russia, Saint-Petersburg, Professor Popov str. 9. E-mail: kldidi@mail.ru.

Zheleznikova Galina Fedorovna – doctor of medical science, professor, senior researcher. Federal Government Agency "Research Institute of Pediatric Infections Federal Medical-Biological Agency", 197022 Russia, Saint-Petersburg, Professor Popov str. 9. E-mail: niidi@niidi.ru.