

Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения

Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, И.А. Иващенко, Е.М. Кривошееенко

НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Cerebrospinal fluid and prospects for its study

N.V. Skripchenko, L.A. Alekseyeva, I.A. Ivashchenko, E.M. Krivosheyenko

Research Institute of Childhood Infections, Saint Petersburg; Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

Обобщены данные о роли цереброспинальной жидкости в организме в норме и при патологии. Описаны многогранные функции ликвора. Уточнено значение исследования ликвора для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных нейроинфекций, а также для ликвородиагностики, в том числе при инфекционных заболеваниях. Определены некоторые особенности иммуногенеза ликвора, механизмы эндокринной регуляции с его участием. Изложены результаты собственных научных исследований цереброспинальной жидкости при различной нейроинфекционной патологии, такой как менингиты, энцефалиты, полиневропатии. Представлены перспективы ликворологических исследований для диагностики, прогноза и коррекции лечения нейроинфекций.

Ключевые слова: дети, менингиты, энцефалиты, цереброспинальная жидкость, нервная система, цитокины.

The paper summarizes data on the role of cerebrospinal fluid in the body in health and in disease. It describes the multifaceted functions of cerebrospinal fluid. The value of its study in the differential diagnosis of viral and bacterial neuroinfections and in liquor diagnosis, including in infectious diseases, is specified. Some specific features of the immunogenesis of cerebrospinal fluid and the mechanisms of endocrine regulation with its involvement are defined. The results of the authors' researches into cerebrospinal fluid in different neuroinfection diseases, such as meningitis, encephalitis, polyneuropathy, are outlined. The prospects for studying cerebrospinal fluid for the diagnosis and prognosis of neuroinfections and their treatment correction are presented.

Key words: children, meningitis, encephalitis, cerebrospinal fluid, nervous system, cytokines.

Цереброспинальная жидкость (ликвор) является стерильной биологической средой интратекального пространства организма, постоянно циркулирующей в желудочках головного мозга, ликворопроводящих путях, субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга. Известно, что цереброспинальная жидкость 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 и IV желудочка мозга [1]. Оно содержит элементы гематоликворного барьера, представляющего собой часть барьерной системы ЦНС, в которую также включают гематоэнцефалический и ликворэнцефалический барьеры.

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 6:88–97

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ детских инфекций, зав. каф. инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Алексеева Лидия Аркадьевна — д.б.н., в.н.с., рук. лаборатории клинической лабораторной диагностики НИИ детских инфекций

Иващенко Ирина Александровна — аспирант

Кривошееенко Екатерина Михайловна — аспирант
197022 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 9

Физиология и функции цереброспинальной жидкости

Количество цереброспинальной жидкости 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 ч ликвор обновляется. Его циркуляция происходит непрерывно в следующем направлении: боковые желудочки — III желудочек, водопровод мозга — IV желудочек — цистерны мозга (мозжечково-мозговая, основная цистерны) — субарахноидальное пространство головного и спинного мозга. Отток ликвора из субарахноидального пространства осуществляется преимущественно через пахионевы грануляции в венозные синусы, во внутреннюю яремную вену, а также периневральные пространства черепных и спинномозговых нервов в лимфатическую систему. Резорбция ликвора осуществляется 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% массы тела, ежеминутно требует притока 13% минутного объема крови. Удельный мозговой кровоток составляет 50–60 мл/100 г в минуту, причем в коре он более интенсивен (70–110 мл/100 г в минуту), чем в белом веществе (20–40 мл/100 г в минуту) [1].

Качественный и количественный состав цереброспинальной жидкости зависит от возраста пациента. Так, у детей до 3 мес жизни нормальный плеоцитоз составляет до 25 клеток в 1 мкл, в возрасте 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 старше — 4–6 клеток. В норме клеточный состав ликвора представлен лимфоцитами (60–70%) и моноцитами (30–50%), появление нейтрофилов указывает на интратекальные воспалительные изменения. Увеличение количества клеток в ликворе (плеоцитоз) отмечается при воспалительных заболеваниях ЦНС. Плеоцитоз по своему составу может быть нейтрофильным (при гнойных менингитах), лимфоцитарным (при серозных менингитах — туберкулезных, кандидозных, боррелиозных, герпесвирусных, иерсиниозных и др.), смешанным (в начальный период при энтеровирусных менингитах, туберкулезных и пр.), эозинофильным (при паразитарных поражениях ЦНС — цистицеркозе, эхинококкозе и др.) [2].

Помимо этого клинический анализ цереброспинальной жидкости 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 определение степени плеоцитоза и особенно соотношения нейтрофилов/лимфоцитов в ликворе 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 цереброспинальной жидкости необходимо проводить в течение получаса от момента выполнения люмбальной пункции ввиду быстрого разрушения клеток. Содержание белка в ликворе также имеет возрастные особенности: у детей до 3 мес жизни — 0,35–0,45 г/л, 3–6 мес жизни — 0,3–0,35 г/л, в 12 мес жизни — 0,25–0,35 г/л, 1–13 лет — 0,2–0,3 г/л, старше 13 лет и у взрослых — до 0,5 г/л. Повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости в острый период заболевания указывает на степень проницаемости гематоэнцефалического барьера, тогда как его увеличение в более поздние сроки свидетельствует о деструктивных процессах вещества мозга.

Содержание глюкозы в ликворе у детей старше 1 года равняется 2,2–3,9 ммоль/л, что составляет 60–70%

от ее содержания в периферической крови. В практической работе имеет значение также определение хлоридов, количество которых составляет 122–135 ммоль/л. К примеру, при гнойных менингитах содержание сахара и хлоридов в цереброспинальной жидкости снижается, особенно при туберкулезном менингите, что является патогномоничным для диагностики.

В норме ликвор прозрачен, бесцветен, имеет слабощелочную реакцию с pH 7,4–7,6 и постоянный удельный вес: 1,006–1,007 для люмбального ликвора и 1,002–1,004 — для вентрикулярного. Изменение цвета и прозрачности цереброспинальной жидкости указывает на патологию: мутный — гнойное воспаление, кровавый — кровоизлияние, ксантохромный (желтоватый) — за счет выщелоченных эритроцитов вследствие распада гемоглобина. При люмбальной пункции ликвор вытекает под давлением со скоростью 60 капель в минуту (нормальное ликворное давление 100–150 мм вод.ст), у ребенка до 1 года — 20–60 капель в минуту. Цереброспинальная жидкость на 90% состоит из воды и лишь на 10% — из сухого остатка, который представлен не только глюкозой, протеинами, но и микроэлементами и другими веществами.

Цереброспинальная жидкость является одной из трех составляющих внутренней среды мозга, к которым также относится кровь и межклеточная жидкость, диффундирующая в межклеточных щелях и непосредственно омывающая нейроны и глиальные клетки. Именно цереброспинальной жидкости 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 формировании 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 цереброспинальной жидкости в осуществлении нейроэндокринных взаимодействий. По данным А.Ю. Макарова, 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 цереброспинальную жидкость из крови, а затем, воздействуя на ликвороконттактные 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 цереброспинальную жидкость, после чего они оказывают влияние на центры, регулирующие эндокринные функции. Возможность подобных механизмов эндокринной регуляции с участием ликвора подтверждена экспериментальными исследованиями, проведенными под руководством А. Ю. Макарова, в которых 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). Кроме того, продемонстрировано, что гормоны из гипоталамуса, гипофиза, эпифиза могут поступать в ликвор, а затем оказывать влияние на рецепторные образования мозга.

В цереброспинальной жидкости обнаружены вазопрессин, окситоцин, тиреотропный и гонадотропный релизинг-факторы, гормоны аденогипофиза (тиреотропин, соматотропин, пролактин и др.), гормон эпифиза — мелатонин. Есть веские основания считать, что эндокринные эффекты биогенных аминов-медиаторов и простагландинов также осуществляются с участием ликвора, в который они поступают из образований, окружающих желудочковую систему мозга. Влияние биогенных аминов на гипофизарно-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 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 релизинг-факторы гипоталамуса [3]. Все биологически активные вещества влияют на рецепторные (хемореактивные) образования головного мозга. Каким образом эти вещества поступают в цереброспинальную жидкость? Ответ на этот вопрос был получен еще в 80-е годы прошлого века (Поленов А. Л. и соавт., 1981; Sterba G., 1974). Обнаружены специальные ликворконтактные образования, сосредоточенные в основном в циркумвентрикулярных органах. Биологически активные вещества 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 биологически активных веществ.

С ликвором контактируют нейроны различных типов, различающиеся по форме и структуре. В частности, обнаружены норадренергические и серотонин-

ергические нейроны, дендриты которых образуют пузыревидные 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 эпэндиме III желудочка. Все вышесказанное подтверждает интегративную функцию цереброспинальной жидкости, 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 дезинтеграции функций мозга. Подобные влияния возможны в остром периоде или при прогрессирующем течении заболевания. Таким образом, в цереброспинальную жидкость поступают вещества, которые синтезируются непосредственно в интракратальном пространстве, а также проникающие из крови через гематоэнцефалический барьер, от функционального состояния которого зависит качественный состав ликвора.

Строение и функции гематоэнцефалического барьера

Гематоэнцефалический барьер морфофункционально представляет собой барьерно-транспортную систему, обладающую высокой селективной проницаемостью для различных метаболических соединений. В настоящее время обоснована его морфологическая структура, включающая несколько уровней клеточных систем. Первый уровень — двухмембранный слой эндотелиоцитов, второй — базальная мембрана, имеющая фибриллярные и клеточные (перикиты) компоненты, третий — астроцитарная муфта, покрывающая 85–90% поверхности гематоэнцефалического барьера и образованная отростками астроцитов. Строение гематоэнцефалического барьера 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 гематоэнцефалического барьера приводит

к изменению нейронального метаболизма, функциональным расстройствам, а в дальнейшем и к органическому поражению ЦНС. Плотные межэндотелиальные контакты неповрежденного барьера ограничивают диффузию в мозг веществ более 10–15 нм в диаметре. Особенностью эндотелия капилляров мозга является низкая степень трансцитоза (пиноцитоза). Важной составляющей гематоэнцефалического барьера является астроглия, роль которой заключается как в регуляции обмена нейротрансмиттеров, стимуляции синтеза миелина олигодендроцитами, иммунном ответе мозга, активном транспорте ряда ионов, так и в непосредственном влиянии на специфические цитодифференцировочные процессы, связанные с формированием эндотелия барьера. Именно повреждения мембранных структур астроцитов и эндотелиоцитов токсичными продуктами метаболизма клеток организма и эндотоксинами бактерий и вирусов, а также в результате ишемии и последующей гипоксии, приводящих к расширению плотных эндотелиальных контактов, отеку и набуханию отростков астроцитов, являются ключевыми механизмами повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера 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 (энергетически зависимого) транспорта и в меньшей степени — эндоцитоза. В гематоэнцефалическом барьере функционируют несколько десятков молекулярных транспортных систем. Они осуществляют избирательный двусторонний ток веществ между кровью и межклеточной жидкостью.

Попадание в мозг и элиминация из него крупномолекулярных соединений возможны не только через гематоэнцефалический барьер. 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, III 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 и паутинной оболочкой, покрывающей поверхность мозга. Через сосудистое сплетение желудочков из крови в ликвор поступают те сое-

динения, которые необходимы мозгу в относительно небольших количествах: аскорбиновая кислота, пиридоксин, дезоксирибонуклеотиды и др. Кроме того, сосудистое сплетение желудочков секретирует ряд белков, например преальбумин, концентрация которого в цереброспинальной жидкости выше, чем в плазме крови.

До сих пор не получили должного объяснения факты присутствия в ликворе 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), соматотропный гормон (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 трансцитоз, 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 также способны проникать из сыворотки крови сквозь неповрежденный гематоэнцефалический барьер, но в относительно низких количествах. При патологических процессах в нервной ткани под воздействием факторов воспаления (цитокины, металлопротеиназы и др.), индуцированных активированными эндотелиоцитами, Т-лимфоцитами, макрофагами и клетками глии, происходит деструкция плотных контактов в гематоэнцефалическом барьере, локальная ретракция и гибель эндотелиоцитов, разрушение базальной мембраны [4, 5].

В связи с многогранными функциями такой уникальной биологической среды человека, как цереброспинальная жидкость, естественно встает вопрос о направлениях ее научно-практического исследования в медицине, в частности, при инфекционных заболеваниях. Представляются актуальными следующие направления: лабораторное исследование цереброспинальной жидкости с целью этиологической диагностики заболевания; уточнение патогенетических аспектов заболевания; качественное исследование цереброспинальной жидкости с дифференциально-диагностической целью; мониторинг ликвора для оценки эффективности терапии; использование цереброспинальной жидкости с лечебной целью.

Лабораторное исследование цереброспинальной жидкости с целью этиологической диагностики заболевания

Клинический анализ ликвора позволяет поставить диагноз гнойного или серозного менингита. Помимо этого, при первой люмбальной пункции при подозрении на гнойный менингит до назначения антибиотиков необходимо осуществлять посев цереброспинальной жидкости; выделение культуры бактериального агента является абсолютным подтверждением этиологии заболевания. Для увеличения частоты этиологической расшифровки заболевания целесообразно наряду с исследованием ликвора проводить анализ крови, однако обнаружение антигена или ДНК микроба в крови не всегда указывает на причинно-следственную связь.

Особое значение исследование цереброспинальной жидкости имеет в установлении этиологии вирусных энцефалитов, поскольку заболевание преимущественно вызывается герпесвирусами, вирусом клещевого энцефалита, тропных к ЦНС и персистирующих в ганглиях или нейронах. Многолетний опыт НИИ детских инфекций (НИИДИ) свидетельствует о том, что для максимальной расшифровки этиологии вирусных энцефалитов необходимо исследование как крови, так и ликвора с комплексным применением различных методов диагностики, таких как полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, иммуноцитохимический метод, модифицированная реакция связывания комплемента, направленных на выявление как антигена, так и антител, ибо частота подтверждения этиологии каким-либо одним из перечисленных методов невысока (табл. 1).

Следует отметить, что, несмотря на информативность методов нейровизуализации, в случае подозрения на нейроинфекцию проведение люмбальной пункции является обязательной процедурой, поскольку только исследование ликвора отражает реальное состояние процессов, происходящих в интратекальном пространстве. Люмбальная пункция имеет диагностическое и лечебное значение (уменьшение внутричерепной гипертензии, ликворотрансфузия). Особую

важность исследование цереброспинальной жидкости имеет для диагностики врожденных инфекций ЦНС у детей раннего возраста. Только исследование ликвора и обнаружение в нем антигена, антител, ДНК или РНК вирусов позволяет подтвердить этиологию врожденного энцефалита. Результаты исследования крови ребенка и матери на инфекционные агенты имеют значение в случае текущей генерализации процесса с полиорганным поражением, в остальных — диагностические находки в крови не отражают причинно-следственной связи и не играют роли в патологии ЦНС.

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

Следует отметить, что полимеразная цепная реакция имеет существенные преимущества в определении этиологического фактора, особенно в остром периоде заболевания. Использование данного метода предпочтительно при сомнительном результате выявления специфических антител или антигена, а также у пациентов с иммунодефицитами [5—7].

Важное значение придается оценке мозговой перфузии и метаболизма мозга с помощью исследования

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

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; РСК — реакция связывания комплемента; ИФА — иммуноферментный анализ.

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)	Срок обнаружения антител		Диагностический титр
		начало выработки	максимальный уровень	
РТГА	Антигеммагглютинины	Первые дни болезни	2—3-я неделя	1:10
РСК	Комплементсвязывающие	2-я неделя	6—9-я неделя	1:8
РН	Вируснейтрализующие	2—3-я неделя	Через 2 мес	Не менее 50
ИФА	Моноспецифические классов Ig M и IgG	1-я неделя	2—3-я неделя	Зависит от тест-системы

Примечание. ИФА Е-антигена вируса клещевого энцефалита — для выявления вируса в клещах и цереброспинальной жидкости человека. ИФА антител классов IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита в сыворотке. Имуноблоттест — для определения антител к структурным белкам вируса. РНГА — реакция непрямой гемагглютинации; РТГА — реакция торможения гемагглютинации; РН — реакция нейтрализации.

цереброспинальной жидкости. Для осуществления спинномозговой капнометрии осуществлялся забор 1,5–2 мл ликвора из поясничной цистерны после люмбальной пункции или непосредственно из дренажной трубки, установленной в желудочках головного мозга или его цистернах [1]. Исследование проб ликвора выполняли на автоматическом анализаторе рН и газов Easy Blood Gas фирмы Medica (США); определяли pO_2 , pCO_2 , SO_2 , рН, ВЕ. Одновременно проводили исследование показателей кислотно-основного состояния в пробах крови из лучевой или бедренной артерии. В ходе исследования установлено, что положительный ликворартериальный градиент pCO_2 и ацидоз цереброспинальной жидкости всегда указывают на снижение общего мозгового кровотока (центральное перфузионное давление <70 мм рт.ст.). Эти изменения наблюдаются в период реперфузии после его восстановления, при персистирующей гипоперфузии головного мозга, тогда как снижение градиента pCO_2 и повышение $pH_L > 7,32$ являются предикторами благоприятного исхода у пациентов с церебральной патологией.

Значение исследования цереброспинальной жидкости для уточнения патогенетических аспектов инфекционных заболеваний

Выше были описаны нейроэндокринные взаимодействия, осуществляемые через ликвор, т.е. доказана его интегративная функция. Многолетние научные исследования в НИИДИ, проводимые Л.А. Алексеевой (2000—2009), показали, что исследование цереброспинальной жидкости позволяет дать объективную оценку тяжести интратекального воспалительного процесса [8]. При углубленном биохимическом исследовании, включающем 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, α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина, и сопоставлении их результатов с различными вариантами течения менингококковой инфекции у детей установлено достоверное увеличение содержания бел-

кового и пептидного пулов, концентрации альбумина, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина по сравнению с показателями ликвора при неосложненном течении менингококковых менингитов. При смешанной форме менингококковых менингитов процент осложненного течения был наиболее велик — 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 ликвора выявлено при развитии отека головного мозга. Концентрация С-реактивного белка, альбумина, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина в этом случае в 3–8 раз превышала нормальные показатели и в 1,5–2 раза превышала аналогичные показатели у больных с неосложненным течением менингококковой инфекции или септическим шоком. Полученные данные подтверждают, что исследование этих показателей в цереброспинальной жидкости может быть использовано в клинической практике для объективной оценки тяжести воспаления мозговой паренхимы и уточнения ведущего патогенетического механизма [8, 9].

К.И. Коневым с целью изучения интратекального цитокинового ответа у 25 больных серозным менингитом проведено определение содержания фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) в цереброспинальной жидкости методом иммуноферментного анализа [10]. Средние показатели ФНО- α в остром периоде составили $67,2 \pm 17,8$ пг/мл, а на момент выписки через 21 день у всех больных (средний возраст $12,2 \pm 0,8$ года) были равны 0. Выявлено, что повышенный уровень ФНО- α коррелирует с тяжелым течением серозного менингита, тогда как при менингоэнцефалитах этот показатель был нулевым. Не исключено, что повышенный синтез ФНО- α является фактором, инициирующим активность воспалительного процесса, с чем связана продолжительность и тяжесть течения серозного менингита. С другой стороны, возможно, имеет место защитная роль ФНО- α , и его отсутствие в ликворе в острый период заболевания потенцирует интенсив-

ность воспалительных изменений, обуславливающих поражение вещества мозга.

Установлено, что увеличение уровня плеоцитоза в цереброспинальной жидкости наблюдается при повышении показателя ФНО- α ($p < 0,05$). Как известно, ФНО- α главным образом вырабатывается макрофагами, и чем выше плеоцитоз (особенно содержание нейтрофилов), тем больше возрастает уровень ФНО- α . Кроме того, установлено, что содержание ФНО- α в ликворе достоверно увеличивается ($p < 0,05$) при повышении ликворного давления. Также обнаружена обратная взаимосвязь концентрации ФНО- α в цереброспинальной жидкости и мозгового перфузионного давления ($p < 0,05$), что доказывает участие данного фактора в интратекальных гипоксически ишемических процессах. Определена достоверная прямая связь церебральных гемодинамических нарушений с повышением уровня ФНО- α в ликворе [10].

При оценке диагностического значения изменения содержания белков в цереброспинальной жидкости целесообразно учитывать их происхождение. В связи с этим выделяют белки, поступающие через гематоэнцефалический барьер из плазмы крови, имеющие двойное происхождение: из крови и синтезирующиеся интратекально лишь в веществе мозга (нейроспецифические). Среди белков, имеющих двойное происхождение, особое внимание привлекают иммуноглобулины классов G, A и M. Исследование IgG в ликворе 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 цереброспинальной жидкости. Существенное значение имеет и исследование свободных легких цепей иммуноглобулинов [11–13]. Наиболее адекватно исследование белков, непосредственно синтезируемых в ЦНС, но не относящихся к группе иммуноглобулинов. К нейроспецифическим белкам, чаще всего исследуемым в ликворе, относятся основной белок миелина, белок S-100 (кальцийсвязанный, синтезируемый клетками астроцитарной глии), τ -протеин и др. Их определение в ликворе позволяет судить о деструктивном процессе в ЦНС [7, 11]. По мнению большинства авторов, анализ белков цереброспинальной жидкости может использоваться и при дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных нейроинфекций [8–10].

М. В. Давыдовской [11] при исследовании содержания фактора роста нервов в ликворе и крови у больных вирусным энцефалитом было получено три варианта данного показателя, коррелирующих с различным характером течения заболевания. Первый вариант — при благоприятном течении острого вирусного энцефалита, закончившегося выздоровлением

либо минимальной степенью органического поражения мозга (1-я подгруппа), в цереброспинальной жидкости и крови отмечалось увеличение показателя фактора роста нервов в острый период нейроинфекции до среднего уровня (2000–4000 пг/мл в ликворе и до 5000 пг/мл в крови) с последующим снижением к моменту ранней реконвалесценции (0–350 пг/мл в ликворе и 800 пг/мл в крови). Второй вариант — при неблагоприятном течении острого вирусного энцефалита, закончившегося тяжелым органическим поражением ЦНС (вегетативное состояние, спастические тетрапарезы, гиперкинетический синдром, акинетикоригидный, судорожный синдромы), в ликворе и крови в острый период заболевания фактор роста нервов не регистрировался. Через 20–25 дней от начала заболевания определялись высокие значения и в ликворе (до 5000 пг/мл) и в крови (до 2130 пг/мл). Третий вариант — при хронически прогрессирующем течении вирусного энцефалита изменения данного показателя носили волнообразный характер; при этом периоды его подъема в крови совпадали с периодами нарастания неврологической симптоматики. Подъемы показателя фактора роста нервов в цереброспинальной жидкости предшествовали клиническому ухудшению болезни, в период обострения оставались высокими, в период ремиссии снижались. Данные факты позволяют сделать вывод о том, что повышенное содержание фактора роста нервов в острый период вирусного энцефалита отражает степень повреждения нейронов головного мозга, а также уровень активации астроглии и развития воспаления в ткани мозга в целом, что лежит в основе патогенеза энцефалита [11].

Обсуждая роль ликвора в патогенезе нейроинфекций, нельзя не учитывать возможность их проявления вследствие прямого, а также опосредованного воздействия цереброспинальной жидкости на мозг:

- 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) [12].

Косвенным подтверждением этому служит и частое наблюдение дегрануляции тучных клеток сосудистого сплетения у лиц, причиной смерти которых послужила механическая асфиксия, сопровождающаяся нарушениями гемодинамики и гипоксией [1, 12]. 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-П экспрессируют кластеры дифференцировки 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 ликвор, но и синтезирует ряд веществ, секретируемых в полость желудочков. Главным продуктом секреции эпителиоцитов сосудистого сплетения человека является транстиретин (преальбумин) — белок массой 54980 Д, который помимо цереброспинальной жидкости 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 цереброспинальную жидкость, может выступать в роли паракринного регулятора ликворопродукции. Еще один гормон, вырабатываемый эпителием сосудистого сплетения, — стanniокальцин участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, препятствуя гиперкальциемии. Кроме преальбумина, вазопрессина и стanniокальцина, эпителиоциты способны синтезировать и секретировать в ликвор 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 [11].

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 [13, 14]. 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 тимозинподобные 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. 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 главным источником простагландинов в мозге. В связи с этим предполагается, что данные 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 известны зоны недостаточности гематоэнцефалического барьера, расположенные в околожелудочковых структурах гипоталамуса, вокруг гипоталамических нейросекреторных ядер, в срединном возвышении, где имеется дефект не только гематоэнцефалического, но и глионейронального барьера. Выявление антител в этих областях мозга в норме свидетельствует о возможности проникновения нейроантител через барьерные зоны. Более того, авторы полагают, что отдельные отделы мозга обладают различной проницаемостью гематоэнцефалического барьера 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 поврежденных нейронов и формируя нишу нейрональных стволовых клеток [11, 15, 16].

Мониторинг ликвора с целью оценки эффективности терапии и использование цереброспинальной жидкости с лечебной целью

В последние годы уточнены возможности и тактика терапии нейроинфекций с учетом проницаемости для антибиотиков, в частности, при необходимости их эндолюмбального введения (табл. 3). Выбор препаратов для лечения туберкулезных менингитов также проводится с учетом их проникновения через гемато-энцефалический барьер (табл. 4).

Кроме того, в настоящее время появилась возможность применять некоторые биологически активные вещества, поступающие в ликвор, в качестве лекарственных препаратов. К ним, в частности, относятся синтетический аналог вазопрессина минирин (десмопрессин), используемый для заместительной терапии у больных сахарным диабетом, который развивается у детей, перенесших тяжелые гнойные менингиты и энцефалиты, а также гормон эпифиза мелатонин, участвующий в регуляции биологических ритмов, дающий антиоксидантный, антистрессовый, адаптогенный эффекты (препарат мелаксен). Весьма вероятно роль мелатонина в купировании эпилептического припадка [14, 17–19]. Также перспективно применение

ликворотерапии в комплексе восстановительного лечения детей с резидуальными энцефалопатиями и органическим дефицитом вследствие перенесенных нейроинфекций [13].

В исследованиях, проводимых К. И. Коневым, при изучении цереброспинальной жидкости 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 с помощью градуированной изогнутой стеклянной трубки с диаметром внутреннего отверстия 1 мм, которую сразу после люмбальной пункции присоединяли к игле. Ликворное давление измеряли в миллиметрах водного столба по величине вертикального «подъема» цереброспинальной жидкости в градуированной стеклянной трубке. Пересчет миллиметров водного столба в миллиметры ртутного столба осуществляли общепринятым методом: 1 мм вод.ст.=9,81 Па, 1 мм рт.ст.=133 Па. За норму ликворного давления принимали 3–7 мм рт.ст., ликворное давление I степени — 7–15 мм рт.ст., II степени — 15–20 мм рт.

Таблица 3. Дозы антибиотиков для интратекального и интравентрикулярного введения

Препарат	Доза, 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 цереброспинальную жидкость

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

ст., III степени — выше 21 мм рт.ст. [20]. С учетом степени ликворного давления строилась тактика дегидратационной терапии. По данным транскраниальной доплерографии, гемодинамические расстройства выявлялись при повышении ликворного давления более 15 мм рт.ст. и при снижении до 7 мм рт.ст., тогда как при давлении, 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 ликворного давления более 15 мм рт.ст.

Исходя из результатов проведенных исследований, предложено дифференцированное использование нестероидных противовоспалительных средств, которые назначались с момента поступления в стационар и на протяжении 2 нед при выявлении в цереброспинальной жидкости плеоцитоза более 300 клеток в 1 мкл. Определена целесообразность применения сосудистых препаратов при повышении ликворного

давления более 15 мм рт.ст. и наличии уровня плеоцитоза более 300 клеток в 1 мкл. Дифференцированная тактика терапии серозных менингитов имела медико-социальную и экономическую эффективность [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ликвородиагностика является приоритетным и обязательным направлением изучения инфекционных заболеваний нервной системы. Обнаружение при нейроинфекциях специфических антител, микробных или вирусных нуклеиновых кислот в ликворе (в биологически стерильной среде организма) позволяет говорить о причинно-следственной связи. Иммуно- и патофизиохимический гомеостаз интратекального пространства, с одной стороны имеет гематологическое происхождение, с другой — определяется собственной продукцией иммунных клеток. Уточнение этих особенностей позволяет изучать патогенез заболевания и совершенствовать подходы к лечению, что подтверждает опыт НИИ детских инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Свистов Д.В., Семенютин В.Б. Регуляция мозгового кровообращения и методы ее оценки методом транскраниальной доплерографии. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2003; 4: 20—27.
2. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. М: Медицина 2003; 376.
3. Буякова А.В. Содержание глутаминовой кислоты и ее производных в спинномозговой жидкости у детей с острыми нейроинфекциями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л 1973; 16.
4. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М: Медицина 2004; 416.
5. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей. М: Медицина 2008; 424.
6. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей. М: Медицина 2006; 567.
7. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Черненко В.Г. и др. Ацидоз церебральной жидкости как маркер мозговой перфузии и метаболизма, предиктор исхода в нейрореаниматологии. Вестн интенс тер 2009; 1: 30—32.
8. Алексеева Л.А. Значение белков и пептидов цереброспинальной жидкости в клинической лабораторной диагностике и патогенезе нейроинфекционных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Ст-Петербург 2003; 42.
9. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Алексеева Л.А. и др. Менингококковая инфекция у детей: новые аспекты возрастной эпидемиологии, патогенеза и терапии. Вестник Уральской государственной медицинской академии, посвященный 2-й Национальной конференции «Нейроинфекции. Современные аспекты клещевых инфекций» 3—4.03.2010 г. Екатеринбург 2010; 21: 281—290.
10. Конев К.И. Роль ликворологических и гемодинамических нарушений в генезе серозных менингитов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2004; 24.
11. Давыдовская М.В. Значение фактора роста нервов в патогенезе острых нейроинфекций у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 1996; 23.
12. Макаров А.Ю. Достижения и проблемы современной клинической ликворологии. Неврол журн 2009; 2: 4—10.
13. Иванова М.В. Применение способа ликворотерапии в комплексе восстановительного лечения детей с резидуальными энцефалопатиями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 1996; 19.
14. Макаров А.Ю. Клиническая ликворология. Л 1984; 167.
15. Макаров А.Ю. Клиническая неврология. Избранное. Ст-Петербург: Фирма «Коста» 2006; 248.
16. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Савина М.В. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей. Журн инфектол 2009; 4: 36—41.
17. Энциклопедия детского невролога. Под ред. Г.Г. Шанько. Минск 1993; 496—497.
18. Старченко А.А., Хилько В.А., Комарец С.А. и др. Иммунная система головного мозга и цереброспинальной жидкости при нейрохирургической патологии. Иммунология 2002; 4: 250—254.
19. Харченко Е.П., Клименко М.Н. Иммунная уязвимость мозга. Журн неврол и психиатр 2007; 1: 68—77.
20. Fishman R.A. Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. Philadelphia 1980; 384.

Поступила 17.03.11