

Нейроинфекции и ликвор: прошлое, настоящее и будущее

Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Вильниц А.А., Карев В.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Neuroinfections and cerebrospinal fluid: past, present and future

Skipchenko N.V., Alekseeva L.A., Vilnits A.A., Karev V.E.

Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency
Professor Popov Str. 9, St. Petersburg 197022, Russian Federation

Цель: продемонстрировать значимость изучения различных субстанций ликвора для диагностики, дифференциальной диагностики, прогнозирования варианта течения и исхода неврологических заболеваний инфекционной природы, представить информацию о современных и перспективных направлениях ликворологических исследований.

Начало исследований ликвора было положено Г.И. Квинке, проводшего в 1890 г первую люмбальную пункцию и исследовавшего его состав в норме и у пациентов с гнойными менингитами. К настоящему моменту ликвор рассматривается, как особая биологическая среда, играющая важную роль в поддержании гомеостаза ЦНС. Изменение в составе ликвора наблюдаются при различных неврологических заболеваниях, в том числе инфекционной этиологии. Характерные изменения в клеточном составе, биохимических показателях в «классических» вариантах течения заболеваний позволяют констатировать наличие воспалительного процесса в ЦНС, однако стандартные методы не всегда эффективны для ранней дифференциальной диагностики, определения тяжести поражения мозговой паренхимы, прогноза заболевания.

На сегодняшний день максимальная эффективность этиологической расшифровки нейроинфекций достигается комбинированием классических бактериологических, вирусологических методов с проведением молекулярно-генетических (ПЦР), иммуноцитохимических исследований и определением интратекального синтеза специфических антител, между тем, несмотря на такой комплексный подход, 8–10% случаев бактериальных менингитов и до 30% случаев вирусных нейроинфекций остаются этиологически не расшифрованными. Для улучшения этиологической верификации нейроинфекций перспективным является применение мультиплексной ПЦР, позволяющей одновременно выявлять различные патогены (вирусы, бактерии, грибы), секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), для определения редких патогенов в диагностически сложных случаях.

Смешанный характер плеоцитоза в дебюте заболевания, патоморфоз ликвора на фоне предшествующей исследованию антибактериальной терапии представляет большую проблему в определении характера воспалительного процесса. В ходе проведенных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России исследований установлено, что наиболее значимым критерием для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального менингита явилось определение субпопуляций в ликворе, в частности относительного содержания В-лимфоцитов (CD45+CD3-CD19+: относительное содержание В-лимфоцитов в остром периоде заболевания – более 2,72 % наблюдалось при гнойных менингитах, менее 2,72% – при вирусных (чувствительность и специфичность критерия – 100%). Помимо этого показано, что для дифференциальной диагностики серозного и гнойного воспаления может быть использовано определение уровня гаптоглобина в ликворе: при концентрации, не превышающей 0,7 мг/дл, диагностируют вирусный, при концентрации свыше 0,7 мг/дл – бактериальный менингит.

Сопоставление клинических особенностей гнойных менингитов с изменениями в ЦСЖ свидетельствует о том, что ликворологические исследования позволяют дать объективную оценку тяжести интратекального воспалительного процесса. Углубленное биохимическое исследование ликвора в сопоставлении с вариантами течения менингококковых менингитов у детей показало, что концентрации СРБ, альбумина, альфа1-АТ, альфа2-МГ у детей с отеком головного мозга в 3–8 раз превышали нормальные показатели и в 1,5–2 раза показатели пациентов с неосложненным течением менингита. Для прогнозирования степени тяжести менингитов у детей может использоваться определение уровня ИЛ-10, альфа 1- антитрипсина в ликворе в острый период и в динамике заболевания. Определение иммуннофенотипа клеточных элементов ликвора позволяет прогнозировать осложненное течение гнойных менингитов при обнаружении в S100+ клеток и более 0,5% от общего клеточного состава CD31+ клеток.

Большую проблему представляет дифференциальная диагностика между инфекционными, аутоиммунными и паранеопластическими энцефалитами, клинические проявления которых в дебюте заболевания могут быть схожими. Определение антител к нейрональным рецепторам и синаптическим белкам (*NMDAR*, *GABAaR*, *GABA β R*, *AMPA*, *mGluR5*, *GlycinR*, *DPPX*; *LGII*, *Caspr2*, *IgLON5*; *GFAP*), антинейрональных аутоантител к внутриклеточным мембранным антигенам (*Hu (ANNA-1)*, *Ri (ANNA-2)*, *Yo (PCA-1)*, *Ma2*, *CV2 (CRMP5)*, *amphiphysin*, *GAD65*), а также aquarogin-4 и MOG позволяют установить правильный диагноз и выбрать оптимальную терапевтическую тактику.

Заключение. Изучение нейроинфекций невозможно без исследования ликвора, учитывая, его приоритетную роль в поддержании гомеостаза ЦНС. Дальнейшее изучение разнообразных свойств и функций ликвора необходимо для углубления наших знаний о патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний нервной системы, для совершенствования их диагностики и терапии. Представляется перспективным внедрение в широкую практику определение интраклеточного синтеза специфических антител к инфекционным возбудителям, определение ан-

тител к нейрональным рецепторам и синаптическим белкам нервных клеток, антинейрональных антител к внутриклеточным антигенам, что в совокупности с диагностикой типа интраклеточного синтеза иммуноглобулинов, позволяет параллельно проводить дифференциальный диагноз с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

Список литературы

1. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Монахова Н.Е., Григорьев С. Маркеры повреждения нейронов и глиии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(4): 204–210.
2. Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Жирков А.А., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Монахова Н.Е., Бессонова Т.В. Субпопуляции лимфоцитов и цитокины в крови и цереброспинальной жидкости при вирусных и бактериальных менингитах у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(1): 33–44.
3. Алексеева Л.А., Мазаева Е.М., Скрипченко Н.В., Монахова Н.Е., Бессонова Т.В. Цитокины цереброспинальной жидкости при менингитах у детей. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(1): 54–59.
4. Brenton J.N., Goodkin H.P. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. *Pediatr. Neurol.* 2016; 60: 13–23. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.004
5. Lim M., Hacohen Y., Vincent A. Autoimmune encephalopathies. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2015; 62(3): 667–685. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.03.011