

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ДЕТЕЙ С НЕЙРОИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

Diagnostical meaning acute phase proteins in cerebrospinal liquid in children with neuroinfections

L.A. Alekseeva, N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova

Research Institute of Children Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В статье представлены результаты исследования белков острой фазы в цереброспинальной жидкости у 237 детей с менингитами и энцефалитами вирусной и бактериальной природы. Определена зависимость уровня острофазных белков в цереброспинальной жидкости от этиологии нейроинфекционного процесса, тяжести поражения мозговой ткани, стадии заболевания. Уточнена диагностическая и прогностическая эффективность исследования острофазных белков, таких как С-реактивного белка, альбумина, альфа1-антитрипсина, альфа2-макроглобулина, гаптоглобина, при нейроинфекциях у детей. Описан разработанный метод экспресс-диагностики тяжести воспалительного поражения мозга при бактериальных менингитах у детей путем определения концентрации в ликворе альфа2-макроглобулина.

Ключевые слова: нейроинфекции, дети, бактериальные и вирусные менингиты, энцефалиты, цереброспинальная жидкость, белки острой фазы.

Введение

Актуальность изучения молекулярных основ пато- и саногенеза нейроинфекционных заболеваний обусловлена тяжелым течением бактериальных гнойных менингитов (БГМ), вирусных менингитов (ВМ) и вирусных энцефалитов (ВЭ) с высоким процентом летальности (до 36%) и формированием инвалидизирующих последствий (до 30% переболевших). Для улучшения диагностики и результатов лечения необходима своевременная и объективная оценка тяжести воспалительного процесса в оболочках и ткани мозга. Известными клиническими показателями тяжести воспалительного процесса при нейроинфекциях являются как степень нарушения сознания, наличие очаговых симптомов, так и выраженность менингеального симптомокомплекса [1–3]. Однако оценка неврологического статуса носит субъективный характер, а нарушение сознания может быть следствием не только тяжести воспалительного про-

Abstract. In the article presented results of the examination of acute phase proteins in cerebrospinal liquid in 237 children with meningitis and encephalitis viral and bacterial etiology. The dependence between the level of acute phase proteins in cerebrospinal liquid and etiology of neuroinfectious process, the severity of brain damage and the process stage was determined. Diagnostic and prognostic efficiency of the acute phase proteins (C-reactive protein, albumin, alpha-1-antitrypsin, alpha-2-macroglobulin, gaptoglobin) examination in children with neuroinfections was specified. Developed method of express diagnostics of the severity of inflammatory damage of the brain in bacterial meningitis in children by determination in cerebrospinal liquid alpha-2-macroglobulin is described.

Key words: neuroinfections, children, bacterial and viral meningitis, encephalitis, cerebrospinal liquid, acute phase proteins.

цесса в мозговой ткани, но и результатом воздействия на состояние мозга токсических продуктов и продуктов нарушенного метаболизма («метаболическая кома»). Наиболее информативными для диагностики нейроинфекционного заболевания являются изменения состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), тесно контактирующей со структурами нервной ткани.

Исследование состава ЦСЖ стандартными методами (общее содержание белка, цитоз) позволяет диагностировать нейроинфекционный процесс, однако прямой связи между увеличением этих показателей и тяжестью воспалительного процесса в мозговой ткани не прослеживается. Исследование биохимических показателей в ЦСЖ (определение содержания глюкозы, лактата, некоторых ферментов и их ингибиторов, иммуноглобулинов) полезно для проведения дифференциальной диагностики и контроля за течением патологического процесса [4–8]. Данные литературы свидетельствуют о

значительных изменениях биохимического состава ЦСЖ при острых нейроинфекциях, особенно БГМ, что обусловлено появлением дополнительных компонентов, связанных с распадом нейтрофилов, макрофагов, выходом лизосомальных ферментов, увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При БГМ в ЦСЖ обнаружено увеличение активности ряда ферментов и их ингибиторов, показателей перекисного окисления липидов, ионов металлов. В отдельных работах представлены сведения о наличии в ЦСЖ при нейроинфекциях различных металлопротеиназ, оксида азота, простагландинов и других биологически активных веществ, оказывающих влияние на эндотелий сосудов, а следовательно, мозговой кровотока и проницаемость ГЭБ [9, 10]. В дополнение к общепринятому исследованию может быть проведено фракционирование ЦСЖ методами гель-фильтрации на сефадексе и диск-электрофореза в полиакриламидном геле [11].

Перспективным для разработки новых диагностических и прогностических критериев при острых нейроинфекционных заболеваниях является исследование концентрации белков острой фазы (БОФ) в ЦСЖ. К белкам острой фазы относят белки, концентрация которых в острой стадии заболевания значительно изменяется, в сторону как увеличения (положительные острофазные реактанты), так и снижения (отрицательные острофазные реактанты). Основными БОФ являются: С-реактивный белок (СРБ), альбумин, преальбумин, альфа1-антитрипсин (альфа1-АТ), альфа2-макроглобулин (альфа2-МГ), гаптоглобин [12, 13]. БОФ выполняют разнообразные биологические функции, направленные на ограничение воспалительной реакции, удаление повреждающего фактора, локализацию очага повреждения и восстановление нарушенной структуры в месте повреждения или на уровне всего организма. Однако данные об изменении концентрации БОФ в ЦСЖ при нейроинфекционных заболеваниях единичны, не установлена диагностическая и прогностическая значимость их определения [14, 15].

Цель исследования — установить диагностическую значимость определения белков острой фазы в ликворе при бактериальных гнойных и вирусных серозных менингитах, энцефалитах и менингоэнцефалитах для оптимизации прогноза и терапии, улучшения исходов заболевания.

Задачи исследования:

- адаптировать методы определения белков острой фазы в ЦСЖ с помощью имеющихся на современном рынке тест-систем;
- исследовать концентрацию белков острой фазы в ЦСЖ больных БГМ, ВМ и ВЭ детей в разные периоды заболевания;

- провести сопоставление концентрации острофазных белков в ЦСЖ с клиническими особенностями течения нейроинфекционного заболевания и его исходом;

- на основании клинико-биохимических сопоставлений разработать алгоритм экспресс-диагностики тяжести поражения мозговой ткани при нейроинфекциях у детей.

Материалы и методы

Обследовано 237 детей с бактериальными и вирусными нейроинфекциями: 91 ребенок с БГМ, 65 — с ВМ, 81 — с ВЭ. В качестве контрольных образцов (условная норма) исследована ЦСЖ 33 детей без нейроинфекционных заболеваний (ОРВИ). Больные с БГМ обследованы в остром периоде и в стадии реконвалесценции, больные с ВМ и ВЭ — однократно — в остром периоде заболевания. Диагноз ставили на основе комплексного клинико-неврологического, бактериологического, вирусологического исследования.

Исследование концентрации белков острой фазы в ЦСЖ осуществляли методом количественного иммунотурбидиметрического анализа на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima-15 (Испания). Принцип метода основан на реакции между БОФ как антигеном и специфической антисывороткой как антителом. Использовали тест-системы, предназначенные для определения БОФ в сыворотке крови. Для определения концентрации альбумина, преальбумина, альфа1-антитрипсина, альфа2-макроглобулина, гаптоглобина, церулоплазмينا использовали наборы фирмы «Sentinel» (Италия), концентрацию СРБ и СРБ высокочувствительного исследовали с помощью наборов фирмы «Biosystems» (Испания). Для осаждения клеток образцы ликвора центрифугировали при 1500 об/мин в течение 20 минут. Для определения БОФ использовали надосадочную жидкость. Расчет концентрации белков проводился по калибровочной кривой, основанной на результатах турбидиметрической реакции различных разведений стандартного раствора белков (калибратор белков).

Учитывая значительно более низкую концентрацию белков в ЦСЖ по сравнению с сывороткой крови, была проведена адаптация методов определения БОФ с подбором оптимального соотношения объема ликвора и реагента и времени реакции. Это позволило определять концентрацию практически всех белков в ЦСЖ за исключением церулоплазмينا, что, вероятно, обусловлено низкой его концентрацией и недостаточной чувствительностью использованной тест-системы. Определение гаптоглобина в ЦСЖ было возможно только в острый период БГМ.

Анализ данных проводили по группам в зависимости от нозологической формы, срока и тяжести

заболевания. Проводили компьютерную статистическую обработку полученных данных с помощью стандартного пакета программ Excel. Достоверность различий между средними значениями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Оценка частоты отклонений концентраций БОФ от показателей контрольной группы («норма») выявила различия в зависимости от вирусной или бактериальной природы заболевания (табл. 1). Так, при БГМ значительно выше оказалось число больных с увеличенной концентрацией в ЦСЖ альбумина, альфа1-антитрипсина, гаптоглобина. Статистическая обработка данных выявила достоверные отличия концентраций большинства БОФ в остром периоде нейроинфекционных заболеваний в зависимости от этиологического фактора (табл. 2). Установлено, что в остром периоде БГМ достоверно увеличены концентрации альбумина, альфа1-антитрипсина, альфа2-макроглобулина, гаптоглобина по сравнению с их содержанием при ВМ и ВЭ. Менее значимыми оказались различия в концентрации БОФ у больных с ВМ и ВЭ.

Выявлены значительные колебания уровня СРБ в ликворе при нейроинфекционных заболеваниях у детей (от 0,15 мг/л до 15 мг/л). Достоверных различий между группами больных с БГМ, ВЭ и ВМ не обнаружено. Возможно, это связано с небольшим количеством обследованных больных с ВЭ и ВМ и значительной вариабельностью клинической картины при БГМ. Максимальная концентрация СРБ в ЦСЖ обнаружена у больных БГМ, осложненным развитием отека головного мозга (ОГМ). В этом случае уровень СРБ достигал 6–15 мг/л, свидетельствуя о выраженной интратекальной воспалительной реакции и значительном нарушении проницаемости ГЭБ. В то же время при септическом шоке, осложнившим течение БГМ, концентрация СРБ в ЦСЖ была увеличена незначи-

тельно, варьируя в диапазоне 1–3 мг/л. В стадии реконвалесценции при БГМ уровень СРБ колебался в пределах от 0 до 4,20 мг/л, составляя в среднем $0,93 \pm 0,36$ мг/л.

Значительные изменения обнаружены при исследовании уровня альбумина в ликворе (см. табл. 2). Концентрация альбумина при БГМ превышала контрольные показатели в 2–10 раз, при ВМ и ВЭ – в 1,5–3 раза. Среднее значение концентрации альбумина в остром периоде БМ было достоверно выше, чем при ВМ и ВЭ, что могло быть использовано с целью дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной природы нейроинфекционного процесса. Следует отметить, что у единичных больных в остром периоде заболевания концентрация альбумина не отличалась от показателей в контрольной группе. Можно предположить, что это явилось следствием сниженной концентрации альбумина в сыворотке крови у этих больных. В стадии реконвалесценции БГМ показатели альбумина приближались к показателям контрольной группы, составляя в среднем $19,83 \pm 1,6$ мг/дл (диапазон 6–51,25 мг/дл).

Исследование преальбумина также выявило увеличение его концентрации в ликворе при всех исследованных нозологических формах. При БМ и ВМ концентрация преальбумина была увеличена по сравнению с контролем в 1,5–3 раза, при ВЭ – в 1,5 раза, однако достоверных отличий между группами не обнаружено (см. табл. 2). Учитывая, что часть преальбумина секретируется хориоидными сплетениями желудочков мозга, увеличение его концентрации, обусловленное гиперсекрецией ликвора, максимально при ВМ и БГМ. При ВЭ воспалительный процесс затрагивает преимущественно паренхиму мозга. Гиперсекреция ликвора при энцефалитах, очевидно, менее значительна и уровень преальбумина ниже. В стадии реконвалесценции у больных БГМ отмечена тенденция к снижению концентрации преальбумина, однако

Таблица 1

Частота отклонений от нормы содержания белков острой фазы при нейроинфекциях у детей

Наименование белка	Частота отклонений от нормы (в%) при бактериальных гнойных менингитах и вирусных нейроинфекциях			
	БГМ		Вирусные нейроинфекции	
	≤ нормы	> нормы	≤ нормы	> нормы
Альбумин	19	81	92,5	7,5
Преальбумин	16	84	37	63
Альфа1-антитрипсин	28,6	71,4	84	16
Альфа2-макроглобулин	8	92	20	80
Гаптоглобин	0	100	100	0

Таблица 2

**Концентрация белков острой фазы в цереброспинальной жидкости в остром периоде
нейроинфекционных заболеваний**

Наименование белка	Концентрация при различных нозологических формах (Хср. ± m)							
	БГМ	n	ВМ	n	ВЭ	n	Контроль	n
СРБ (мг/л)	3,3 ± 0,61	32	3,19 ± 0,17	8	5,57 ± 0,13	6	0,09 ± 0,02	8
Альбумин (мг/дл)	88,57 ± 7,63 ⁰	58	19,64 ± 1,39	44	17,32 ± 1,01	78	17,31 ± 3,13	13
Преальбумин (мг/дл)	3,11 ± 0,15*	66	3,95 ± 0,48*	35	1,99 ± 0,12*	78	0,91 ± 0,35	8
Альфа1-антитрипсин (мг/дл)	7,16 ± 0,7 ⁰	43	1,02 ± 0,19*	18	1,18 ± 0,63*	14	0,24 ± 0,13	5
Альфа2-макроглобулин (мг/дл)	6,8 ± 0,67 ⁰	63	0,67 ± 0,16	15	3,14 ± 0,53*	5	0,29 ± 0,19	5
Гаптоглобин (мг/дл)	3,84 ± 0,53 ⁰	23	0,24 ± 0,015	8			0,26 ± 0,10	8

* – достоверные отличия от контроля (p < 0,05); ⁰ – достоверные отличия от ВМ и ВЭ (p < 0,05).

среднее значение (2,31 ± 0,24 мг/дл) достоверно превышало условную норму.

При исследовании ингибиторов протеолитических ферментов в ЦСЖ установлено, что в контрольной группе альфа2-макроглобулин, так же как и альфа1-антитрипсин, не определялся у 60% больных, у остальных колебался в очень низких концентрациях. Максимальное увеличение альфа1-антитрипсина обнаружено при БГМ, тогда как при ВМ и ВЭ его концентрация незначительно превышала контрольные показатели (см. табл. 2). Альфа2-макроглобулин не определялся в ликворе у трети больных вирусным менингитом, у остальных больных ВМ значение альфа2-макроглобулина было несколько выше, чем в контроле, достигая, в среднем, 0,67 ± 0,16 мг/дл (см. табл. 2). В то же время при БГМ и ВЭ концентрация альфа2-макроглобулина была увеличена у всех больных в различной степени, достоверно превышая контрольные показатели. Вероятно, изменения концентраций ингибиторов протеолитических ферментов обусловлены не только отличием их структуры, функций, молекулярной массы, но и особенностями патогенеза изученных нозологических форм нейроинфекционных заболеваний.

Исследование гаптоглобина показало его значительное увеличение только в остром периоде БГМ у детей, составившее в среднем 3,84 ± 0,53 мг/дл, тогда как при вирусных нейроинфекциях только у 2 из 8 пациентов смогли определить уровень гаптоглобина, не отличающийся от контрольных показателей.

Таким образом, сопоставление белков острой фазы в ЦСЖ при вирусных и бактериальных гнойных менингитах и энцефалитах у детей позволило установить достоверные различия в содержании альбумина, гаптоглобина, альфа1-антитрипсина и альфа2-макроглобулина, что может быть использовано в качестве дополнительного критерия для дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной природы заболевания на ранней стадии.

Для оценки диагностической значимости определения БОФ в ЦСЖ были проведены также клинико-биохимические сопоставления в группах детей с различными нозологическими формами острых нейроинфекций. Анализ полученных данных при ВМ и ВЭ не выявил связи концентрации БОФ с особенностями течения и исходом заболевания. Возможно, это обусловлено тем, что при вирусном поражении мозга нарушение проницаемости ГЭБ незначительно, концентрации БОФ низкие, что не позволяет использовать определение их уровня в ЦСЖ в качестве маркеров тяжести поражения мозга. При БГМ, напротив, установлено значительное увеличение концентрации альбумина, альфа1-антитрипсина и альфа2-макроглобулина в ЦСЖ и широкий разброс значений этих белков в острой стадии заболевания. Это послужило основанием для проверки возможности использования БОФ в качестве маркеров тяжести поражения мозга. С этой целью проведено их ранжирование по величине концентрации. Весь ряд данных по каждому БОФ разбивался на 3 основных ранга в зависимости от величины концентрации: 1 ранг –

минимальные значения в ряду данных, 2 – промежуточные, 3 – максимальные значения. В каждом из рангов подсчитывали количество больных с различной степенью тяжести воспалительного поражения мозга.

Анализ данных показал, что наиболее информативным отражением тяжести воспаления мозга при БГМ были концентрации альфа2-макроглобулина в ЦСЖ. При проведении детальных клиничко-биохимических сопоставлений между особенностями течения заболевания и концентрацией альфа2-макроглобулина в ЦСЖ в группе из 47 больных БГМ в возрасте от 2 мес. до 16 лет установлено, что среди обследованных больных менингококковый менингит диагностирован у 28, гемофильный – у 12, пневмококковый – у 2, неясной этиологии – у 5 пациентов. По тяжести воспалительного процесса мозговой паренхимы в остром периоде заболевания, оцениваемой по выраженности менингеальных и очаговых симптомов, степени нарушения сознания, данных электрофизиологического и клиничко-лабораторного обследования больные были разделены на 3 группы. У больных со среднетяжелым течением БГМ (1-я группа) в острый период не было выявлено нарушения сознания, отсутствовала очаговая неврологическая симптоматика, оболочечный синдром был достоверно короче. В период реконвалесценции у больных первой группы не выявлено неврологических отклонений.

У больных 2-й группы в остром периоде заболевания в 20% случаев отмечалось нарушение сознания без перехода в коматозное состояние, более выраженный и длительный менингеальный синдром, проявления переходящей очаговой неврологической симптоматики (у 20%). Стойких неврологических осложнений у больных данной группы к периоду реконвалесценции не сформировалось. Лишь у 15% были выявлены резидуальные последствия в виде астеноневротического синдрома.

Крайне тяжелая степень воспаления мозговой паренхимы (3-я группа) характеризовалась выраженным нарушением сознания у 90% больных, длительным менингеальным синдромом, грубой очаговой симптоматикой в 75% случаев, у 50% больных отмечалась кома. У 70% реконвалесцентов данной группы сохранялись очаговые симптомы, приводящие к выраженному неврологическому дефициту.

При статистическом анализе обнаружены достоверные отличия концентрации альфа2-макроглобулина в острый период заболевания между группами, что позволило установить диапазоны колебаний, характерные для поражения мозга различной степени уже в острую стадию болезни (табл. 3).

Установлено, что при концентрации альфа2-макроглобулина в диапазоне 0,7–2,9 мг/дл диагностируют средне-тяжелую степень тяжести воспаления головного мозга, характеризующуюся интоксикацией, менингеальной симптоматикой, умеренным нейтрофильным плеоцитозом, отсутствием нарушения сознания и очаговых симптомов. При значении альфа2-макроглобулина в диапазоне 3,0–8,0 мг/дл степень воспаления нервной ткани оценивают как тяжелую, характеризующуюся выраженной интоксикацией, менингеальной симптоматикой, увеличением внутричерепного давления, переходящей очаговой неврологической симптоматикой. При концентрации альфа2-макроглобулина свыше 8,1 мг/дл степень воспаления мозговой паренхимы крайне тяжелая. Заболевание протекает с нарушением сознания, очаговыми симптомами поражения центральной нервной системы, формированием выраженных резидуальных последствий.

Исследования в динамике подтвердили правильность постановки диагноза, выявив достоверно более длительные периоды сохранения менингеальных и очаговых симптомов, а также частоту и выраженность резидуальных неврологических по-

Таблица 3

Содержание альфа2-макроглобулина в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей с различной степенью тяжести воспалительного процесса

Группы больных по степени тяжести	Число больных	Концентрация альфа2-макроглобулина (мг/дл) (Xcp. ± m)	Пределы колебаний альфа2-макроглобулина в группах (мг/дл)
Средне-тяжелая	11	1,84±0,26 ^x	0,7 – 2,9
Тяжелая	21	4,91±0,63 ^{x0}	3,0 – 8,0
Крайне тяжелая	15	10,8±1,3 ^{x0*}	>8,1
Контроль	10	0,34±0,08	0,0 – 0,70

^x – различия достоверны по сравнению с контролем; ⁰ – различия достоверны по сравнению со средне-тяжелой степенью воспаления мозга; ^{*} – различия достоверны по сравнению с тяжелой степенью воспаления мозга.

следствий в стадии реконвалесценции в зависимости от тяжести воспалительного процесса в остром периоде болезни. Таким образом, было предложено включить в алгоритм патобиохимической диагностики нейроинфекционного процесса определение концентрации альфа2-макроглобулина в ЦСЖ для диагностики тяжести воспалительного поражения мозговой ткани [16].

Объективная своевременная диагностика нейроинфекционного заболевания, определение тяжести поражения мозга в острый период болезни представляет актуальную медицинскую проблему. Используемые до настоящего времени способы клинической оценки и стандартные методы исследования ЦСЖ не соответствуют требованиям объективной и быстрой диагностики тяжести нейроинфекционного процесса. В настоящем исследовании проведен анализ диагностической значимости определения белков острой фазы в ЦСЖ с помощью количественного иммунотурбидиметрического метода. Выбор БОФ обусловлен их полифункциональностью и ролью в патогенезе инфекционных заболеваний.

На основании исследования концентрации белков острой фазы в ЦСЖ у 237 детей, поступивших в клинику НИИДИ с подозрением на нейроинфекцию, установлена зависимость их концентрации от вирусной или бактериальной природы нейроинфекционного процесса, тяжести воспалительного поражения мозга, особенностей течения и исхода болезни. В острой стадии заболевания концентрация всех БОФ оказалась достоверно повышенной, что указывало не только на нарушение проницаемости ГЭБ, но и на интратекальное разворачивание воспалительного процесса. Очевидно, что благодаря своим функциям действие БОФ направлено на ограничение этого процесса и сохранение работы мозга в патологических условиях. Так, увеличение концентрации ингибиторов протеолитических ферментов в ЦСЖ, вероятно, способствует ограничению активации протеолиза, регуляции интратекальных иммунных реакций, увеличение концентрации альбумина – поддержанию коллоидно-осмотического давления. Появление в ликворе гаптоглобина, С-реактивного белка направлено на связывание токсинов, свободных радикалов и других патологических агентов.

Исследование белков острой фазы в ЦСЖ способствует не только выяснению закономерностей разворачивания интратекального воспалительного процесса и определению роли белков острой фазы в процессах пато- и саногенеза, но и улучшению клинической лабораторной диагностики нейроинфекционных заболеваний. Определена различная степень увеличения концентрации БОФ в ЦСЖ при бактериальных гнойных и вирусных менингитах и энцефалитах. Выявлена значимость определения

концентрации альфа2-макроглобулина для диагностики тяжести воспаления мозга при БГМ у детей.

Теоретическим обоснованием целесообразности включения в алгоритм патобиохимической диагностики определения концентрации белков острой фазы является увеличение проницаемости ГЭБ, характерное для нейроинфекционных заболеваний. При незначительном уровне воспаления (вирусные менингиты) в ЦСЖ из крови поступают белки с невысокой молекулярной массой (альбумин, преальбумин), тогда как при выраженном воспалении, развитии отека головного мозга проницаемость ГЭБ резко увеличивается, вплоть до потери его селективности. Это сопровождается усиленным проникновением из сыворотки крови не только белков со средней молекулярной массой (альбумин), но и такого крупномолекулярного белка как альфа2-макроглобулин (молекулярная масса около 820 000 кД). Учитывая наличие связи между клиническими симптомами и концентрацией альфа2-макроглобулина, исследованной с помощью метода иммунотурбидиметрического анализа, можно разработать соответствующую коррекцию терапии.

Так, в группе со среднетяжелой степенью тяжести воспаления мозговой паренхимы достаточно адекватного применения стандартных антибиотиков и проведения инфузионной терапии. В группе с тяжелой степенью тяжести воспаления необходимо применение антибиотиков широкого спектра действия, антигипоксантов, дополнительного проведения дезинтоксикационной терапии, активной дегидратации. При крайне тяжелой степени тяжести воспаления необходимо проведение искусственной вентиляции лёгких в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия и комплексной терапией (гормоны, антигипоксанты, иммунная плазма и лейкоцывес), направленной на купирование интратекального процесса.

Таким образом, в результате расширения спектра исследований ЦСЖ и включения в анализ причинно-следственных связей нового биохимического показателя (альфа2-макроглобулин), отражающего степень нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, выявлены новые возможности для улучшения клинической лабораторной диагностики бактериального гнойного менингита у детей. Расширенный алгоритм патобиохимической оценки состава ЦСЖ повышает точность и объективность диагностики, ускоряет сроки ее проведения, что, в конечном итоге, приводит к улучшению результатов лечения и сокращению сроков пребывания больного в клинике.

Выводы

1. С помощью количественного иммунотурбидиметрического анализа установлено увеличение

белков острой фазы в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных и вирусных менингитах, энцефалитах у детей.

2. При бактериальных гнойных менингитах достоверно по сравнению с вирусными менингитами и энцефалитами увеличены концентрации альбумина, альфа1-антитрипсина, альфа2-макроглобулина, гаптоглобина.

3. Установлена связь концентрации альфа2-макроглобулина в ЦСЖ с тяжестью воспаления мозговой ткани при бактериальных гнойных менингитах у детей.

4. Исследование белков острой фазы в ЦСЖ может быть включено в алгоритм обследования детей с нейроинфекционными заболеваниями в целях ранней дифференциальной диагностики вирусного и бактериального процесса и определения тяжести поражения мозга при бактериальных гнойных менингитах.

Литература

1. Михайленко, А.А. Отек-набухание головного мозга при коматозных состояниях у инфекционных больных / А.А. Михайленко, В.И. Покровский. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
2. Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
3. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: «Медицина», 2004. — 416 с.
4. Цветанова, Е.М. Ликворология / Е.М. Цветанова. — Киев.: Здоров'я, 1986. — 372 с.
5. Эйнштейн, Э. Белки мозга и спинномозговой жидкости в норме и патологии / Э. Эйнштейн. — М.: Мир, 1988. — 280 с.
6. Watson, M.A. Clinical utility of Biochemical Analysis of Cerebrospinal Fluid / M.A. Watson, M.G. Scott // Clin. Chem. — 1995. — Vol. 41, № 31. — P. 343–360.
7. Takeoka, T. Cerebrospinal fluid examination in the infectious meningitis and encephalitis / T. Takeoka // Nippon Rinsho. — 1997. — Vol. 55, № 4. — P. 809–814.
8. Zunt, J.R. Cerebrospinal fluid testing for the diagnosis of central nervous system infection / J.R. Zunt, C.M. Marra // Neurol. Clin. — 1999. — Vol. 17, № 4. — P. 675–689.
9. Kieseier, B.C. Differential expression of matrix metalloproteinases in bacterial meningitis / B.C. Kieseier, R. Paul, U. Koedel // Brain. — 1999. — Vol. 122, № 8. — P. 1579–1587.
10. Kanoh, Y. Serum matrix metalloproteinase-2 levels indicate blood-CSF barrier damage in patients with infectious meningitis / Y. Kanoh [et al.] // Inflammation. — 2008. — Vol. 31(2). — P. 99–104.
11. 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 / Л.А. Алексеева. — СПб, 2003. — 42 с.
12. Назаров, П.Г. Реактанты острой фазы воспаления / П.Г. Назаров. — СПб: Наука, 2001. — 422 с.
13. Дубровин, С.М. Альфа 2-макроглобулин — современное состояние вопроса / С.М. Дубровин, А.В. Муромцев, А.И. Новикова // Клин. лаб. диагностика. — 2000. — № 6. — С. 3–7.
14. Noris-García E. Haptoglobin in cerebrospinal fluid as a marker of infectious process in central nervous system / E. Noris-García, A.J. Dorta-Conteras, X. M. González-Hernández // Rev Neurol. — 1999. — Vol. 16, № 2. — P. 117–120.
15. Mamelka, B. Does the assay of acute phase protein concentrations in cerebrospinal fluid and/or in serum in patient with viral meningitis have a diagnostic value? Part II. Lymphocytic meningitis caused by echo 30 virus / B. Mamelka [et al.] // Przegl Epidemiol. — 2004. — Vol. 58, № 2. — P. 351–359.
16. Патент № 2340902. Способ диагностики тяжести воспалительного процесса при бактериальных гнойных менингитах у детей / Л.А. Алексеева [и др.]. Зарегистрирован 10.12.2008 г.

Авторский коллектив:

Алексеева Лидия Аркадьевна — д.б.н., вед.н.с. руководитель отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, тел.: 8(812)234-34-18; 8-921-978-88-87, e-mail: kldidi@mail.ru;

Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., профессор заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru;

Бессонова Татьяна Валерьевна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, тел.: 8(812)234-34-18; e-mail: kldidi@mail.ru.