

ЗАО «ЭКОлаб»
Кафедра клинической лабораторной диагностики
ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная
медицинская академия» Росздравсоцразвития

С.Г. Марданлы, Ю.В. Первушин, В.Н. Иванова

Спинномозговая жидкость, лабораторные методы исследования и их клинико-диагностическое значение

Учебное пособие
для специалистов по клинической
лабораторной диагностике

г. Электрoгорск
2011 г.

УДК 616.832.9-008.8-076

ББК 53.4Я73

П 26

Марданлы С.Г., Первушин Ю.В., Иванова В.Н.

П 26 Спинномозговая жидкость, лабораторные методы исследования и их клинико-диагностическое значение: учебное пособие для специалистов по клинической лабораторной диагностике / С.Г. Марданлы, Ю.В. Первушин, В.Н. Иванова. — Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — 72 с.

Учебное пособие подготовлено для специалистов по клинической лабораторной диагностике и курсантов, обучающихся на сертификационных циклах и циклах переподготовки врачей КЛД и биологов КЛД на кафедре клинической лабораторной диагностики факультета последипломного образования Ставропольской медицинской академии и Ставропольского базового медицинского колледжа.

ББК 53.4Я73

Рецензенты:

В.Л. Эмануэль — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом мед. техники и метрологии, СПбГМУ им. Павлова

А. Ж. Гильманов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лабораторной диагностики Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Рекомендовано к печати редакционно-издательским отделом СтГМА

© С.Г. Марданлы, Ю.В. Первушин, В.Н. Иванова, 2011

ВВЕДЕНИЕ.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИКВОРА

Ликвор (спинномозговая жидкость, СМЖ) — своеобразная биологическая жидкость, отличающаяся от всех остальных жидкостей организма, необходимая для правильного функционирования мозговой ткани. Она образуется в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга, поступает в субарахноидальные пространства головного и спинного мозга в результате ультрафильтрации плазмы крови через стенки сосудов. Оттекает СМЖ из субарахноидального пространства в субдуральное, затем всасывается мелкими венами твердой мозговой оболочки в ток крови. Ликвор, заключенный в эластический мешок твердой мозговой оболочки, окружает головной мозг в виде водяной подушки, а спинной — в виде рукава. Объем его колеблется соответственно изменениям внутричерепного давления.

В других тканях метаболиты удаляются через лимфу и капиллярную циркуляцию. Мозг не имеет лимфатической системы, и продукты мозгового метаболизма могут быть устроены только двумя путями: а) через капиллярный кровоток, который выводит главные продукты; б) через ликвор. Большое значение имеет экскреторная функция ликвора для некоторых нежелательных лекарственных препаратов и метаболитов. Последние поступают в мозговую экстрацеллюлярную жидкость и быстро разрушаются, что предупреждает их накопление в мозге. В сосудистых сплетениях находится чувствительный механизм, который может быстро удалять из ликвора некоторые лекарственные препараты, например пенициллин.

Ликвор можно рассматривать и как растворитель некоторых веществ. Транспорт их осуществляется от одного мозгового поля к другому. Ликвор участвует также в интрацеребральном транспорте биологически активных веществ.

Ликвор необходим для поддержания респираторной функции. Изменения ионного состава ликвора оказывают существенное влияние на респираторную активность и другие функции. Например, увеличение концентрации K^+ в ликворе приводит к изменению частоты и амплитуды дыхания, повышение концентрации H^+ и HCO_3^- в ликворе оказывает влияние на респираторный центр. Нервные элементы, обеспечивающие регуляцию этой функции, расположены на дне IV желудочка мозга. Кроме того изменения концентрации кальция, калия, магния и др. приводит к нарушению кровяного давления, изменению скорости сердечных сокращений и других вегетативных функций.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) связан с поверхностью, отделяющей мозг и ликвор от крови, и обеспечивающий двусторонний селективный обмен различных молекул между ликвором и мозгом. Уплотненные контакты эндотелия мозговых капилляров, эпителиальные клетки сосудистых сплетений и арахноидальных мембран служат морфологической базой барьера. Низкомолекулярные компоненты плазмы крови, такие, как глюкоза, мочевины и креатинин, свободно поступают из плазмы в ликвор, тогда как белки проходят пассивной диффузией через стенку сосудистого сплетения, и между плазмой и СМЖ имеется значительный градиент, зависящий от молекулярной массы белков.

Ограниченная проницаемость сосудистых сплетений и ГЭБ поддерживают нормальный гомеостаз и состав ликвора.

Таким образом, физиологическое значение ликвора можно представить следующим образом:

1. Ликвор осуществляет функцию механической защиты, при механических ударах он передает давление равномерно во все стороны, предохраняя мозг;

2. Экскреторная функция ликвора — т. е. выделение (удаление) некоторых метаболитов для предупреждения их скопления в мозге;

3. Ликвор служит транспортным средством для разных веществ, метаболитов, биологически активных субстанций, гормонов;

4. Ликвор выполняет респираторную функцию;

5. Он выполняет контрольную функцию по отношению к мозговому окружению:

- поддерживает исключительно стабильное окружение мозга, которое должно быть относительно нечувствительно к быстрым изменениям состава крови;
- поддерживает определенную концентрацию катионов, анионов и рН, поддерживает осмотическое давление в клетках мозга и его оболочках, что обеспечивает нормальную возбудимость ЦНС;
- регулирует внутричерепное давление.

6. Осуществляет функцию специфического защитного иммунологического барьера.

Разумеется, этим не исчерпывается значение ликвора. Его роль в функциях мозга доказывается новыми исследованиями.

У взрослого человека одновременно в субарахноидальных пространствах и в желудочках мозга циркулирует 110–160 мл ликвора. Из них в боковых желудочках содержится 20–30 мл, в III–IV желудочке — 3–5 мл, в подпаутинном пространстве головного мозга — 20–30 мл,

в спинномозговом канале — 50–70 мл. У грудных детей содержится 40–60 мл СМЖ, и количество ее увеличивается с ростом ребенка.

В сутки у здорового человека образуется 350–1150 мл ликвора со скоростью 0,2–0,8 мл/мин, что зависит от внутричерепного давления. При этом, чем давление ниже, тем быстрее происходит образование ликвора. Обновляется ликвор от 1 до 6 раз в сутки в зависимости от потребности организма.

ПРАВИЛА ПОЛУЧЕНИЯ ЛИКВОРА

Сбор и анализ СМЖ в клинике были впервые выполнены Квинке (Quinke) в 1891 г. и с тех пор являются основой диагностики многих заболеваний ЦНС. Общеклинический анализ ЦСЖ должен быть проведен в срок до 3 часов с момента забора биоматериала. Для получения ликвора чаще всего используют люмбальную, реже субокципитальную пункцию и во время операции — получают вентрикулярный ликвор.

Как правило, СМЖ получают путем люмбальной пункции. Первые 5 капель ликвора удаляют, что позволяет освободиться от примеси «путевой» крови, в результате повреждения иглой кровеносных сосудов, расположенных в области эпидурального пространства или конского хвоста. Собирают ликвор в две стерильные пробирки. Одна пробирка предназначена для выполнения биохимических и цитологических

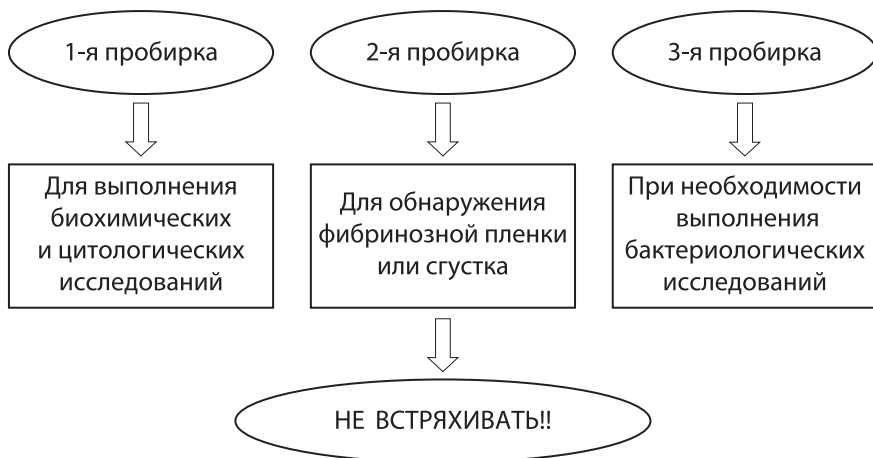


Рис. 1. Правила взятия ликвора

исследований, вторая — для обнаружения фибринозной пленки или сгустка. После спинномозговой пункции необходимо избегать вибраций и значительных изменений температуры образца, т. к. это может изменить результаты анализа. При необходимости проведения бактериологического исследования наполняется и третья пробирка. Пробирки следует пронумеровать и плотно закрыть (рис. 1).

Необходимо оформить направление, в котором указывается:

- Фамилия И.О. больного, его возраст;
- отделение, № палаты, № истории болезни;
- дата и время пункции, обязательно указывается, откуда взят ликвор;
- цель исследования (необходимые исследования);
- предположительный или клинический диагноз;
- фамилия И.О. врача направившего материал для исследования.

С помощью люмбальной пункции у взрослого человека можно без осложнений получить 8–10 мл ликвора, у детей, включая детей младшего возраста, 5–7 мл, у грудных детей 2–3 мл.

ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИКВОРА

Ликвор следует исследовать немедленно после пункции, однако для определения некоторых биохимических показателей возможно использование замороженных образцов. Основными этапами исследования являются:

- макроскопическое исследование;
- микроскопическое исследование;
- биохимическое исследование;
- бактериологическое и бактериоскопическое исследование.

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цвет. В норме СМЖ бесцветна и по виду не отличается от воды, так как состоит на 98,9–99,0% из воды и 1,0–1,1% сухого остатка. Цвет ее определяют путем сравнения с дистиллированной водой, налитой в пробирку того же размера. При патологических процессах СМЖ может быть окрашена в различные цвета.

Красный цвет, как правило, обуславливается примесью неизменной крови (эритроцитархия). Критерии, позволяющие в 95% случаев отличить истинную эритроцитархию от «путевой», представлены в таблице 1 (приведено по Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В., 2005, [8] с изменениями).

Таблица 1

Критерии отличия истинной эритроцитархии от «путевой»

Истинная эритроцитархия	«Путевая» кровь
Субдуральное кровоизлияние, разрыв кровеносных сосудов при геморрагическом инсульте, опухоли мозга, черепно-мозговые травмы	Попадание крови в СМЖ во время пункции
Все порции СМЖ окрашены кровью	Окрашена, чаще, только первая порция СМЖ
Количество эритроцитов примерно равное во всех порциях СМЖ	Различное количество эритроцитов
Эритроциты оседают более 2 часов	Эритроциты оседают в течение 15–20 мин
Не происходит образование кровянистого сгустка	При попадании в ликвор больше 1 мл крови она свертывается в течение 30–40 мин
После центрифугирования СМЖ ксантохромной окраски	После центрифугирования СМЖ бесцветна
Ликворограмма соответствует патологическому процессу	Лейкоцитарная формула соответствует лейкоформуле периферической крови
В окрашенных препаратах эритроциты изменены (компактная масса с размазанными контурами)	В окрашенных препаратах эритроциты неизменены

Ксантохромия — розовая, желтая желто-коричневая или бурая и коричневая окраска ликвора. Такой цвет обусловлен присутствием оксигемоглобина, метгемоглобина и билирубина. Все три пигмента являются производными гемоглобина эритроцитов.

Розовая окраска СМЖ вызвана оксигемоглобином, освободившимся из лизированных эритроцитов. Появление билирубина, образовавшегося из оксигемоглобина под действием гемоксидазы и гемоглобин, придает оранжевую окраску.

Желтый билирубин образуется из гемоглобина. Ответственен за это превращение, так же фермент гемоксидаза, находящийся в клетках сосудистого сплетения мозга, паутинной оболочки и коры головного мозга. Под влиянием этого фермента глобин отделяется от гема и гем превращается в билирубин. Активность гемоксидазы при патологии, как правило, увеличивается. Это является причиной активного появления билирубина в ликворе сразу за гемоглобином.

Метгемоглобин и метальбумин придают ликвору окраску от темно-желтой до коричневой. Эти продукты редукации появляются в ликворе при наличии инкапсулированных гематом и геморрагий. Частота ксан-

тохромии ликвора и длительность окраски при различных заболеваниях представлены в таблице 2, 3.

Таблица 2

Ксантохромия ликвора при различных заболеваниях
(по Е.М. Цветановой, 1986)

Заболевания	Визуально %	Фотометрически %
Кровоизлияние в мозг, с прорывом в ликворное пространство	91,0	100,0
Субарахноидальное кровоизлияние	77,0	91,0
Интрацеребральная гематома	29,0	75,0
Красный инфаркт мозга	25,0	93,0
Белый инфаркт мозга	5,1	54,5
Мозговые опухоли	4,6	20,4
Арахноидиты	1,3	8,2

Таблица 3

Длительность ксантохромной окраски и реакция на билирубин

Окраска	Появление ксантохромии	Исчезновение ксантохромии	Реакция на билирубин
Розовая	Через 2–12 часов после кровоизлияния	Изменяется впоследствии на оранжевую или желтую	Отрицательная первые 2 часа
Оранжевая	1-е сутки	Через 4–8 дней	положительная
Желтая	2–4 дня	12–40 дней	положительная

Регистрируют интенсивность ксантохромии пользуясь системой 4 плюсов:

- резковыраженная 4 (++++)
- выраженная 3 (++++)
- умеренновыраженная 2 (++)
- слабовыраженная 1 (+).

Физиологическая билирубинархия встречается у новорожденных и почти у всех недоношенных. Это явление можно объяснить повышенной проницаемостью ГЭБ по отношению к билирубину плазмы крови. Билирубин, как жирорастворимое соединение, имеет высокую тропность к миелиновым оболочкам, в которых содержится большое количество фосфолипидов.

При наличии в ликворе липохромов и пеницилина возможна ложная ксантохромия (макроскопически желтая окраска ликвора и отрицательная реакция на билирубин).

Зеленая окраска СМЖ наблюдается при выраженной билирубинемии в результате окисления билирубина в биливердин.

Зеленую окраску ликвора и резкое помутнение вызывает примесь гноя при гнойном менингите, прорыве абсцесса мозга в субарахноидальное пространство или желудочки.

Прозрачность. В норме СМЖ прозрачна. Прозрачность ликвора определяют путем сравнения его с дистиллированной водой.

Мутность ее может быть обусловлена присутствием в ней эритроцитов, лейкоцитов, клеточных тканевых элементов, а также большого количества микроорганизмов и повышенным содержанием белка (рис. 2).

Легкое помутнение СМЖ наблюдается при количестве лейкоцитов — более $200 \times 10^6/\text{л}$, эритроцитов — более $400 \times 10^6/\text{л}$, а общего белка — более 3 г/л.



Рис. 2. Причины помутнения ликвора

Если после центрифугирования СМЖ становится прозрачной, то мутность обусловлена преимущественно наличием форменных элементов, если же остается мутной — микроорганизмов.

Легкая опалесценция СМЖ наблюдается также при содержании в ней большого количества грубодисперсной фракции белка — фибриногена.

Фибринозная пленка. В норме в СМЖ практически не содержится фибриногена. При очень большом содержании фибриногена имеет вид нежной почти невидимой сеточки или пленки на стенках пробирки, мешочка или желеобразного сгустка. Свертывается только наружный слой фибриногена, образуя мешочек, наполненный жидкостью. Ликвор, содержащий очень большое количество грубодисперсных фракций белка, сразу после выпускания свертывается в виде желеобразного сгустка.

Если при подозрении на туберкулезный менингит пленка сразу не образовалась, пробирку с жидкостью оставляют на сутки при комнатной температуре (не встряхивая).

Мешочек разрывают концом пипетки и исследуют излившуюся жидкость. Образование пленки наблюдается чаще всего при туберкулезном и серозном менингите, опухолях ЦНС, мозговом кровоизлиянии, компрессии и др. При микроскопическом исследовании можно видеть клеточные элементы, а при туберкулезном менингите в фибринозной пленке иногда обнаруживают микобактерии туберкулеза.

Если СМЖ содержит эритроциты, то фибринозная пленка не образуется и только при содержании их выше 1×10^{12} /л отмечают ее появление.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Подсчет количества форменных элементов

Изучение клеточного состава СМЖ является важной частью ликворологического исследования. Оно имеет важное значение при диагностике ряда воспалительных заболеваний нервной системы, инсультов, опухолей ЦНС и других патологических процессов.

Для получения точного результата необходимо подсчитать клетки в течение 30 мин после извлечения СМЖ, с последующей дифференциацией клеточных элементов, а при необходимости и произвести подсчет количества эритроцитов. Следует иметь в виду, что распад эритроцитов и лейкоцитов происходит не вследствие лизирующих веществ и не

из-за разницы осмотического давления между кровью и ликвором, а вследствие низкой концентрации белков, которые оказывают стабилизирующее действие на клеточные мембраны.

Унифицированный метод подсчета количества форменных элементов

Принцип. При помощи микроскопа и счетной камеры подсчитывают число в ликворе лейкоцитов после разрушения эритроцитов.

Реактивы. Возможно использование двух вариантов красителей:

1. 10% раствор уксусной кислоты, подкрашенной метиловым фиолетовым:

ледяной уксусной кислоты — 5 мл;

воды — до 50 мл;

метилового фиолетового — 0,1 мл.

Время окраски 2–3 мин.

2. Так же используют реактив Самсона (Samson), который специалисты считают лучшим раствором для разрушения эритроцитов и консервации лейкоцитов:

фуксин (спиртовый раствор 1:10) — 2,5 мл;

уксусная кислота (ледяная) — 30,0 мл;

карболовая кислота — 2,0 г;

вода дистиллированная — до 100 мл.

Этот раствор красит медленнее — 10–15 минут, но дает более отчетливую картину. Клетки сохраняются в нем без изменений в течение 2–3 ч.

ЗАО «ЭКОлаб» выпускает наборы реактивов для общеклинических исследований. В том числе и набор для исследования СМЖ.

В этот набор входит реактив Самсона готовый к применению. После вскрытия флакона, реактив можно хранить при температуре (2–8)°С в плотно закрытом флаконе достаточно долго (1 год), что очень удобно и значительно упрощает проведение исследования и приготовление реактивов.

Специальное оборудование. 1. Микроскоп. 2. Камера Фукса–Розенталя.

Ход исследования. С целью разрушения эритроцитов СМЖ предварительно смешивают в пробирке в соотношении 10:1 с 10% раствором уксусной кислоты, окрашенный метиловым фиолетовым, либо

в аналогичной пропорции с реактивом Самсона. После тщательного перемешивания (ввиду того, что клетки СМЖ имеют свойство плотно приклеиваться к стенкам пробирки), полученной смесью заполняют камеру Фукса–Розенталя, которая состоит из 16 больших квадратов, каждый из которых разделен на 16 малых квадратов — всего 256 квадратов. Глубина камеры 0,2 мм, общий объем камеры 3,2 мкл.

При небольшом количестве СМЖ допускается смешивание ликвора с реактивом на часовом стекле. Ликвор берут пастеровской пипеткой и смешивают с красителем (10 капель ликвора и 1 капля реактива, взятого той же пипеткой). После тщательного перемешивания полученной смесью заполняют камеру.

Лейкоциты считают по всей сетке (во всех 256 квадратах) при малом увеличении микроскопа (окуляр 15х, объектив 8х). При плеоцитозе более 200×10^6 /л считают половину сетки и результат умножают на 2, при плеоцитозе более 1000 — подсчитывают один ряд больших квадратов и результат умножают на 4.

И.И. Миронова (1987) рекомендует: если в камере Фукса–Розенталя клеточные элементы покрывают все поля зрения, то считают количество клеток в 1 квадрате и полученный результат умножают на 256. Если клеток умеренное количество, можно считать 1 ряд и результат умножить на 16; если клеток еще меньше, то подсчитывают 2 ряда, а количество полученных клеток умножают на 8. Если же клеток мало, считают всю камеру.

Количество форменных элементов в 1 мкл ($\times 10^6$ /л) рассчитывают по формуле:

$$x = \frac{A}{3,2} \times \frac{11}{10} = \frac{A}{3},$$

где x — количество форменных элементов в 1 мкл, A — количество клеток, сосчитанное во всей камере, 3,2 — объем камеры, 11/10 — степень разведения.

За неимением камеры Фукса–Розенталя для подсчета цитоза можно воспользоваться камерой Горяева, **но так как емкость этой камеры значительно меньше (0,9 мкл)**, следует просчитать не менее 3-х камер и, взяв среднее арифметическое, определить количество клеток в 1 мкл по формуле:

$$x = \frac{A}{0,9} \times \frac{11}{10} = A \times 1,2.$$

Можно взять сумму клеток подсчитанных в трех камерах Горяева ($A_1 + A_2 + A_3$) и умножить на 0,4.

Расчет истинного цитоза. При геморрагическом характере спинно-мозговой жидкости существуют два метода определения ее собственного цитоза.

1. Геморрагическую СМЖ (размешанную) в соотношении 10:1 перемешивают с:

- 1) с реактивом Самсона;
- 2) с изотоническим раствором хлорида натрия (в указанных выше пропорциях).

Затем заполняют камеры. В первой камере определяют цитоз (например, 40 клеток в 1 мкл), а во второй — количество эритроцитов в 1 мкл. Из свежего анализа крови больного узнают количество эритроцитов и лейкоцитов.

Например. В ликворе лейкоцитов 40 в 1 мкл и эритроцитов 3000 в 1 мкл. В крови $4,5 \times 10^6$ эритроцитов и $7,5 \times 10^3$ лейкоцитов.

В периферической крови на каждый лейкоцит приходится:

$$4500000 : 7500 = 600 \text{ эритроцитов.}$$

Составив уравнение:

на 600 эритроцитов — 1 лейкоцит,

на 3000 эритроцитов — x лейкоцитов,

получим $3000 : 600 = 5$ лейкоцитов.

Отсюда истинный цитоз ликвора будет $40 - 5 = 35 \times 10^6 / \text{л}$.

Упрощенно, можно пользоваться следующим методом. Производится подсчет эритроцитов и лейкоцитов в ликворе, как описывалось выше, затем исходят из того, что в крови в среднем на 1000 эритроцитов приходится 1 лейкоцит, рассчитывают количество лейкоцитов, попавшее с кровью, и вычитают его из подсчитанного количества лейкоцитов.

Например. Возьмем предыдущий пример. В ликворе лейкоцитов 40 в 1 мкл и эритроцитов 3000 в 1 мкл. Считаем, что в крови на 1000 эритроцитов приходится 1 лейкоцит.

Составив уравнение:

на 1000 эритроцитов — 1 лейкоцит,

на 3000 эритроцитов — x лейкоцитов,

получим $3000/1000 = 3$ лейкоцита.

Отсюда истинный цитоз ликвора будет $40 - 3 = 37 \times 10^6 / \text{л}$.

Этот вариант расчета менее точен и непригоден при высоком лейкоцитозе или анемии у пациента.

2. **Метод Возной.** Кровь больного разводят изотоническим раствором до цвета геморрагической СМЖ и подсчитывают количество лейкоцитов в 1 мкл по методу, описанному выше. Полученное число

лейкоцитов в 1 мкл разведенной периферической крови исследуемого вычитают из общего цитоза СМЖ с примесью крови. Полученный результат является истинным цитозом ликвора.

Например, в 1 мкл разведенной крови содержится 1008 клеток, а цитоз составляет 5000 клеток в 1 мкл СМЖ, отсюда:

$$\text{собственный цитоз: } 5000 - 1008 = 3992 \times 10^6 / \text{л.}$$

Указанные методы определения цитоза используют только в случаях небольшой примеси крови к СМЖ.

Следует иметь в виду, что спустя 5–15 мин после люмбальной пункции в периферической крови обычно появляется выраженный лейкоцитоз, который может превышать цитоз СМЖ. Если при энцефало- и вентрикулографии через 5–10 мин после введения воздуха отмечают лейкоцитоз в периферической крови, методы подсчета истинного цитоза в СМЖ применять нельзя.

Нормальные величины. До сих пор при подсчете лейкоцитов в ликворе можно встретить различные единицы измерения, нередко даже в одной монографии или руководстве. Количество клеток указывают либо в 3 мкл (по сути, из расчета количества клеток на 1 камеру Фукса–Розенталя), либо в 1 мкл, либо количество клеток $\times 10^6$ / литр (система СИ). Это создает дополнительные трудности в оценке получаемых результатов.

В таблицах 4–6 приведены данные различных авторов о цитозе у взрослых и детей разного возраста (жирным шрифтом выделены цифры приведенные авторами).

Сводные данные об уровне плеоцитоза в люмбальном ликворе при неврологической патологии приведены в таблице 7.

Таблица 4

Цитоз у взрослых

Ликвор	Кл/3 мкл	Кл в 1 мкл	Кл $\times 10^6$ /л
Желудочковый (В.В. Меньшиков, 1987; В.В. Долгов и соавт., 1995)	0-3	0-1	0-1
Люмбальный (В.В. Меньшиков, 1987; В.В. Долгов и соавт., 1995)	7-10	2-3	2-3
Люмбальный (Н. Тиц, 1997)	0-15	0-5	0-5
Люмбальный (Е.М. Цветанова, 1986)	0-18	0-6	0-6

Таблица 5

Цитоз у детей разного возраста в люмбальном ликворе
(М.А. Базарнова, В.Т. Морозова, 1988)

Возраст	Кл/3 мкл	Кл в 1 мкл	Кл × 10⁶/литр
До 9 месяцев	60–69	20–23	20–23
До 1 года	42–45	14–15	14–15
От 1 года до 2 лет	33–42	11–14	11–14
От 2 до 5 лет	30–36	10–12	10–12
От 5 до 7 лет	24–30	8–10	8–10
От 7 до 10 лет	18–24	6–8	6–8
Старше 10 лет	12–18	4–6	4–6

Таблица 6

Цитоз в люмбальном ликворе
(по Н. Тиц, 1997)

Возраст	Кл/3 мкл	Кл в 1 мкл	Кл × 10⁶/литр
Менее 1 года	0–90	0–30	0–30
1–4 года	0–60	0–20	0–20
5 лет — пубертатный возраст	0–30	0–10	0–10
Взрослые	0–15	0–5	0–5

Таблица 7

Плеоцитоз при различных заболеваниях ЦНС
(по Е.М. Цветановой, 1986)

Заболевание	Количество клеток (× 10⁶/л)
Гнойный менингит	2000–5000
Абсцессы мозга, актиномикоз	1000–2000
Туберкулезный менингит (острая стадия)	100–500
Серозный менингит	100–300
Нейросифилис	50–500
Энцефалиты	30–300
Ишемический инсульт	10–200
Опухоли ЦНС	10–60
Рассеянный склероз	3–50

Подсчет эритроцитов. Количество эритроцитов в ликворе подсчитывают в счетной камере Горяева. Для этого СМЖ с примесью крови разводят в 10 раз — 9 частей изотонического раствора хлорида натрия и 1 часть СМЖ смешивают в пробирке. Полученную жидкость тщательно перемешивают, заполняют счетную камеру Горяева и, согласно правилам подсчета количества эритроцитов крови, определяют число эритроцитов в пяти больших квадратах. Количество эритроцитов в 1 мкл СМЖ определяют по формуле:

$$x = \frac{A \times 4000 \times 10}{80} = A \times 500,$$

где A — количество эритроцитов в пяти больших (80 малых) квадратах, $1/4000$ — объем малого квадрата, 10 — разведение спинномозговой жидкости, 80 — количество малых квадратов.

- При наличии в 1 мкл СМЖ 680–700 эритроцитов ее цвет изменяется макроскопически.
- 900–1000 эритроцитов в 1 мкл наблюдается опалесценция.
- При 2000 эритроцитов появляется едва заметное розовое окрашивание.
- 4000–5000 эритроцитов — СМЖ приобретает геморрагический характер.

Для диагностики внутричерепной геморрагии значение имеет не столько абсолютное количество эритроцитов, сколько нарастание их числа при повторном исследовании ликвора.

Основным признаком геморрагического инсульта является присутствие в СМЖ крови — от 400 до 2 500 000 эритроцитов в 1 мкл.

В ряде случаев (особенно при черепно-мозговой травме) необходимо установить является ли примесь крови в СМЖ случайной (путевая кровь при взятии ликвора) или патологической. Для этого можно рекомендовать **двойной протеино-ликворный тест** (М.М. Гуйгур; 1981).

При поясничной пункции извлекают одновременно не менее 3-х порций ликвора (по 0,5–1–1,5 мл). В первой и третьей порциях определяют концентрацию общего белка. При случайной примеси крови в первой порции ликвора концентрация белка обычно на 1/3 больше, чем в последней. При патологической примеси крови к ликвору уровень белка в первой и последней порциях остается без изменения. Объясняется это тем, что случайное попадание крови в первую порцию приводит к значительному увеличению содержания в ней белка, поскольку его концентрация в крови больше, чем в ликворе. Кровь, попавшая в ликвор при травме, распределяется равномерно, поэтому уровень белка в первой и третьей порции будет одинаковый.

Дифференциация клеточных элементов в окрашенных препаратах

При подсчете в камере Фукса-Розенталя в окрашенных фуксином клеточных и форменных элементах просматриваются структуры ядра и цитоплазмы, что позволяет проводить их дифференцировку. Оценку их проводят при увеличении 7х40. Регистрация результатов подсчета может иметь процентное или численное выражение (ликворограмма). Учитывая, что форменные и клеточные элементы могут подвергаться дегенеративным изменениям, при долгом нахождении в СМЖ, необходимо проводить оценку и подсчет форменных и клеточных элементов в окрашенных препаратах.

Клетки ликвора имеют совершенно другое сродство к красящим веществам, чем клетки крови, поэтому и подбор красителей должен быть иным. Хорошие результаты дает окраска препаратов по Розиной, Возной, Алексееву.

Окраска по Розиной. СМЖ центрифугируют 7–10 минут. Надосадочную жидкость сливают, осадок помещают на обезжиренное стекло, легким покачиванием распределяют его на поверхности стекла и через 1–2 минуты жидкость сливают. Стекло ставят в вертикальное положение и высушивают в сушильном шкафу при температуре 40–50 °С и фиксируют 1–2 минуты метанолом и красят по Романовскому: препараты окрашивают 6–12 мин, в зависимости от толщины мазка. Препарат промывают дистиллированной водой и высушивают. Если ядра имеют бледно голубой цвет, мазок докрасивают еще 2–3 минуты.

Окраска по Возной. Осадок, полученный при центрифугировании, выливают на стекло, слегка покачивая его, равномерно распределяют на поверхности. Высушивают при комнатной температуре в течение суток, фиксируют 5 минут метиловым спиртом. Затем окрашивают раствором азур эозина (таким же, как для окраски крови, но разведенным в 5 раз) в течение 1 ч. Если клетки бледноокрашены, докрасивает неразведенной краской под контролем микроскопа от 2 до 10 минут. Чем больше форменных элементов в ликворе, особенно при наличии крови, тем продолжительнее окраска.

Окраска по Алексееву. На высохший, но не фиксированный препарат наносят 6–10 капель красителя Романовского–Гимзы, той же пипеткой осторожно распределяют её на весь препарат и оставляют на 30 секунд. Затем добавляют, не сливая краски, 12–20 капель дистиллированной воды, предварительно нагретой до температуры 50–60 °С, в соотношении 1:2. Покачиванием препарата перемешивают краску

с водой и оставляют на 3 минуты. Смывают краску струёй дистиллированной воды, сушат препарат фильтровальной бумагой и микроскопируют. Метод пригоден для проведения срочного цитологического исследования.

ЗАО «ЭКОлаб» выпускает азур-эозиновые красители: «ЭКОлаб-Гем-Романовский», «ЭКОлаб-Романовский-Гимза» классика, «ЭКОлаб-Гем-Май-Грюнвальд», «ЭКОлаб-Гем-Лейшман» которые могут использоваться в указанных выше методах окраски.

Нормальные значения распределения клеточных элементов в ликворе приведены в таблице 8.

Таблица 8

Содержание клеточных элементов в ликворе здоровых взрослых и новорожденных в % (по Н.У.Тиц, 1997)

Клетки	Взрослые	Новорожденные
Лимфоциты	60±20	20±15
Моноциты	30±15	70±20
Нейтрофилы	2±4	4±4
Эозинофилы	Редко	Редко
Клетки эпителия, эпендимоциты	Редко	Редко
Эритроциты	Отсутствуют	Отсутствуют

Морфология клеточных элементов

(Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В., 2005,
Базарнова М.А., Морозовой В.Т., 1988)

Лимфоциты в количестве 2–4 клеток/мкл входят в состав нормального цитоза СМЖ, по величине чаще сходны с эритроцитами. При подсчете цитоза в счетной камере в окрашенных фуксином лимфоцитах хорошо видно круглое ядро и узкий неокрашенный ободок цитоплазмы. В окрашенных препаратах лимфоциты СМЖ выглядят в виде клеток округлой формы с круглым гиперхромным ядром, занимающим почти всю цитоплазму. Цитоплазма базофильная, без включений, иногда имеет вид узкого ободка, поэтому клетки выглядят голоядерными. Количество их незначительно увеличивается при опухолях центральной

нервной системы. В случаях лимфоидного плеоцитоза наряду с малыми лимфоцитами обнаруживаются средние и большие с менее компактным расположением хроматина в ядре, изредка могут быть выявлены лимфоциты с ядром в состоянии прямого деления. Часто при лимфоидном плеоцитозе встречаются мелкие лимфоциты с гиперхромными пикнотичными ядрами. Значительно или резко выраженный лимфоидный плеоцитоз (> 85% всех лейкоцитов) наблюдается при туберкулезном менингите, цистицеркозном арахноидите. В нейрохирургической практике преобладание лимфоцитов в клеточном составе ликвора отмечается обычно в послеоперационном периоде, когда нейтрофильный плеоцитоз, отмечающийся в первые дни после операции, постепенно приобретает лимфоидный характер.

Плазматические клетки встречаются в ликворе только при патологических процессах. Образуются они из В-лимфоцитов в фолликулах корковой зоны лимфатических узлов и краевой зоны белой пульпы селезенки, где при встрече с антигеном проходят этап антигензависимой дифференцировки. Дифференцировка В-лимфоцитов в плазмобласты продолжается 6–12 часов, затем после нескольких делений плазмобласт превращается в проплазмоцит, из которого и образуется зрелая плазматическая клетка. Основная их функция — синтез и секреция антител, во время этих процессов в клетках активируется синтез белков, что сказывается на морфологии их цитоплазмы, которая становится на цитоплазму секретирующих клеток.

Ядро и цитоплазма хорошо окрашиваются фуксином. В окрашенных препаратах плазматические клетки по размерам крупнее лимфоцитов, имеют округлую форму, иногда могут быть овальной или неправильной формы, и круглые, гиперхромные, глыбчатые ядра, которые часто расположены эксцентрично, иногда просматривается зона просветления цитоплазмы вокруг ядра. Размеры клеток колеблются от 6 до 12 мкм. Встречаются двухъядерные формы. Цитоплазма базофильна, иногда просматриваются единичные вакуоли. В ликворе плазматические клетки обнаруживаются при длительно текущих воспалительных процессах в головном, спинном мозге и в мозговых оболочках, так же характерно присутствие плазматических клеток в ликворе у больных рассеянным склерозом, гиперкинетическим прогрессирующим панэнцефалитом. При хронических формах нейросифилиса плазмоцитоз сочетается с нормоцитозом или незначительным плеоцитозом. Так же могут обнаруживаться при опухлях мозга, туберкулезном менингите, саркоидозе, коллагенозах с вовлечением в процесс ЦНС, после кровоизлияния. В отдельных случаях их количество достигает 26%. Появ-

ление плазматических клеток в СМЖ в послеоперационном периоде свидетельствует о вялом течении процессов заживления.

Нейтрофильные гранулоциты в СМЖ здорового человека практически не встречаются, по виду идентичны таким же клеткам периферической крови. Вследствие цитолитических свойств СМЖ, находящиеся в ней нейтрофильные гранулоциты претерпевают различные изменения, при хранении ликвора начинает нарушаться их морфологическое строение. Ядра нейтрофильных гранулоцитов подвергаются лизису либо уплотняются, округляются, теряют перемычки и иногда похожи на лимфоциты. Контуры клеток становятся нечеткими, иногда они теряют свои очертания. В окрашенных препаратах можно выявить все стадии распада нейтрофильных гранулоцитов, начиная с набухания ядра и кончая полным разрушением клетки.

Гранулоциты привлекаются в очаг воспаления бактериальными токсинами. В очаге воспаления они фагоцитируют бактерии, некротические ткани, при кровотечении — эритроциты. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов ограничена их старением — в цитоплазме появляются капли жира, возрастает количество сегментов ядра (5 и более), цитоплазма вакуолизируется, клетка теряет четкие границы. Наличие или преобладание в СМЖ нейтрофильных гранулоцитов наблюдается при попадании в нее крови, а также при воспалительных заболеваниях и после операций на центральной нервной системе. Обнаружение в СМЖ, не содержащей крови, нейтрофильных гранулоцитов, даже в небольшом количестве, указывает на имевшую место или текущую воспалительную реакцию со стороны мозговых оболочек. Наличие или преобладание в СМЖ неизменных нейтрофильных гранулоцитов свидетельствует об остром воспалительном процессе. Внезапное проявление резко выраженного плеоцитоза нейтрофильного характера наблюдается при прорывах абсцесса в ликворные пространства, в то время как абсцессы с локализацией в глубине мозговой ткани сопровождаются нерезко выраженным плеоцитозом с преобладанием лимфоцитов. Присутствие в ликворе измененных нейтрофилов указывает на затухание воспалительного процесса. Обнаружение наряду с измененными нейтрофильными гранулоцитами неизменных, свидетельствует о продолжении процесса воспаления. Наличие неизменных нейтрофильных гранулоцитов указывает на примесь свежей крови.

Озинофильные гранулоциты в СМЖ здоровых людей не встречаются. Их появление расценивается как реакция сосудов соединительной ткани субарахноидального пространства на чужеродные белки.

При комнатной температуре в СМЖ разрушаются в течение 2–3 часов. В камере можно обнаружить по характерной равномерной блестящей зернистости, но окончательно убедиться в их наличии можно только при исследовании окрашенных препаратов. В этих же случаях эозинофильные гранулоциты по своим морфологическим особенностям не отличаются от таких же клеток периферической крови, имеют ту же величину и оранжево-красную, четкую, довольно крупную и равномерную зернистость в цитоплазме. Часто эозинофильные гранулоциты СМЖ подвергаются разрушению, при этом их можно обнаружить по островкам оранжевой зернистости, лежащей внеклеточно.

Эозинофилы в ликворе выполняют функцию фагоцитоза. Они фагоцитируют бактерии, споры грибов, и комплексы антиген-антитело. При фагоцитозе эозинофилы дегранулируются. Эозинофильные гранулоциты обнаруживаются в ликворе при кровоизлияниях в подпаутинное пространство, токсическом реактивном, туберкулезном, сифилитическом, эпидемическом менингите, опухолях мозга, цистицеркозе головного мозга. При цистицеркозном арахноидите, осложненном менингитом, появляется плеоцитоз (в мазках преобладают нейтрофильные гранулоциты), количество эозинофильных гранулоцитов в СМЖ уменьшается до единичных в препарате.

В ряде случаев большое количество эозинофильных гранулоцитов обнаруживается в содержимом кист опухолей мозга, например, при раке. Активно протекающее заживление послеоперационной раны после удаления опухоли мозга часто сопровождается появлением в СМЖ эозинофильных гранулоцитов. Наличие в ликворе эозинофильных гранулоцитов при примеси к ней свежей крови диагностического значения не имеет.

Моноциты — это вторая основная популяция клеток в нормальном ликворе, составляет 1–3 клетки/мкл. В окрашенных препаратах ничем не отличаются от моноцитов периферической крови. Это крупные клетки размером 10–15 мкм. Ядра имеют вид почки или подковы, иногда овальной или неправильной формы. Структура ядер рыхлая, окрашивается азур-эозином в красновато-фиолетовый цвет, более светлое, чем у лимфоцитов и нейтрофилов, иногда в ядрах видны следы нуклеол. Цитоплазма окрашивается в дымчатый или серовато-синий, а иногда в бледно-голубой цвет и может содержать азурофильные микрогранулы, располагающиеся вокруг ядра. Окраска цитоплазмы зависит от «возраста» клетки: чем клетка моложе, тем синее цитоплазма. Цитоплазма может быть мелковакуолизована. Моноциты в ликворе быстрее подвергаются дистрофии, чем лимфоциты.

Крупные моноциты диаметром 16–30 мкм называют активированными моноцитами или незрелыми макрофагами. От макрофагов они отличаются отсутствием в вакуолях фагоцитированных частичек. Они могут быть обнаружены в ликворе при воспалительном процессе, после энцефалографии (как неспецифический показатель) или интратектального введения лекарственных препаратов.

Увеличение количества моноцитов отмечается при хронических вялотекущих процессах в ЦНС: туберкулезном менингите, цистецеркозе, нейросифилисе, вирусном менингите, рассеянном склерозе, гиперкинетическом прогрессирующем панэнцефалите, ишемических заболеваниях и опухолях мозга. Обнаружение моноцитов в ликворе после оперативного вмешательства на ЦНС в сочетании с плазматическими клетками и полным отсутствием макрофагов свидетельствует о вялотекущем заживлении послеоперационной раны.

Моноцитарная реакция неспецифична и обнаруживается как часть «смешанной клеточной реакции», включающей увеличение количества нейтрофилов, лимфоцитов и плазматических клеток.

Макрофаги крупные клетки округлой формы величиной от 7 до 17 мкм, иногда 20–30 мкм, могут иметь ядра различной формы, чаще расположенные на периферии клеток, цитоплазма содержит включения и вакуоли (клетки, бактерии, вирусы, кристаллы, капли жира и др.). Если в цитоплазме расположена крупная вакуоль, ядро оттесняется ею к периферии и принимает форму т.н. перстневидных клеток.

Функцией макрофагов является активное поглощение и переваривание клеточных и других элементов, взвешенных в СМЖ, т. е. ее очищение.

У здорового человека макрофаги в ликворе не встречаются. Наличие их ликворограмме при нормальном цитозе говорит об имевшем место кровотечении или воспалительном процессе в центральной нервной системе. Макрофаги всегда обнаруживаются в ликворе больных с опухолями мозга, растущими в просвет желудочков. Наличие большого количества макрофагов в послеоперационном периоде имеет хорошее прогностическое значение. Полное отсутствие макрофагов при плеоцитозе или наличие их в количестве 1–2% является плохим прогностическим признаком.

Среди макрофагов выделяют бактериофаги, эритрофаги, лейкофаги, макрофаги с кристаллами гемосидерина, гематоидина, липофаги (так называемые, зернистые шары).

Липофаги («зернистые шары», клетки в состоянии жировой дистрофии) — это макрофаги, содержащие в цитоплазме капли жира.

В счетной камере эти клетки различной величины, чаще округлой формы, окрашены в темно-коричневый цвет, ядра их не видны. В окрашенных препаратах липофаги имеют небольшое, периферически-расположенное ядро и крупную ячеистую цитоплазму. Величина ячеек различна и зависит от величины включенных капель жира. Перекладины ячеек могут иметь вид тонких нитей или более грубой базофильной сети.

Липофаги обнаруживаются в СМЖ лишь в патологических случаях, обычно в жидкости из мозговых кист различного происхождения, из желудочков мозга при некоторых опухолях (краниофарингиоме, эпендимоме) в послеоперационном периоде. Иногда вид зернистых шаров имеют клетки опухолей центральной нервной системы, попадающие в СМЖ.

Клетки эпителия (мезотелия, эндотелия паутинной мозговой оболочки) в ликворе встречаются редко. Это довольно крупные диаметром 25–40 мкм, чаще круглые клетки с небольшими круглыми или овальными ядрами. При окраске реактивом Самсона ядра клеток окрашены в вишневый цвет, а цитоплазма — в розовый. При окраске азур-эозином ядро округлой формы располагается центрально или эксцентрично, имеют сетчатую структуру, окрашиваются в фиолетовый цвет, цитоплазма базофильна.

Клетки эпителия, ограничивающего подпаутинное пространство, обнаруживаются в СМЖ при опухолях мозговых оболочек (в области задней черепной ямки, основания мозга) и воспалительных процессах, черепно-мозговых травмах.

Атипические клетки — чаще являются клетками опухолей ЦНС или её оболочек. Так же могут встречаться при хроническом воспалительном процессе (туберкулезный менингит, менингоэнцефалит, рассеянный склероз, энцефаломиелит) это клетки эпендимы желудочков, паутинной оболочки, а так же лимфоциты, моноциты и плазмоциты с изменениями ядра и цитоплазмы.

Измененные клетки и тени клеток обнаруживаются при длительном их нахождении в СМЖ. Чаще всего подвергаются аутолизу нейтрофильные гранулоциты, клетки паутинной оболочки, эпендимы желудочков. Диагностического значения измененные клетки и тени клеток не имеют.

Кристаллы в ликворе обнаруживаются редко. На 4–5 день после субарахноидального кровоизлияния, черепно-мозговой травмы обнаруживаются кристаллы гемосидерина, в случае распада опухоли в содержимом кисты можно обнаружить кристаллы гематоидина, холестерина, билирубина, так же кристаллы холестерина образуются в

очагах жировой дистрофии, некроза ткани мозга и в кистах мозга. Для выявления кристаллов в СМЖ используют реакции, представленные в таблице 9.

Таблица 9

Реакции, используемые для выявления кристаллов в СМЖ

Кристаллы	Реакция
гематоидина	В азотной кислоте дают быстро исчезающее синее окрашивание.
гемосидерина	Выявляются реакцией на берлинскую лазурь, клетки окрашиваются в синий и голубой цвет
холестерина	Растворяются в спирте, эфире, расплавляются в концентрированной серной кислоте с образованием конденсационных соединений красного цвета
билирубина	Растворимы в хлороформе и щелочах

Элементы эхинококка — крючья, сколексы и обрывки хитиновой оболочки пузыря эхинококка могут быть выявлены при множественном эхинококкозе мозговых оболочек. Находят их чрезвычайно редко.

Методы исследования ликвора для выявления возбудителей менингита

Менингококк. Для выявления менингококка (возбудителя эпидемического менингита) стерильно полученную СМЖ немедленно отправляют в бактериологическую лабораторию для посева. При охлаждении СМЖ менингококк быстро погибает.

Для бактериоскопического исследования прозрачную жидкость предварительно центрифугируют и делают мазок из осадка; мутную жидкость не центрифугируют, мазки красят по Граму. Менингококки имеют вид диплококков, чаще грамотрицательны.

Стафилококки и другие возбудители гнойного менингита также обнаруживаются при бактериоскопическом исследовании мазков, окрашенных по Граму. Достоверность полученных результатов определяют посевом на соответствующие питательные среды.

Бактериальные антигены определяются также путем реакции **латекс-агглютинации**.

Реакция **латекс-агглютинации** обнаружения полисахаридных комплексов в микробной клетке, используется для диагностики нейссерии менингитидис А, В, С, гемофилус инфлюэнца, стрептококкус пневмония, так же используются радиоиммунологические методы.

Микобактерии туберкулеза чаще всего обнаруживаются в свежих случаях заболевания.

1. Бактериоскопическое исследование:

- исследование препаратов окрашенных по Циль–Нильсену
- люминесцентная микроскопия

Решающим в диагностике туберкулезного менингита является обнаружение в СМЖ (в фибринозной пленке) микобактерий туберкулеза. Однако по данным большинства авторов, частота их обнаружения в СМЖ (бактериоскопическими методами) редко превышает 30–40% при наличии поражения туберкулезным процессом мозговых оболочек.

Микобактерии туберкулеза чаще всего обнаруживаются в свежих случаях заболевания. Мазки готовят из осадка СМЖ после центрифугирования и из фибринозной пленки, образовавшейся при свертывании фибрина, которая захватывает микобактерии туберкулеза. Фибринозная пленка очень тонкая, приготовить из нее препарат сложно. Малейшее прикосновение к ней пипеткой или петлей ведет к свертыванию фибрина в комочек, который невозможно расправить. Поэтому лучше готовить препарат из пленки путем растирания ее петлей в капле изотонического раствора хлорида натрия при легком подогревании препарата или путем раздавливания между двумя предметными стеклами. Размеры препарата должны быть минимальными.

ЗАО «ЭКОлаб» выпускает набор реагентов для окраски мазков по методу Циля–Нильсена, предназначенного для окраски микробиологических препаратов в клинико-диагностических лабораториях. Набор рассчитан на анализ 100 препаратов при определении кислотоустойчивых микобактерий (КУМ).

Готовится к выпуску набор реагентов для окраски мазков для люминесцентной микроскопии, с использованием красителей аурамина О и родамина С.

2. Культуральное исследование — «золотой стандарт»:

Эффективно применять в случаях выявления бактериовыделения и для подтверждения диагноза туберкулезного менингита. Длительность проведения исследования для подтверждения диагноза — 1–2 недели, для установления бактериовыделения — 2,5 месяца.

3. В настоящее время для диагностики бактериальных и вирусных заболеваний разработаны методы, основанные на применении

полимеразной цепной реакции (ПЦР). С помощью ПЦР-технологии диагностика туберкулеза значительно эффективнее, чем с помощью других методов анализа. Особенно ярко преимущества ПЦР проявляются в диагностике нелегочных форм туберкулеза, в частности у больных с подозрением на туберкулезный менингит. Однако результаты анализа должны оцениваться в комплексе с другими методами дитагностики.

4. ИФА-диагностика — определение в СМЖ противотуберкулезных антител. Метод высокочувствителен. Оценка результатов должна производиться в комплексе с другими методами диагностики.

5. Метод биологической пробы — заражение диагностическим материалом морских свинок.

Так как микобактерии туберкулеза в СМЖ обнаруживаются сравнительно редко и в небольшом количестве, целесообразнее для их выявления использовать метод флотации.

Метод флотации. В колбу или склянку объемом 100 мл вливают 5 мл СМЖ (если жидкости менее 5 мл, берут имеющееся количество и доливают дистиллированной водой до 5 мл), добавляют 2 мл ксилола (или бензина) и 18 мл дистиллированной воды. Смесь сильно встряхивают в течение 15 мин, после чего переливают в колбочку емкостью 25 мл и оставляют при комнатной температуре на 30 мин. Образовавшийся на поверхности смеси слой переносят капля за каплей на предметное стекло. Препарат высушивают, фиксируют и красят по Циль–Нильсену. В случае отрицательного или сомнительного бактериоскопического исследования для выявления микобактерии туберкулеза используется посев. В ликворе чаще всего обнаруживают менингококки и микобактерии туберкулеза, реже пневмококки, стрептококки, стафилококки и другие микроорганизмы.

Биохимическое исследование ликвора

Реакция ликвора. рН в норме слабощелочная (рН в пределах 7,4–7,5). Определение реакции СМЖ проводят с помощью тест-систем.

Тестовое поле для определения рН содержит метиловый красный и бромтимоловый синий, а реакгентная зона полосок содержит кислотно-щелочной индикатор бромтимоловый синий. Это обеспечивает различимое сочетание окраски от оранжевого через зеленый до синего при изменении рН в диапазоне 5–9.

Каплю ликвора пипеткой наносят на реакгентную зону. Оценка теста должна проводиться немедленно.

При кровоизлиянии в мозг рН ликвора в норме или слабо кислая, особенно у больных с тяжелой формой, а при субарахноидальном кровоизлиянии рН ликвора становится кислой.

Относительная плотность ликвора (ОПЛ). Определение ОПЛ проводят ареометром малого размера. Наиболее простым и доступным способом является использование диагностических полосок различных производителей, содержащих тестовую зону для определения относительной плотности. Повышение ОПЛ наблюдается при травмах головного мозга, менингитах (до 1,012–1,015), уремии, сахарном диабете и др. Уменьшается ОПЛ при гидроцефалии, обусловленной гиперпродукцией СМЖ. Значения ОПЛ приведены в таблице 10.

Таблица 10

Относительная плотность ликвора (ОПЛ)

Ликвор	ОПЛ (г/мл)
Люмбальный	1,005–1,009
Субокципитальный	1,003–1,007
Вентрикулярный	1,002–1,004

Качественные методы (глобулиновые реакции)

***Унифицированный метод определения глобулинов
высаливанием (реакция Нонне–Апельта)***

Принцип. Реакция основана на свойстве солей в определенной концентрации осаждать избирательно глобулины.

Реактивы. Насыщенный раствор сульфата аммония х.ч.: 85 г соли растворяют в 100 мл воды при кипячении. Полученный раствор выдерживают 48 ч при комнатной температуре, фильтруют и используют для постановки реакции. рН раствора нейтральная 7,0–7,1. В случае кислой реакции его подщелачивают крепким раствором аммиака.

Ход исследования. В пробирку вносят 0,5 мл ликвора, приливают 0,5 мл реактива и перемешивают (опыт). В контрольную пробирку равного диаметра наливают 1 мл воды (контроль).

М.А. Базарнова и В.Т. Морозова (1988) советуют наливать в пробирку 0,25–1,0 мл насыщенного сульфата аммония (в зависимости от количества ликвора) и осторожно насливать на него равный объем ликвора. При положительной реакции на месте соприкосновения появляется беловатое кольцо. Результат определяют через 2–3 минуты.

Заметив наличие кольца, пробирку встряхивают и оценивают степень образования мути.

Оценка результатов. Регистрацию результатов реакции производят в течение 3 мин после смешивания ликвора с реактивом, так как в последующем помутнение может произойти и в нормальной СМЖ. Сравнение опыта с контролем производят на темном фоне. Для выражения результатов пользуются системой 4 плюсов:

- значительное помутнение 4 (++++)
- умеренное 3 (+++)
- заметная опалесценция 2 (++)
- слабая опалесценция 1 (+)

Источники ошибок. 1. Неточная величина рН реактива. 2. Загрязнение посуды. 3. Поздняя регистрация результатов.

Клиническое значение. Реакция дает относительное представление о нормальном и патологическом содержании глобулинов в ликворе. Слабую опалесценцию иногда находят и в нормальной спинномозговой жидкости при небольшом повышении содержания общего белка (больше 0,2 г/л). Наиболее достоверное представление о содержании глобулинов и их фракций можно получить при электрофоретическом исследовании ликвора, которое целесообразно проводить при положительной реакции Нонне–Апельта.

Унифицированный метод определения глобулинов осаждением карболовой кислотой (реакция Панди)

Принцип. Реакция основана на осаждении глобулинов насыщенным раствором карболовой кислоты.

Реактивы. Насыщенный раствор карболовой кислоты: 100 г карболовой кислоты растворяют в 1 л воды, встряхивают и оставляют в термостате при 37°С на 6–8 ч. После пребывания при комнатной температуре в течение 7 дней надосадочную жидкость сливают и используют в качестве реактива.

Ход исследования. На часовое стекло, помещенное на черную бумагу, наливают 1 мл реактива и по краю настилают 1–2 капли ликвора.

Оценка результатов. В случае положительного результата в месте соприкосновения реактива с СМЖ образуется молочно-белое облачко, переходящее в муть. Для обозначения результатов реакции Панди пользуются системой четырех плюсов:

- значительное помутнение 4 (++++)
- умеренное 3 (+++)

- заметная опалесценция 2 (++)
- слабая опалесценция 1 (+).

Примечание. Реакция Панди осаждает такие белковые фракции, которые остаются неосажденными в реакции Нонне–Апельта, поэтому целесообразно ставить обе реакции одновременно.

ЗАО «ЭКОлаб» выпускает набор «Клиника-СМЖ», в состав которого входят реактивы позволяющие провести качественное определение глобулинов в реакции Нонне–Апельта и качественное определение белка в реакции Панди.

Определение белка с помощью тест-систем (полуколичественный метод)

Диагностические полоски АльбуФАН **Лахема**, БИОСКАН – белок **Россия**, УРИСКАН – белок **Юнимед**, Урибел – Биосенсор АН **Россия**, можно использовать в качестве ориентировочного метода определения белка ликвора, так как эти тест-системы позволяют определить практически только альбумин. Индикатор бромтимоловый синий в присутствии альбумина меняет исходно желтоватый цвет на бледно-зеленый, насыщенно-зеленый или темно-зеленый в зависимости от содержания альбумина в ликворе. Реагентные зоны соответствуют концентрации альбумина: 0,15, 0,3, 1,0; 3,0 и $\geq 10,0$ г/л. Если цвет реактивной зоны оказывается между цветами двух соседних этикеток, то результат определяется по наиболее близкой цветной зоне шкалы.

Реакция Фридмана–Ференца. Используется для ранней диагностики менингита.

Принцип. Метод основан на окислительно-восстановительной реакции раствора перманганата калия и осаждении белка трихлоруксусной кислотой.

Реактивы.

1. 1% водный раствор перманганата калия, приготовленный на бидистиллированной воде и постоявший не менее 2–3 недель.

2. 20 % раствор трихлоруксусной кислоты х.ч.

Ход исследования. К 1 мл СМЖ прибавляют 0,05 мл (1 каплю) реактива 1, смесь хорошо взбалтывают.

В нормальном ликворе наблюдается яркое фиолетовое окрашивание, которое долго сохраняется. Цвет не меняется от прибавления 2–3 капель реактива 2.

В ранней стадии менингита при смешивании ликвора с раствором перманганата калия фиолетовый цвет очень быстро (в течение 1–2 мин) переходит в красно-желтый и коричнево-желтый цвет. При добавлении трихлоруксусной кислоты (реактив 2) в случаях гнойного менингита цвет доходит до светло-желтого или наступает полное обесцвечивание с одновременным помутнением и осаждением белка. Изменения цвета по описанному типу не наступает при других органических поражениях мозга: травме, опухолях мозга, сифилисе мозга, рассеянном склерозе, протекающих без менингеальных симптомов.

Примечание: метод относится к качественным реакциям. В настоящее время постановка реакции Фридмана–Ференца нецелесообразна в КДЛ, поскольку основной реактив перманганат калия включен в список препаратов ограниченного использования.

Количественные методы

Унифицированный метод определения белка с сульфосалициловой кислотой и сульфатом натрия

Принцип. Интенсивность помутнения при коагуляции белка сульфосалициловой кислотой пропорциональна его концентрации.

Реактивы.

1. 6% раствор сульфосалициловой кислоты (ССК).
2. 14% раствор безводного сульфата натрия. Для анализа применяют свежеприготовленную смесь равных объемов этих реактивов (рабочий раствор)
3. Стандартный раствор альбумина — 1 % раствор: 1 г лиофилизированного альбумина (из человеческой или бычьей сыворотки) растворяют в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствором хлорида натрия до метки. Реактив нестойкий. Для стабилизации к стандартному раствору прибавляют 1 мл 5% раствора азиды натрия (NaN_3). В этом случае при хранении в холодильнике реактив годен к употреблению в течение 2 мес. 1 мл раствора содержит 10 мг альбумина
4. 0,9% раствор хлорида натрия.

Как уже указывалось выше ЗАО «ЭКОлаб» выпускает реактивы для общеклинических исследований и набор реагентов для исследования СМЖ, в который входят реактивы для определения белка в СМЖ сульфосалициловым методом.

Специальное оборудование. Фотоэлектроколориметр.

Нормальные величины. Нормальное содержание белка в ликворе из желудочков мозга 0,12–0,2 г/л, из большой цистерны — от 0,1 до 0,22 г/л, при люмбальной пункции — от 0,22 до 0,33 г/л, у новорожденных 0,6–0,9 г/л.

Ход определения. В пробирку наливают 5 мл свежеприготовленного рабочего раствора и 0,5 мл ликвора. Тщательно перемешивают. Через 10 мин интенсивность помутнения измеряют на фотоэлектроколориметре в кювете с длиной оптического пути 1 см против контроля, длина волны 410–480 нм (сине-фиолетовый светофильтр). В контроль вместо реактива берут 0,9% раствор хлорида натрия. Расчет ведут по калибровочному графику. Построение калибровочного графика из стандартного раствора готовят разведения и обрабатывают их, как опыт (таблица 11).

Таблица 11

Приготовление разведений белка для построения калибровочного графика

№	1% р-р альбумина (мл)	0,9% р-р NaCl (мл)	Концентрация белка (г/л)
1.	0,05	9,95	0,05
2.	0,10	9,90	0,10
3.	0,20	9,80	0,20
4.	0,50	9,50	0,50
5.	1,00	9,00	1,00

Недостатками метода при определении белка в СМЖ сульфосалициловым методом являются:

- Низкая устойчивость комплекса, образующегося при взаимодействии белка с ССК;
- Сложная, нелинейная зависимость оптической плотности реакционной смеси от концентрации белка;
- Влияние лекарственных веществ на результаты анализа, так искажение результатов может быть следствием приема препаратов аспирина, хлорпромазина, имипрамина, лидокаина, метицилина, метотрексата, морфина, пенициллина, фенацетина, прокаина, стрептомицина, тирозина, ибупрофена, сулиндака
- Неполная преципитация ряда белков анализируемой пробы, приводящая к заниженному результату определения общего белка.
- Обязательно построение калибровочного графика, так как использование расчетных коэффициентов невозможно, в связи с тем, что за

висимость оптической плотности от концентрации белка не является прямопропорциональной.

Примечания.

1. *Перед опытом целесообразно поставить реакцию Панди (качественная проба на белок), и если результат реакции оценивают 3+ или 4+, то перед количественным исследованием ликвор надо развести изотоническим раствором хлорида натрия и при расчете учесть степень разведения.*

2. *Прямолинейная зависимость при построении калибровочного графика сохраняется до 0,6 г/л, поэтому при более высоких концентрациях белка ликвор следует разводить.*

3. *Обязательно колориметрировать опытную пробу против холостой, так как выраженная окраска СМЖ может приводить к ошибкам при определении концентрации белка (завышение результатов) при колориметрии против воды.*

4. *Если муть начинает оседать, перед измерением на фотоэлектроколориметре пробирку следует тщательно встряхнуть.*

5. *При небольшом количестве спинномозговой жидкости количество белка в ней можно определять по методу разведения (Бранденберга–Робертса–Стольникова) — точно так же, как определяют количество белка в моче. Из-за небольшого количества спинномозговой жидкости для ее исследования часто применяется капельный метод разведения.*

6. *Нежелательно использовать метод для определения белка в моче с 3% сульфосалициловой кислотой. Сравнительная характеристика методов приведена в таблице 12.*

Таблица 12

Сравнительная характеристика методов определения белка

Компоненты метода	Метод определения белка в моче	Метод определения белка в СМЖ
Реактивы	3% р-р сульфосалициловой кислоты	6% р-р сульфосалициловой кислоты и 14% р-р безводного сульфата натрия
Соотношение реактива и биологической жидкости	3:1	10:1
Длина волны (нм)	590–650	410–480

Пирогалловый метод «Белок ПГК» определения содержания белка в СМЖ ЗАО «ЭКОлаб»

ЗАО «ЭКОлаб» выпускает набора реагентов для определения содержания белка в моче и спинномозговой жидкости с пирогалловым красным — «Белок ПГК», предназначенный для количественного определения содержания белка в моче и спинномозговой жидкости человека в клинико-диагностических и биохимических лабораториях. Набор выпускается в двух вариантах комплектации и рассчитан на проведение 100 и 500 определений при расходе 1,0 мл реагента на один анализ.

Принцип. Молибдат натрия и пирогалловый красный образует комплекс с молекулой белка в кислой среде, поглощающий свет на длине волны 600 (580-620) нм.

Реактивы.

1. Пирогалловый реактив.
2. Калибратор — калибровочный раствор белка 1,0 г/л, что позволяет не строить калибровочный график и использовать калибратор для каждой серии исследований.

Для анализа используют центрифугированный при 900g в течение 10 мин свежий образец (перед исследованием рекомендуется довести рН до 7,0). Образцы СМЖ стабильны в замороженном виде при температуре 2–8 °С до 3 суток и при –20 °С до 6 месяцев. Образцы не должны содержать кровь.

Линейность от 0,08 до 2,5 г/л, коэффициент вариации — 5%.

Референтные пределы — 0,15–0,40 г/л.

Ход определения: смешать пробу и рабочий реактив, и калибратор и рабочий реактив в соотношении 1:50, время инкубации 10 мин при 18–25 °С. По окончании инкубации измерить оптическую плотность проб против холостой пробы (дистиллированная вода и рабочий реактив в соотношении 1:50)

Окраска стабильна не более 30 минут после окончания инкубации.

Расчет:

$$C = 1,0 \times (E_{\text{пробы}} : E_{\text{калибратора}})$$

К преимуществам пирогаллового метода относится то, что при обработке проб не требуется постановки холостых проб для каждого исследуемого образца, это позволяет сократить время, отведенное для

анализа. А при соотношении биологического материала и реактива 1:50, ксантохромная окраска и состав СМЖ не влияет на результат измерения, так же нет влияния лекарственных веществ на определяемые концентрации белка.

Определение собственного белка спинномозговой жидкости с примесью крови

При получении ликвора, окрашенного кровью, у больного из пальца берут кровь в пробирку с изотоническим раствором хлорида натрия (такого же диаметра, как пробирка со СМЖ). Крови берут столько, чтобы получить окраску более интенсивную, чем окраска СМЖ. Окраску разведенной крови выравнивают путем добавления к ней по каплям изотонического раствора хлорида натрия до получения окраски ликвора. Содержимое обеих пробирок (с кровью и СМЖ) взбалтывают и центрифугируют, после чего определяют в центрифугатах количество белка. Затем количество белка в разведенной крови вычитают из количества белка ликвора. Остаток соответствует собственному количеству белка СМЖ. Эта методика не отличается точностью и применяется только в том случае, если окрашенная кровью жидкость после центрифугирования становится бесцветной.

Клиническое значение. Гипопротеинархия — снижение уровня белка в люмбальном ликворе, ниже 0,22 г/л рассматривается как гидроцефальный ликвор, встречается редко.

Гиперпротеинархия — увеличение уровня белка в ликворе, служит показателем патологического процесса. Повышение белка в СМЖ при разных патологических процессах (воспаление, травма, опухоль) зависят от нарушений гемодинамики в сосудах мозга и местной воспалительной реакции, приводящих к увеличению проницаемости их стенок и поступлению белковых молекул плазмы крови в ликвор. Поступление крови в ликворные пространства при разрыве сосудов мозга или продуктов распада опухоли мозга усугубляют степень протеинархии.

Субарахноидальные кровоизлияния различной этиологии всегда сопровождаются гиперпротеинархией как в результате непосредственного поступления крови в ликворные пространства, так и нарушения проницаемости сосудистых стенок. При ишемических инсультах гиперпротеинархия наблюдается редко, содержание белка в ликворе колеблется от 0,3 до 1,0 г/л. При геморрагических инсультах отмечается высокая степень содержания белка — до 8,4 г/л.

Опухоли мозга вызывают гиперпротеинархию, которая зависит от гистологии опухоли. При глиомах больших полушарий вне зависимости

от их расположения примерно в 70% отмечается повышение содержания белка. При незрелых формах глиом гиперпротеинария отмечается в 88% случаев. Практически все сосудистые опухоли сопровождаются гиперпротеинарией.

У больных с опухолями мозга альбумин/глобулиновый коэффициент в ликворе может оставаться в пределах нормы, но меняется соотношение белковых фракций глобулинов. Соотношение глобулиновых фракций при доброкачественных опухолях меняется незначительно в сторону увеличения альфа-глобулинов. При злокачественных опухолях степень изменения соотношения белковых фракций нарастает соответственно степени злокачественности опухоли. Наблюдается уменьшение количества альфа-1 и альфа-2-глобулинов и увеличение содержания бета- и гамма-глобулинов.

Хронические воспалительные процессы (арахноидиты, арахноэнцефалиты, перивентральные энцефалиты) различной этиологии сопровождаются повышением содержания белка в ликворе примерно у 35% больных. При этом чаще наблюдается уровень белка в диапазоне 0,39–0,50 г/л, реже — в пределах 0,5–1,0 г/л. Если содержание белка достигает 1,5–2,0 г/л, предполагается обострение воспалительного процесса. При воспалительных процессах в ЦНС в ликворе отмечается увеличение содержания α -1-, α -2- и γ -глобулинов, процентное содержание альбумина уменьшается.

При абсцессе мозга в начальной стадии формирования количество белка в ликворе увеличивается незначительно. При вовлечении в процесс оболочек мозга или стенок боковых желудочков количество белка нарастает до 1,0 г/л (более 90% случаев).

При цистицеркозе мозга, который практически всегда сопровождается хроническим арахноидитом, примерно в 80% случаев уровень белка в ликворе повышено до 0,5–2,0 г/л независимо от локализации пузырей. Только при локализации цистицеркозных пузырей в задне-черепной ямке и в IV желудочке отмечается нормальное содержание белка.

У больных с черепно-мозговой травмой альбумин/глобулиновый коэффициент повышается за счет альбумина. Так как осмотическое давление альбумина выше, чем глобулинов, перераспределение белковых фракций в этом случае является одним из защитных механизмов, предотвращающих отек мозга. В плазме крови больных в этот период отмечается выраженное снижение содержания альбумина.

Сводные данные о содержании общего белка в люмбальном ликворе при неврологической патологии приведены в таблице 13.

Концентрация общего белка (г/л) в люмбальном ликворе
(по Fishman, 1980; приведено по Е.М. Цветановой, 1986)

Диагноз	Средние величины (г/л)	Пределы колебаний (г/л)
Спинальные опухоли	4,25	0,40–36,0
Гнойный менингит	4,18	0,21–22,0
Мозговая геморрагия	2,70	0,19–21,0
Туберкулезный менингит	2,00	0,25–11,4
Мозговые опухоли	1,15	0,15–19,2
Мозговая травма	1,00	0,10–18,2
Асептический менингит	0,77	0,11–4,00
Полиневрит	0,74	0,15–14,3
Микседема	0,71	0,30–2,42
Полиомиелит	0,70	0,12–3,66
Мозговой абсцесс	0,69	0,16–2,88
Нейросифилис	0,68	0,15–42,0
Уремия	0,57	0,19–1,43
Мозговой тромбоз	0,46	0,17–2,67
Рассеянный склероз	0,43	0,13–1,33
Острая алкогольная интоксикация	0,32	0,13–0,88
Эпилепсия (идиопатическая)	0,31	0,07–2,00

Повышение содержания белка отмечают при нарушении гемодинамики, воспалительных процессах, органических поражениях ЦНС и оболочек мозга. Наиболее характерно увеличение содержания белка для экстрамедуллярно расположенных опухолей спинного мозга. Пониженное содержание белка в ликворе наблюдают при гидроцефалии и гиперсекреции ликвора.

Белок СМЖ состоит из альбуминов и глобулинов, отношение альбумина к глобулинам колеблется в пределах 2–3.

Определение глюкозы

Для определения глюкозы в ликворе применяют те же методы, что и для выявления глюкозы в крови. Чаще всего — ферментативный (глюкозооксидазный) и ортотолуидиновый методы. Во избежание глико-

лиза определять содержание глюкозы нужно не позднее чем через 3–4 ч после пункции.

Определение глюкозы с помощью тест-систем. Используются преимущественно для выявления гипергликоархии.

Детекция глюкозы основывается на специфической глюкозо-пероксидазной реакции, способствующей окислению индикатора, который изменяет свою окраску. В ходе реакции отмечается последовательное изменение цвета от желтого (норма) через светло-зеленый до темно-зеленого. рН образца не влияет на результаты анализа. Практический лимит чувствительности составляет 2,2 ммоль/л.

Для определения концентрации глюкозы в ликворе можно использовать полоски Мелли-Фан **Лахема**, применяемые для определения концентрации глюкозы в крови — ту часть диагностической зоны, которая используется для обнаружения гипогликемии, так же ГлюкоФАН **Лахема**, БИОСКАН — глюкоза **Россия**, УРИСКАН Глюкоза **Юнимед**, Уриглюк Биосенсор **Россия**, Diabur-Test 5000 **Roche**.

Нормальные величины. У здорового человека содержание глюкозы в СМЖ колеблется в пределах 2,8–3,9 ммоль/л. В субокципитальном и вентрикулярном ликворе концентрация глюкозы на 12–15% выше, чем в люмбальном ликворе. Содержание глюкозы в ликворе у новорожденных и недоношенных несколько выше, что обусловлено недостаточностью гематоэнцефалического барьера. Источником ее является глюкоза крови. Проникновение глюкозы из крови в ликвор происходит не только через сосудистое сплетение, но и через оболочки мозга по всей его поверхности.

Определение глюкозы в ликворе желательно проводить одновременно с исследованием ее в крови через 4–6 час после приема пищи. При нормальном уровне глюкозы в крови, в люмбальном ликворе концентрация глюкозы составляет примерно 60% уровня в плазме. При гипергликемии разница между ликвором и кровью возрастает значительно, в ликворе глюкоза достигает только 30–35% уровня плазмы.

Концентрация глюкозы в ликворе является результатом активного транспорта через ГЭБ, утилизации клетками паутинной оболочки, эпандимы, глии, нейронами и выхода в венозную систему. Уровень глюкозы в ликворе является одним из важных индикаторов функции ГЭБ и широко используется для его оценки. Глюкоза является основным субстратом для нейронов. Несмотря на то, что большинство нейронов получают глюкозу из кровотока, тем не менее, у части из них, прилегающих к желудочкам мозга, может нарушаться трофика при изменении концентрации глюкозы в ликворе.

Диагностическое значение. Гипогликоархия — снижение уровня глюкозы в ликворе наблюдается при менингитах различной этиологии. Причиной гипогликоархии является усиленный гликолиз, нарушение переноса через ГБЭ, повышенное использование глюкозы клетками.

Менингиты, вызванные грибами, в 40–50% случаев протекают с гипогликоархией. Сходные изменения наблюдаются при амебных менингитах. При сифилитических менингитах снижения глюкозы в ликворе не наблюдается. При цистицеркозе, трихинелезе в 50% случаев наблюдается уменьшение уровня глюкозы.

При первичных и метастатических опухолях оболочек мозга отмечается выраженная гипогликоархия, достигающая практически полного исчезновения глюкозы из ликвора (глиомы, саркомы, лимфомы, нейролейкемии, меланомы, метастатические карциномы из легких, желудка и др.). Основной причиной гипогликоархии при этом является интенсивное метаболизирование глюкозы клетками опухолей при нарушенной проницаемости гематоэнцефалического барьера.

При субарахноидальных кровоизлияниях отмечается в первые 24 часа небольшое снижение концентрации глюкозы в ликворе.

Гипергликоархия встречается относительно редко. При каждом обнаружении высокого уровня глюкозы в ликворе следует искать гипергликемию первичную или вторичную, хотя гипергликоархия не характерна даже для сахарного диабета.

Гипергликоархия отмечается во время сна, что объясняется замедленным кровообращением и уменьшением общего мозгового метаболизма. Комбинированное легкое или умеренное повышение глюкозы в крови и ликворе наблюдается при травме мозга и некоторых видах менингоэнцефалита. У больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения встречается увеличение концентрации глюкозы: самое высокое при красном инфаркте, менее выраженное при белом инфаркте и незначительное при преходящих нарушениях мозгового кровообращения.

При арахноидитах, гиперкинетическом прогрессирующем панэнцефалите, грыже межпозвоночного диска, кровоизлияниях в мозг, полиневрите, эпилепсии и других заболеваниях ЦНС уровень глюкозы в СМЖ, как правило, в пределах нормы.

При заболеваниях ЦНС содержание глюкозы в СМЖ уменьшается или увеличивается без изменения содержания её в крови. При остром и подостром серозном менингите (гриппозный, вирусный, токсический) содержание глюкозы в СМЖ снижается. При туберкулезном менингите содержание глюкозы может колебаться от 2,2 ммоль/л до едва опреде-

ляющихся концентраций, однако полное её отсутствие при этом заболевании является редкостью. При стрептококковом и менингококковом менингите глюкоза в СМЖ нередко совершенно отсутствует. Уменьшение количества глюкозы при менингите связывают с нарушением углеводного обмена в центральной нервной системе, недостаточным проникновением глюкозы из крови в ликвор, а также усиленным расщеплением глюкозы бактериями, клетками инфильтратов. Повышение содержания в СМЖ молочной кислоты подтверждает наличие при менингите усиленного гликолиза.

Увеличение содержания глюкозы в СМЖ при нормальном содержании ее в крови наблюдается при процессах с явлениями раздражения оболочек мозга (эпилепсия, энцефалит), тетании, столбняке. При сахарном диабете содержание глюкозы может повышаться и в ликворе. При опухолях мозга количество глюкозы в СМЖ может, как повышаться, так и уменьшаться. Средние данные о содержании глюкозы в люмбальном ликворе при неврологической патологии приведены в таблице 14.

Таблица 14

Уровень глюкозы в ликворе при различных заболеваниях
(по Е.М. Цветановой, 1986)

Заболевание	Глюкоза, ммоль/л	Заболевание	Глюкоза, ммоль/л
Контроль	3,33±0,42	Белый инфаркт мозга	4,47±1,12
Серозные менингиты	2,94±0,44	Красный инфаркт мозга	4,66±1,62
Гнойные менингиты	1,38±0,58	Рассеянный склероз	3,43±0,39
Туберкулезные менингиты	2,51±0,36	Грыжи межпозвоночных дисков	3,38±0,41
Арахноидиты	3,19±0,48	Спинная сухотка	3,18±0,42
Прогрессивный паралич	3,58±0,61	Эпилепсия	3,16±0,47
Гиперкинетический прогрессирующий панэнцефалит	3,23±0,42	Мозговое кровоизлияние с прорывом в ликворное пространство	3,71±0,20
Интрацеребральная гематома	3,33±0,42	Субарахноидальное кровоизлияние	3,11±0,66
Опухоли:			
доброкачественные	3,08±0,46	Преходящие нарушения мозгового кровообращения	4,05±0,81
злокачественные	1,91±0,66		

Определение содержания глюкозы в СМЖ является ценным клиническим методом и должно проводиться одновременно с исследованием глюкозы в крови.

Исследование электролитов

В СМЖ обнаружены электролиты, которые установлены и в плазме крови, но в различной концентрации. В нормальных условиях концентрация электролитов в ликворе постоянна и мало зависит от изменений в крови.

Определение концентрации хлоридов, калия, натрия в ликворе производят так же, как при исследовании крови.

Диагностическое значение. У здорового человека содержание хлоридов в СМЖ варьирует в пределах 120–130 ммоль/л. Хлор является основным анионом в СМЖ. Содержание хлора в ликворе зависит от его уровня в плазме крови.

Нормальное содержание хлоридов наблюдаются при энцефалите, полиомиелите. Понижение содержания хлоридов в ликворе (гипохлорархия) является постоянным признаком менингита, особенно туберкулезного. Снижение содержания хлоридов часто наблюдается параллельно уменьшению количества глюкозы. Какой-либо зависимости между содержанием в СМЖ хлоридов и белка, а также плеоцитозом при менингитах не установлено. Понижение содержания хлоридов отмечается при нейросифилисе, бруцеллезе, компрессионных синдромах с выраженной гиперпротеинарией, при мозговых опухолях, вовлекающих мозговые оболочки; повышение — в спорадических случаях при прогрессивном параличе, заболеваниях почек (особенно уремии), сердечной декомпенсацией, рассеянном склерозе, опухолях мозга, абсцессе мозга, эхинококкозе.

Субарахноидальное кровотечение в первые сутки дает легкую гиперхлорархию, после чего наступает гипохлорархия.

Повышение содержания хлоридов в СМЖ, патогномичного для какого-либо заболевания не наблюдается. Причины изменения содержания хлоридов до конца не ясны, очевидно, лишь, что оно обусловлено не только физико-химическими закономерностями, а имеет сложный генез.

Содержание **калия** у здорового человека 2,6–2,9 ммоль/л. Повышение концентрации калия в СМЖ наблюдается при атеросклерозе, геморрагии, уремических энцефалитах, после эпилептических припадков. Незначительное уменьшение содержания калия отмечается при опухолях, вовлекающих оболочки мозга. Особенно характерно

значительное увеличение концентрации калия в цистернальном ликворе непосредственно перед смертью — уровень калия может достигать 40 ммоль/л.

Нормальные величины **натрия** 139,9–156,1 ммоль/л и находится в прямой зависимости от его уровня в плазме крови. Скорость ликворообразования определяется скоростью переноса натрия через хориоидальное сплетение и доставки путем транскапиллярного обмена с мозгом при экстрахориоидальном ликворообразовании. Повышение концентрации натрия наблюдается при тяжелых почечных, эндокринных заболеваниях, систематических погрешностях в диете, у больных эпилепсией непосредственно перед припадком и после него, при субарахноидальном кровоизлиянии.

Кальций — нормальные величины 1–1,5 ммоль/л. Концентрация кальция незначительно повышается при гнойных менингитах, туберкулезном менингите, некоторых травмах ЦНС. Уменьшение концентрации кальция в ликворе наблюдается при гипокальциемии и в послеоперационном периоде. Уровень кальция остается практически без изменений при эпилепсии, рассеянном склерозе, нейросифилисе, большей части менингитов и менингоэнцефалитов.

Неорганический фосфор — в норме содержание его в ликворе 0,4–0,8 ммоль/л. Существует положительная корреляционная связь между уровнем фосфора и концентрацией общего белка. Повышение концентрации фосфора наблюдается при острых воспалительных процессах, туберкулезном менингите. Уменьшение содержания фосфора в ликворе встречается крайне редко.

Магний — нормальные величины 1,05–1,07 ммоль/л. Снижение концентрации магния наблюдается при менингитах, особенно гнойных, при некоторых опухолях ЦНС, энцефалитах, нейросифилисе, алкоголизме, циррозах, энцефалопатии.

Исследование метаболитов СМЖ

Определение мочевины, креатинина, билирубина, холестерина в ликворе в неврологической и нейрохирургической практике имеет небольшое диагностическое значение. Для определения этих анализов применяются те же методы, что и для их исследования в крови.

Мочевина — содержание мочевины в СМЖ в норме колеблется в пределах 1,0–5,5 ммоль/л. Количество ее может повышаться при заболеваниях почек, особенно при уремии, атеросклерозе и острых азотемических менингококковых энцефалитах, реже содержание мочевины увеличивается при острых инфекциях.

Мочевая кислота — нормальные величины 5,95–17,54 мкмоль/л. Увеличение концентрации мочевой кислоты встречается при повышенном метаболизме нуклеиновых кислот и атрофии мозга. Количество мочевой кислоты в СМЖ увеличивается так же при тяжелых формах бактериальных менингитов, уремии, заболеваниях печени, подагре.

Креатинин — нормальные величины 44,2–94,5 мкмоль/л. Концентрация креатинина в СМЖ незначительно повышается у больных с нервно-мышечными заболеваниями. Высокое содержание креатинина наблюдается у больных с почечной недостаточностью, а так же у части больных с боковым амиотрофическим склерозом.

Лактат и пируват

Лактат — источником лактата в ликворе является мозговая ткань, лейкоциты и бактерии.

Диагностическое значение. Повышение концентрации лактата и увеличение показателя лактат/пируват является признаком, который используется для дифференциальной диагностики бактериальных менингитов от вирусных.

Повышение: уменьшение притока крови к мозгу или снижение ее оксигенации, повышенное внутричерепное давление, травма, судороги, внутричерепное кровоизлияние, абсцесс мозга, рассеянный склероз, первичный или метастатический рак ЦНС, гипокания, бактериальный и туберкулезный менингит увеличивают концентрацию лактата в СМЖ.

Определение лактата в СМЖ может служить полезным скрининг-тестом для заболеваний ЦНС и позволяет дифференцировать бактериальный и вирусный менингит. Практически при всех бактериальных и грибковых менингитах значения будут превышать 35 мг/100 мл (3,9 ммоль/л), тогда как при вирусном менингите концентрация ниже 35 мг/100 мл (ниже 3,9 ммоль/л). Повышенные уровни лактата в СМЖ после травмы головы предполагают плохой прогноз.

Пируват (Пировиноградная кислота). **Диагностическое значение.** Повышение в СМЖ наблюдается при острой прогрессирующая берибери, прогрессирующих болезнях печени, тяжелой сердечной недостаточности, уремии, тяжелом отравлении металлами (мышьяком, сурьмой, золотом, ртутью), инсулинозависимом сахарном диабете, диабетическом кетозе, гепато-лентиккулярной дегенерации, дефиците тиамина и болезни Гирке, злокачественной гипертермии, синдроме Рейса.

Концентрации лактата и пирувата у здорового человека в СМЖ представлены в таблице 15.

Концентрации лактата и пирувата у здорового человека в СМЖ

Возраст	Показатель. Референтные пределы	
	Лактат	Пируват
Новорожденные	10–60 мг/100 мл 1,1–6,7 ммоль/л	0,5–1,7 мг/сут 6–19 ммоль/сут 0,065–0,150 ммоль/л (для всех возрастных категорий)
3–10 дней	10–40 мг/100 мл 1,1–4,4 ммоль/л	
>10 дней	10–25 мг/100 мл 1,1–2,8 ммоль/л	
Взрослые	10–22 мг/100 мл 1,1–2,4 ммоль/л	
отношение лактат/пируват 20 : 1		

Определение данных показателей имеет большое значение при диагностике бактериального менингита, особенно у маленьких детей. Этот тест главным образом используется для измерения соотношения лактат/пируват и, вместе с определением лактата и глюкозы, для диагностики злокачественной гипертермии.

Определение **билирубина** с использованием тест-систем БилиФАН и ИктоФАН Лахема основано на реакции билирубина со стабильной смесью диазония в кислой среде, в результате чего образуется фиолетовое окрашивание различной интенсивности.

При наличии билирубина происходит изменение окраски различной интенсивности от белого до розово-красного. Практический лимит чувствительности 9 мкмоль/л. Используется в качестве скрининг-теста для установления истинной ксантохромии. Определение концентрации билирубина в ликворе имеет немаловажное значение при динамическом наблюдении больных с ЧМТ.

Исследование липидов СМЖ

Нервная ткань имеет достаточно специфичный липидный спектр, который в норме и при патологических состояниях находит свое отражение в СМЖ.

Общие липиды — в норме концентрация общих липидов в ликворе очень низкая и составляет 0,01–0,02 г/л. Повышение уровня общих липидов отмечается при рассеянном склерозе, кровоизлияниях в мозг,

менингитах (особенно туберкулезном), опухолях и полиневропатии. Достаточно характерно увеличение их содержания у больных с гиперлипидемией, метахромной лейкодистрофией, инфантильной амавротической идиотией, липоидозом (болезнь Ниманна–Пика и Тея–Сакса). Значительное повышение концентрации общих липидов наблюдается при менингиоме, невриномах и бактериальных менингитах. Снижение концентрации может обнаруживаться у детей с гидроцефалией.

Холестерин — в норме в СМЖ содержится 12,0–14,0 мкмоль/л. В ликворе обнаружен свободный и эстерифицированный холестерин. На долю последнего приходится 2/3 от общего количества. Увеличение уровня общего холестерина отмечается при гнойном и туберкулезном менингитах, нейросифилисе, невриномах, менингиомах, субарахноидальном кровоизлиянии, мозговом инсульте. Повышение уровня холестерина при нормальной концентрации белка в СМЖ наблюдается у небольшого числа больных с мозговыми травмами, эпилепсией, некоторыми опухолями, спинной сухотке, амавротической идиотией, боковым амиотрофическим склерозом. При рассеянном склерозе количество свободного холестерина увеличивается при нормальном или слегка повышенном уровне общего холестерина.

Фосфолипиды — в норме составляют 1,5% от уровня фосфолипидов в плазме крови. Основными составляющими фосфолипидов СМЖ являются сфингомиелин (миелинового и немиелинового типа), лизолецитин, инозитолфосфатид, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин. Разные заболевания приводят к изменениям содержания общих фосфолипидов или их отдельных фракций.

Повышение концентрации общих фосфолипидов характерно для некоторых хронических демиелинизирующих заболеваний (боковой амиотрофический склероз, невральная амиотрофия), метахроматической лейкодистрофии, липоидозов, менингиом. Увеличение уровня общих фосфолипидов при гипер-протеинрахии не имеет большого диагностического значения. Увеличение содержания кефалина и сфингомиелина при одновременном снижении концентрации общих фосфолипидов наблюдается у больных с рассеянным склерозом. Изменения количества этих фракций происходят параллельно с обострением или ремиссией болезни. При метахромной лейкодистрофии также отмечается повышение значений кефалина и сфингомиелина.

Исследование кислотно-основного равновесия

Буферная система в СМЖ значительно отличается от таковой в крови. Во-первых отсутствует гемоглобиновая буферная система. Во-вто-

рых, незначительное содержание белка в ликворе указывает на недостаток протеинового буфера. Таким образом, рН ликвора зависит от концентрации бикарбонатов и pCO_2 бикарбонатно-углекислая буферная система является основной буферной системой СМЖ.

Исследование активности ферментов СМЖ

В СМЖ обнаружены почти все ферменты, принимающие участие в обмене веществ в мозге. Однако вследствие низкого содержания в ликворе определение их активности связано с рядом трудностей. Исследование активности ферментов в СМЖ базируется в основном на методах, используемых для сыворотки.

Из обнаруженных в ликворе ферментов большее диагностическое значение имеют следующие:

Альдолаза (КФ 4.1.2.13) — нормальные величины 0,013–0,665 МЕ/л. Наибольшая активность определяется в ликворе новорожденных, с возрастом она постепенно снижается. Увеличение активности фермента наблюдается при черепно-мозговых травмах, у больных с туберкулезным и гнойным менингитами, эпилепсией, нейросифилисом, рассеянным склерозом, атеросклерозом, субарахноидальными кровоизлияниями, злокачественными опухолями, у больных амавротической идиотией и болезнью Нимана–Пика.

Амилаза (КФ 3.2.1.1) — нормальные величины 0,0–3,0 МЕ/л. Активность фермента повышается при прогрессивном параличе и менингитах. Активность ее в ликворе не коррелирует с активностью в сыворотке крови.

Аргиназа (КФ 3.5.3.1) — нормальные величины 0,0–0,5 МЕ/л. Увеличение активности фермента наблюдается у больных эпилепсией, церебральной атрофией.

Аминотрансферазы — аспартатаминотрансфераза (АсАТ) (КФ 2.6.1.1), нормальные величины 0,0–10,0 МЕ/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) (КФ 2.6.1.2), нормальные величины 5,0 МЕ/л.

Значительное увеличение активности АсАТ отмечается у больных с кровоизлияниями в мозг, черепно-мозговыми травмами. Активность аминотрансфераз повышается у большинства больных с острыми воспалительными заболеваниями, а также при туберкулезном и гнойных менингитах. Описаны случаи повышения активности АсАТ при паркинсонизме, хорее, гидроцефалии, атрофии мозга, эпилепсии, шизофрении, прогрессирующей мышечной дистрофии.

β -Глюкуронидаза (КФ 3.2.1.3.1) — нормальные величины $28,2 \pm 1,3$ МЕ/л. Большое значение имеет увеличение активности фер-

мента при злокачественных опухолях ЦНС. Отмечается повышение активности при острых демиелинизирующих заболеваниях, злокачественных глиомах и менингоэнцефалитах. Снижение активности фермента обнаружено у больных с сенильной деменцией.

γ -Глютамилтрансфераза (ГГТФ 2.3.2.1) — нормальные величины $2,5 \pm 0,7$ МЕ/л. ГГТФ является мембраносвязанным ферментом; принимающим участие в транспорте аминокислот через клеточные мембраны. Наибольшая активность фермента определяется в глиальных клетках и кровеносных сосудах. Активность фермента увеличивается при ишемическом и геморрагическом инсультах, а также у больных опухолями ЦНС.

Энолаза (КФ 4.2.1.11) — нормальные величины 0,2–1,1 МЕ/л. Активность фермента повышается при патологических процессах, ведущих к ишемии, некрозу, демиелинизации. Активность увеличивается на ранних стадиях развития опухолей ЦНС, особенно при астроцитоме. Высокая активность фермента обнаруживается при менингитах, особенно бактериальных, менингоэнцефалитах, некоторых доброкачественных опухолях, аденомах гипофиза, рассеянном склерозе.

Креатинкиназа (КФ 2.7.3.2) — нормальные величины 0,0–5,0 МЕ/л. Фермент присутствует в высокой концентрации в мозговой ткани. Креатинкиназа практически отсутствует в лейкоцитах и эритроцитах, что имеет большое дифференциально-диагностическое значение в условиях плеоцитоза. Активность фермента повышается при сосудистых мозговых заболеваниях, опухолях, эпилепсии, на ранней стадии развития синдрома Гийена–Барре. У больных с ЗЧМТ активность фермента коррелирует с тяжестью травмы.

Большое диагностическое значение имеет исследование изоферментов креатинкиназы (КК-ММ, КК-ВВ) методом электрофореза. Вследствие высокой концентрации изоферментов в мозге КК-ВВ является специфичным и чувствительным индикатором его повреждений. При опухолях и сосудистых заболеваниях выявляется главным образом КК-ВВ, при метастазах в мозге КК-ВВ, при метастазах в мозге КК-ВВ и КК-ММ изоформы. Активность КК-ВВ в ликворе имеет положительную корреляционную связь с тяжестью травматического повреждения мозга.

Лактатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.27) — нормальные величины 5,0–40,0 МЕ/л. Активность повышается у больных с сосудистыми заболеваниями, опухолями ЦНС, особенно с метастазами, бактериальными менингитами, травмами мозга. Общая активность ЛДГ в ликворе при тяжелых ЗЧМТ превышает нормальные величины в 10–18 раз и более.

Соотношение активности ЛДГ венозной крови и ликвора является прогностическим критерием травмы. Исследование изоферментного спектра ЛДГ оказывается более информативным, чем общей активности. Так, активность ЛДГ₁₋₂ в ликворе имеет положительную корреляционную связь с тяжестью травматического повреждения мозга. Присоединение воспалительных осложнений (менингит), вызывает увеличение доли ЛДГ₄₋₅.

Лейцинаминопептидаза (КФ 3.4.1.1) — нормальные величины 0,0–3,0 МЕ/л. Активность фермента повышается у больных с опухолями ЦНС и церебральной атрофией без соответствующего увеличения активности в сыворотке крови. Отмечено повышение активности лейцинаминопептидазы при менингитах, особенно пневмококковых.

Фосфатазы — щелочная (КФ 3.1.3.1) и кислая (КФ 3.1.3.2) — нормальные величины 0,0–6,0 МЕ/л и 0,0–2,0 МЕ/л соответственно. Активность фосфатаз повышается при менингитах и полиомиелите. Уровень ЩФ значительно повышается при нейтрофильном плеоцитозе. По данным некоторых авторов, увеличение активности фермента является характерным признаком туберкулезного менингита. Повышение активности ЩФ в ликворе также показательно для инсульта. Увеличение активности КФ в ЦСЖ наблюдается при церебральной атрофии в результате пресенильной деменции или сосудистых заболеваний, при хорее Гентингтона. У больных с пресенильной деменцией повышенная активность КФ отражает степень мозговой атрофии.

Холинэстеразы — истинная (ацетилхолинэстераза) (КФ 3.1.1.7) и псевдохолинэстераза (КФ 3.1.1.8) — нормальные величины: общая холинэстераза — $17,5 \pm 4,1$ МЕ/л, истинная — $1,2 \pm 0,9$ МЕ/л, псевдохолинэстераза — $11,3 \pm 2,9$ МЕ/л. Ацетилхолинэстераза содержится главным образом в нейронах мозга и эритроцитах, псевдохолинэстераза — в глиальных клетках, плазме крови и внутренних органах. Повышение общей активности холинэстеразы наблюдается при менингитах, синдроме Гийена–Барре и гидроцефалии. При этих состояниях повышение активности фермента обусловлено псевдохолинэстеразой, что объясняется повреждением ГЭБ. У больных с опухолями мозга и мозговой деструкцией повышается содержание общей холинэстеразы. При миастении отмечается повышение активности истинной холинэстеразы. У больных с рассеянным склерозом определяется снижение активности данного фермента. Ацетилхолинэстеразная активность незначительно снижается при сенильной деменции типа Альцгеймера и значительно — при тяжелой деменции. Это обуславливается потерей холинэргических нейронов или расстройствами холинэргического метаболизма в мозге.

Белковые фракции

Протеинограмма ликвора является значительно более информативной по сравнению с величиной общего белка, так как в ряде случаев изменения в протеинограмме имеют место при нормальном содержании общего белка. Число выявляемых фракций зависит от используемого метода: при электрофорезе на бумаге и ацетатцеллюлозной пленке получают 4–6 фракций, в геле акрил-амида — 9–14, при изоэлектрофокусировании — свыше 30 фракций.

В норме белковые фракции ликвора имеют следующее соотношение (в %):

- преальбумины — $5,2 \pm 2,7$ (1,8–11)
- альбумин — $62,7 \pm 10,5$ (40,0–70,0)
- α_1 -глобулины — $3,6 \pm 2,5$ (2,5–8,5)
- α_2 -глобулины — $5,0 \pm 2,3$ (5,0–12,0)
- β_1 -глобулины — $8,8 \pm 2,6$ (7,0–13,0)
- β_2 -глобулины — $6,1 \pm 3,2$ (3,0–7,0)
- γ -глобулины — $8,6 \pm 4,6$ (8,0–14,0)

При патологических состояниях в протеинограмме могут отмечаться следующие типы изменений:

- увеличение одной или нескольких фракций в результате усиления поступления белков в ликвор;
- уменьшение или полное отсутствие некоторых фракций в результате недостаточного синтеза;
- появление фракций белков, которые в норме не содержатся. *Преальбумины* — белки преимущественно мозгового происхождения; при большинстве заболеваний отмечается относительное уменьшение их концентрации, пропорциональное увеличению концентрации общего белка.

Альбумин. Плазматического происхождения, служит важным показателем для оценки состояния гематоэнцефалического барьера. Относительное уменьшение этой фракции наблюдается при атеросклерозе и некоторых опухолях (глиома мозжечка, спинальные менингиомы).

α_1 -глобулины имеют главным образом плазматическое происхождение. Основным составляющим α_1 -глобулинов являются α_1 -трипсин, α_1 -липопротеин, орозомукоид. Увеличение их уровня характерно при глиомах мозга, метастазах в мозг из опухолей пищеварительного тракта, инсульте, хорее Гентингтона, синдроме Меньера. Уменьшение количества α_1 -глобулинов наблюдается при гиперкинетическом прогрессирующем панэнцефалите.

α_2 -глобулины также являются белками преимущественно плазматического происхождения. В этой фракции присутствует α_2 -макроглобулин, церуллоплазмин, гаптоглобины. Повышенное содержание этой фракции наблюдается при атеросклерозе, медуллярных менигиомах, боковом амиотрофическом склерозе, злокачественных глиомах и метастазах в мозг. При метастатических интракраниальных опухолях изменения в этой фракции встречаются в 78% случаев. Уменьшение этой фракции отмечается у больных с медуллярной компрессией, рассеянным склерозом, нейросифилисом, инсультом.

β_1 -глобулины являются белками преимущественно плазматического происхождения. Основными составляющими данной фракции являются трансферрин, гемопексин, C_3 и C_4 -компоненты комплемента. Изменения этой фракции встречаются редко. Увеличение β_1 -глобулинов наблюдается при ретро-бульбарном неврите, глиомах мозга.

β_2 -глобулины (Т-глобулины). Белки мозгового происхождения. Повышение их уровня в ликворе происходит при паренхиматозных повреждениях ЦНС (нейросифилис, дегенеративные заболевания), коллагенозах. Значительное увеличение происходит при болезнях Альцгеймера и Пика, относительное уменьшение — при церебральных и спинальных менигиомах, интрамедуллярных опухолях.

γ -глобулины. Как плазматического, так и мозгового происхождения. Увеличение уровня γ -глобулинов олигоклонального типа (фракционирование на 2–3 подфракции) характерно для рассеянного склероза и гиперкинетического прогрессирующего панэнцефалита. Увеличение содержания γ -глобулинов моноклонального типа встречается, главным образом, при миеломе, макроглобулинемии и других болезнях крови. Возрастание количества глобулинов поликлонального типа встречается у больных с церебральной атрофией, рассеянным склерозом, нейросифилисом, опухолями ЦНС, подострым и хроническим менингитами, менингоэнцефалитами.

В настоящее время при исследовании белков используют метод иммуноэлектрофореза, позволяющий количественно определять отдельные белки ликвора, в особенности класса иммуноглобулинов.

Изменения в ликворной протеинограмме не являются строго специфическими для определенных заболеваний и их используют для диагноза, дифференциальной диагностики и прогноза заболевания вместе с другими показателями. При использовании электрофореза с более высокой разрешающей способностью в протеинограммах даже здоровых людей наблюдаются индивидуальные колебания, как в качественном, так и в количественном составе белковых фракций.

СИНДРОМЫ ЛИКВОРА

Белково-клеточная диссоциация. Характеризуется значительным повышением концентрации белка в при нормальном количестве клеток или даже их отсутствии (абсолютная белково-клеточная диссоциация, ее крайнее проявление **синдром Nonne-Froin**) или незначительном увеличении количества клеток (относительная белково-клеточная диссоциация). В большинстве случаев ликвор ксантохромный. Нативная спектрофотометрия показывает наличие билирубиновых пигментов. Коллоидные реакции — левого типа. При электрофорезе ликвора выявляется уменьшение концентрации преальбуминов и τ -глобулинов на фоне увеличения других белковых фракций. Этот синдром встречается чаще всего при процессах, затрагивающих интракраниальное и внутричерепное пространство, и реже при нейросифилисе, менингитах, полирадикулоневрите типа Гийена-Барре (Guillain-Barre), энцефалитах, сосудистых и дегенеративных заболеваниях.

Синдром Nonne-Froin. Характеризуется ксантохромией, высоким содержанием белков и спонтанной коагуляцией ликвора. Коллоидные реакции — правого типа. Электрофоретически наблюдается уменьшение количества преальбуминов вплоть до полного отсутствия и увеличение глобулинов, так называемый сывороточный тип электрофореграммы. При иммуноэлектрофорезе отмечается повышение уровня фибриногена, α_2 -макроглобулина, Синдром Nonne-Froin встречается при полной и неполной блокаде ликвора вследствие опухолей спинного мозга, абсцессов, туберкулов, арахноидитов и костных компрессий.

Клеточно-белковая диссоциация. При этом синдроме выявляется плеоцитоз при нормальном уровне белка или его незначительным увеличением. Клеточно-белковая диссоциация наблюдается при быстропротекающих воспалительных и деструктивных процессах (вирусный менингит, полиомиелит, небактериальный менингит и др.).

Коллоидно-белковая диссоциация. При этом синдроме выявляется нормальное количество белка и тип коллоидной кривой. Электрофоретически обнаруживается изолированное повышение уровня γ -глобулинов, а путем иммунологических методов — IgG и изредка остальных Ig. Коллоидно-белковая диссоциация наблюдается при нейросифилисе, рассеянном склерозе, прогрессирующем гиперкинетическом панэнцефалите и др.

Транссудативный ликворный синдром. Синдром, характеризующийся нарушением проницаемости гемато-энцефалического барьера. Чем сильнее нарушена проницаемость барьера, тем чаще выявляются составные части крови в ликворном пространстве. Полное разрушение барьера отмечается при субарахноидальном кровоизлиянии. Цитограмма характеризуется значительным плеоцитозом с эритроцитами, эритрофагами и сидерофагами, или моноцитами, как выражение неспецифического лептоменингеального раздражения. Увеличение уровня белков в ликворе сопровождается повышением содержания альбумина и остальных белков с электрофоретической кривой сывороточного типа. Часто определяются «чужие» для ликвора белки. Увеличение количества иммуноглобулинов находится в пределах повышения уровня общего белка. Этот синдром наблюдается в начальной фазе острого воспалительного заболевания ЦНС, опухолей, сосудистых заболеваний ЦНС и др.

Иммунореактивный ликворный синдром. Цитограмма характеризуется увеличенным содержанием лимфоцитов и плазматических клеток при нормальном или слегка повышенном цитозе. Уровень общего белка повышен. Электрофоретически обнаруживается повышение содержания глобулинов, главным образом γ -глобулинов. Очень важно увеличение количества иммуноглобулинов. В зависимости от Ig и вида цитограммы этот синдром разделяется на:

- а) острый с лимфоплеоцитозом и начальным увеличением Ig;
- б) подострый с лимфоплазматической клеточной картиной и последующим повышением количества IgM и IgG;
- в) хронический с лимфоплеоцитозом и увеличением содержания IgG при исчезновении IgM и нормальным количеством IgA;
- г) персистирующий с нормальным уровнем общего белка, повышением — IgG и увеличением — плазматических клеток.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИКВОРА ПРИ ПАТОЛОГИИ ЦНС

Исследование ликвора необходимо для диагноза ряда заболеваний нервной системы. Кроме того, оно имеет значение для терапии и прогноза этих заболеваний. Результаты исследования ликвора необходимо оценивать вместе с данными других исследований и, прежде всего — с клинической картиной, **так как во многих случаях изменения в ликворе неспецифичны.** Одноразовое исследование имеет меньшее значение, чем динамическое наблюдение.

Менингиты

При различных менингитах большая часть наблюдаемых изменений в ликворе являются общими и заключаются в так называемом менингеальном синдроме: **повышенное давление ликвора, плеоцитоз, положительные белковые реакции, гиперпротеинрагия, гипогликоархия, гипохлорархия, увеличение иммуноглобулинов.**

Гнойные менингиты

Ликворное давление повышено. Ликвор — белесый, мутный или гнойный вследствие большого количества клеток, иногда бывает зеленоватого цвета. Через 1–2 ч после пункции при стоянии образуется грубая фибринозная сетка вследствие проникновения фибриногена из плазмы крови.

Бактериальные менингиты в экссудативной фазе не различаются по числу и виду клеток. **Плеоцитоз** нарастает очень быстро и часто находится в пределах $660–1600 \times 10^6/\text{л}$ клеток. В отдельных случаях достигает $3000–4000 \times 10^6/\text{л}$ клеток.

В острой экссудативной фазе (первые дни) **плеоцитоз почти всегда нейтрофильный** — преобладают сегментоядерные гранулоциты, затем их заменяют гиперсегментированные гранулоциты. Типичная лейкограмма: 90–95% клеток — нейтрофильные, сегментоядерные гранулоциты и 1–3% — палочкоядерные гранулоциты. При старении в нейтрофильных гранулоцитах накапливаются жиры в форме вакуолей.

В следующей пролиферативной фазе общее число клеток быстро уменьшается. Дегенеративные изменения нейтрофильных гранулоцитов выражаются в гиперсегментации, пикнозе, вакуолизации и др. Число моноцитов увеличивается, они становятся активнее и трансформируются в макрофаги, которые атакуют бактерии.

В репаративной фазе гранулоциты исчезают, в цитограмме: лимфоциты, моноциты, плазматические клетки, макрофаги. При нормализации числа клеток в дифференциальном подсчете преобладают мелкие лимфоциты.

Резко повышается **содержание белка** — чаще до 2,5–3,0 г/л и иногда — 5–30 г/л (Е.М. Цветанова). Нарастание количества белка до предельных цифр наблюдается в те же сроки, что и нарастание плеоцитоза. По мере уменьшения плеоцитоза и нормализации лейкограммы происходит снижение общего белка. Сочетание высокого уровня белка с низким плеоцитозом, свидетельство неблагоприятного прогноза. Глобулиновые реакции — положительные.

Содержание глюкозы в ликворе снижается с первых дней заболевания и достигает очень низких цифр (около 0,83–0,84 ммоль/л, а в отдельных случаях и более низкое). Это связано с числом клеток.

При переходе процесса от экссудативного к пролиферативному уровень глюкозы повышается. Особенно показательны вычисления отношения ликвор/кровь для глюкозы. Уже уменьшение его ниже 0,55 достаточно информативно, когда это отношение в пределах 0,4–0,2, специфичность показателя для диагностики менингита около 80%, а чувствительность 75%.

Параллельно с глюкозой желательны исследовать лактат и пируват, особенно у детей. В отличие от небактериальных менингитов, для гнойного менингита характерно значительное повышение уровня лактата. Обычно, чем ниже уровень глюкозы, тем выше концентрация лактата.

При гнойном менингите регулярно отмечается умеренное уменьшение **количества хлора**, (менее выраженное, чем при туберкулезном менингите). Содержание других электролитов у больных гнойным менингитом изменчиво. Концентрация кальция незначительно уменьшена, неорганического фосфора и магния — повышена, а натрия остается в нормальных границах. Параметры кислотно-щелочного состояния ликвора изменены — рН смещен в сторону более низких значений, щелочной резерв уменьшен.

Определенное значение в диагностике может иметь повышение в ликворе фосфолипидов и общего холестерина.

Возбудитель гнойного менингита обнаруживается при бактериоскопическом и бактериологическом исследовании. Возбудителем гнойного эпидемического менингита является менингококк, но менингит может быть вызван стрептококком, стафилококком (в т.ч. стафилококком пневмония), другими гноеродными кокками и редко — дрожжевыми грибами.

Для диагностики гнойного менингита большое значение имеет исследование ликворного мазка, окрашенного по Граму. Мазки в первые 24 ч в 80% случаев дают положительные результаты, но необходимо иметь хотя бы 10^5 бактерий, для того чтобы выявить 1–2 клетки в поле зрения.

Бактериальные антигены определяются также путем реакции **латекс-агглютинации** для обнаружения полисахаридных комплексов в микробной клетке и используется для диагностики нейссерия менингитидис А, В, С, гемофилус инфлюэнца, стрептококкус пневмония и радиоиммунологическими методами. Предложен метод диагностики

менингококкового менингита на основе **полимеразной цепной реакции**, позволяющий проводить раннюю диагностику, и особенно полезный при отрицательных результатах посевов.

Туберкулезный менингит

Давление ликвора стойко повышено, даже при благоприятно протекающем заболевании и улучшении клеточного состава. Ликвор бесцветный, прозрачный, иногда слегка опалесцирующий, редко ксантохромный. У большей части больных в нем обнаруживается тонкая фибринозная сетка.

Плеоцитоз подвержен довольно значительным колебаниям. В первые дни заболевания он составляет $100-300 \times 10^6$ /л клеток, быстро нарастает и достигает максимальных цифр на 5–7 день болезни — до 800×10^6 /л клеток, но редко превышает 1000×10^6 /л. Характер цитоза в начале заболевания лимфоцитарно-нейтрофильный, позже лимфоцитарный. При обострении процесса нейтрофилия нарастает, а при хроническом процессе усиливается лимфоцитоз.

Содержание белка всегда повышено и находится в зависимости от фазы процесса (0,5–5,0 г/л). Повышение его концентрации начинается раньше, чем повышение лейкоцитов (и других патологических изменений) и исчезает белок (при выздоровлении) позже. **Таким образом, у большей части больных наблюдается белково-клеточная диссоциация.** Глобулиновые реакции положительные.

Снижение **содержания глюкозы** в ликворе постоянно, оно начинается с первых дней и держится на протяжении всего заболевания. Однако гипогликорахия при туберкулезном менингите не достигает тех низких значений, которые наблюдаются при гнойных менингитах. Количество лактата увеличивается.

Таким же постоянным симптомом является уменьшение **хлоридов**, которое наступает рано, держится стойко. Наблюдается параллелизм между гипохлорархией и гиперпротеинархией. Содержание остальных электролитов в пределах нормы. Основные параметры кислотно-щелочного состояния слегка изменены (метаболический ацидоз).

Решающим в диагностике туберкулезного менингита является обнаружение в фибринозной пленке микобактерий туберкулеза при окраске по Циль-Нильсен и люминесцентная микроскопия. Анализ ликвора с помощью полимеразной цепной реакции для диагностики туберкулезного менингита значительно эффективнее.

Серозный менингит

Характерно незначительное повышение давления. Жидкость бесцветная.

Число клеток при отдельных видах серозных менингитов разное. При менингите, вызванном вирусом Коксаки, плеоцитоз достаточно высокий $300-700 \times 10^6/\text{л}$, при Herpes zoster — слабо выражен или отсутствует, тогда как при большинстве случаев — незначительный ($30-200 \times 10^6/\text{л}$). Корреляция между плеоцитозом и тяжестью заболевания отсутствует.

Цитограмма характеризуется быстропроходящей, чаще неувимой нейтрофильной фазой, после нее (на 2–3-й день) появляется лимфоцитоз. Последний характерен и в стадии выздоровления.

Количество **общего белка** незначительно или умеренно повышено ($0,5-0,8 \text{ г/л}$). Выраженное повышение белка наблюдается редко. **Иногда наблюдается клеточно-белковая диссоциация.** Коэффициент альбумин/глобулин уменьшается. Фибринозная пленка выпадает редко. При повторном серозном вирусном менингите наряду с наличием лимфоцитов в ликворе обнаруживается значительное количество плазматических клеток. Микрофлора, как правило, не выявляется.

Уровень глюкозы часто нормальный, незначительное уменьшение глюкозы только у небольшой части больных, в то время как концентрация лактата всегда нормальная. Это отличает серозные и гнойные менингиты.

Энцефалиты и энцефаломиелиты

Изменения ликвора при энцефалитах зависят от характера воспалительного процесса, его локализации, от наличия сочетания поражения вещества и оболочек головного и спинного мозга, от стадии болезни.

Эпидемический энцефалит

Данные относительно состава при этом заболевании достаточно разноречивы, что связано, по-видимому, со значительным полиморфизмом клинического течения энцефалита.

Ликвор часто прозрачный, бесцветный, реже наблюдается ксантохромия и помутнение. В начале заболевания чаще всего отмечается умеренный **плеоцитоз** с преобладанием лимфоцитов — до $40 \times 10^6/\text{л}$, реже до $100 \times 10^6/\text{л}$. (При менингеальной форме до $100-200 \times 10^6/\text{л}$).

Повышение **содержания белка** наблюдается достаточно часто, но реже, чем плеоцитоз. Глобулиновые реакции нерезко положительны в 2/3 случаев.

Содержание глюкозы увеличивается в 9% случаев при хроническом течении заболевания и в 60% случаев при остром. **Количество хлоридов**, напротив, увеличивается при хроническом течении заболевания и не изменяется при остром.

Изменения нередко наблюдаются сравнительно долго — от 2–3 недель, до нескольких месяцев.

Летаргический энцефалит

Давление ликвора слегка повышено. Он бесцветный и прозрачный. Число клеток нормальное или несколько увеличенное ($20-100 \times 10^6/\text{л}$). Встречаются преимущественно лимфоциты. Наблюдается клеточно-белковая диссоциация.

Долгие годы считалось патогномичным признаком увеличение количества глюкозы в ликворе до 6,2–5,3 ммоль/л. Сейчас это утверждение многими авторами оспаривается.

Полиомиелит

Давление ликвора повышено (1,96–2,94 кПа). В ликворе степень плеоцитоза зависит от стадии заболевания. В препаралитической фазе плеоцитоз умеренный ($50-300 \times 10^6/\text{л}$, редко выше $500 \times 10^6/\text{л}$). В первые 1–2 недели устанавливается легкая нейтрофилия, а затем — лимфоцитоз. Иногда наблюдается короткая (несколько часов) сильная нейтрофильная фаза, после которой следует мононуклеарная. Встречаются также плазматические клетки, моноциты. В первые дни устанавливается клеточно-белковая диссоциация.

Количество белка повышено (0,50–3,0 г/л). Белковые реакции положительные. С начала 2-й недели появляется белково-клеточная диссоциация, которая удерживается долгое время. Количество глюкозы нормальное или слегка повышенное. Уровень большей части электролитов в пределах нормы, в то время как хлора — уменьшен.

Абсцесс мозга

Наиболее частой причиной абсцесса головного мозга является гнойный средний отит, реже — инфекция распространяется метастатическим путем. Изменения в ликворе зависят от расположения абсцесса, величины, инкапсуляции и характера его связи с мягкой оболочкой мозга, а также от формы (острый или хронический).

В большинстве случаев давление ликвора повышено, в некоторых случаях — нормальное, очень редко — пониженное. Небольшие, хорошо инкапсулированные абсцессы могут протекать при почти нормальном ликворном синдроме, в то время как острые, обширные или распространяющиеся на оболочки имеют картину, очень близкую к картине бактериальных менингитов.

Остальные абсцессы протекают при умеренно увеличенном ликворном давлении. Плеоцитоз наблюдается в 70% случаев. Незначительный плеоцитоз или нормальный цитоз имеет место в тех случаях, когда абсцесс отграничен от окружающей мозговой ткани плотной капсулой. Преобладают в этом случае лимфоциты, на втором месте — нейтрофильные гранулоциты. При отсутствии капсулы наблюдается, как правило, легкий или умеренный плеоцитоз ($100-500 \times 10^6/\text{л}$) нейтрофильного характера. В период разрешения процесса помимо указанных клеток появляются моноциты и макрофаги.

Содержание белка при абсцессе мозга увеличивается в 92% случаев, чаще в виде умеренной и выраженной протеинарии (0,5–5,0 г/л), нередко наблюдается несоответствие содержания белка и плеоцитоза. Увеличение уровня белков связано с дисфункцией барьера и повышенным количеством иммуноглобулинов плазменного происхождения. Количество глюкозы нормальное или незначительно или умеренно снижено.

При прорыве абсцесса мозга в ликворные пространства беловатого, зеленоватого или зеленовато-желтого цвета. Резко выражен плеоцитоз, в мазках преобладают нейтрофильные гранулоциты.

Одним из наиболее характерных признаков абсцесса головного мозга является длительное или периодически появляющееся повышенное содержание в нейтрофильных гранулоцитов.

Нарушения мозгового кровообращения

Острые нарушения мозгового кровообращения — инсульты делят на две группы: геморрагические (кровоизлияния в мозг и под оболочки мозга) и ишемические (тромботические и нетромботические инфаркты мозга).

Геморрагический инсульт (кровоизлияния в мозг)

Изменения в ликворе при кровоизлиянии в мозг существенно зависят от его локализации, т.е. проникновения в вентрикулярную систему.

Если кровоизлияние небольшое и локализовано таким образом, что не нарушает ликворный пассаж, изменения в ликворе обычно выражены слабо.

Если кровоизлияние локализовано строго в пределах вещества мозга, возникает нарушение циркуляции ликвора. В таких случаях давление повышается. Ликвор обычно бесцветный, но может быть и ксантохромный. Визуально ксантохромию можно наблюдать почти у 1/3 больных.

При интрацеребральной гематоме плеоцитоз легких и появляется только у половины больных. Он становится умеренным или значительным при кровоизлиянии в ликворное пространство (от 100–300 до 500–1000 × 10⁶/л). Лейкоцитархия и эритроцитархия имеют характерную динамику. У больных с гематомой в первые 24 часа эритроцитархия умеренная (1,8 ± 2,8 × 10⁶/л), которая достигала большой выраженности между 2-м и 7-м днем после начала заболевания и затем быстро уменьшалась до почти полного исчезновения через 3–4 нед. Плеоцитоз слабый, со сходной динамикой. Цитограмма редко бывает нормальной даже при нормоцитозе. Наблюдается хорошо выраженная нейтрофильная фаза. Макрофагоцитоз слабый и редко превышает. В зависимости от типов микрофагов (эритрофаги или гемосидерофаги) можно судить о давности процесса. Гиперпротеинрагия при гематоме легкая или умеренная (0,74 г/л ± 0,65 г/л). У отдельных больных с интрацеребральной гематомой наблюдается клеточно-белковая диссоциация.

При мозговом кровоизлиянии с прорывом в ликворную систему отмечают эритроцитархию, а её интенсивность соответствует количеству прорвавшейся крови. В таком случае отмечают выраженное повышение ликворного давления. Цвет ликвора бледно-розовый, слабо или резко кровянистый. Визуально ксантохромию можно определить у 91% больных.

У больных с кровоизлиянием в мозг с прорывом в ликворное пространство изменения выражены значительно сильнее. Эритроцитархия является важным патологическим признаком и достигает 1,0 • 10⁶/л и больше. Она сильнее выражена в первые часы заболевания и значительно уменьшается к концу 1-й недели. При поступлении крови в ликворное пространство развивается выраженный плеоцитоз (средние значения 240 ± 350 × 10⁶/л). Затем он уменьшается и к концу 3-й недели исчезает. Характерна дифференцированная формула. Нейтрофильная фаза выражена в первые 24 ч. Наблюдается макрофагоцитоз. Он начинается в первые дни заболевания и постепенно увеличивается, достигая максимума через 2–3 нед, а затем быстро исчезает. Вначале развивается

эритрофагоцитоз, затем гемо- и сидерофагоцитоз, а затем — липофагоцитоз. Параллельно можно обнаружить эозинофильные гранулоциты, ретикулярные клетки, лимфоциты и моноциты.

Белковые пробы при прорыве кровоизлияния положительны. Гиперпротеинракия при прорыве кровоизлияния, выраженная — 1–10,0 г/л, при кровоизлияниях в мозг с прорывом в вентрикулярное пространство концентрация общего белка соответствует 28,75 г/л.

Параметры кислотно-щелочного состояния при кровоизлиянии в мозг изменены. рН ликвора в норме или слабо кислый, особенно у больных с тяжелой формой. Концентрация электролитов изменена незначительно. Осмотическое давление ликвора повышено.

Содержание глюкозы нормальное или на нижней границе нормы. Концентрация лактата увеличена резко, а пирувата — незначительно.

При субарахноидальном кровоизлиянии изменения в ликворе зависят от количества излившейся крови и момента исследования. Количество крови, которое может поступить в ликворное пространство, от 0,01 до 90,0 мл. Кровянистый ликвор бывает у 75–91 % больных. Ликворное давление повышено. В зависимости от количества крови цвет ликвора может быть едва уловимо кровянистый, разных оттенков розового цвета, кровянистый или цвета мясных помоев, кровавый и вида крови. Если число эритроцитов меньше $150-400 \times 10^6/\text{л}$ — ликвор бесцветный. В первые 1–24 часа он кровавый, мутный, а после центрифугирования становится прозрачным. При отстое ликвора и особенно при числе эритроцитов свыше $2-3 \times 10^9/\text{л}$ у 1/3 больных образуется фибринозная сетка. Эритроциты, попавшие в ликвор, в зависимости от количества исчезают из него в течение 6–30 дней. У пожилых лиц и больных диабетом это происходит медленно. Люмбальный ликвор очищается от эритроцитов легче, чем вентрикулярный.

Ксантохромия является важным симптомом субарахноидального кровоизлияния. Макроскопически ее можно установить у 77% больных через 6–12–48 часов.

Плеоцитоз умеренный, редко сильно выражен ($200-3000 \times 10^6/\text{л}$). В люмбальном ликворе плеоцитоз значительно выражен на 2–3-й день. К плеоцитозу присоединяется нейтрофилия (у 90% больных). Нейтрофилия продолжается 2–3 нед. Уже в первые часы заболевания появляется лептоменингеальная пролиферация в результате раздражения кровью. Моноциты, ретикулярные клетки и другие виды клеток превращаются в макрофаги. В первые 1–2 дня количество макрофагов небольшое, а затем их содержание нарастает. В первые дни видны эритрофаги, а затем — гемосидорофаги. Макрофаги задерживаются до

полного «очищения» ликвора от крови и продуктов ее распада. Обнаружение макрофагов (эритро- или гемосидерофагов) при нормальном ликворном цитозе говорит о кровоизлиянии. Выявляются полиморфные, лимфоцитарные и моноцитарные клетки. Эозинофильные и плазматические клетки встречаются редко.

Белковые реакции положительные. Гиперпротеинрагия выраженная (1,0–3,0 г/л), редко бывает резко выраженной. Количество белков часто соответствует количеству крови, излившейся в ликвор. Клеточно-белковая диссоциация встречается на 2–8-й день у 30% больных.

Уровень глюкозы слегка понижен, хотя в первые дни он в пределах нормы или на верхней границе ее. В последующие дни количество глюкозы продолжает уменьшаться.

Концентрация кальция и хлора слегка уменьшена, а натрия, калия и магния — незначительно повышена. рН ликвора имеет тенденцию к уменьшению. Чем большая степень изменения в кислотно-щелочном состоянии, тем большим является риск смертности при субарахноидальном кровоизлиянии.

Ишемический инсульт (мозговой инфаркт)

Инфаркты различают по степени геморрагического компонента. Выделяют белые или серые инфаркты (85–90% от общего числа), красные инфаркты мозга и смешанные инфаркты. Изменения в зависимости от величины и вида ишемического инсульта (инфаркта), его расположения, степени нарушения мозгового кровообращения, участия оболочек мозга в патологическом процессе. Вариации очень большие — от почти нормального ликвора до значительно измененного. Давление повышено в небольшой части случаев. Другие изменения ликвора представлены в таблице 16.

Закрытая черепно-мозговая травма

Под закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ) понимают все случаи травмы с сохранением целостности мягких покровов головы или наличием ран мягких тканей без повреждения апоневроза при условии, что ведущей симптоматикой, обуславливающей тяжесть состояния пострадавших, является закрытая травма мозга. Переломы костей свода черепа, не сопровождающиеся ранением прилежащих мягких тканей и апоневроза, относятся к закрытым повреждениям черепа. В отличие от ЗЧМТ к открытым черепно-мозговым травмам относятся поврежде-

**Некоторые показатели ликвора при разных типах
ишемического инсульта**

Показатели	Белый мозговой инфаркт	Красный мозговой инфаркт
Физико-химические свойства ликвора	Ликвор, как правило, бесцветный, прозрачный, без фибринозной сетки (как исключение, при обширных поражениях может быть мутным и ксантохромным). Визуально ксантохромия у 5% больных. При ксантохромии преобладают билирубиновые компоненты	У 1/3–1/4 больных — крованистый ликвор и ксантохромия. Визуально ксантохромия у 25% больных. При ксантохромии преобладают оксигемоглобин и метгемоглобин, после первой недели — и билирубин
Лейкоциты	Нормоцитоз у 80% больных, у остальных легкий плеоцитоз ($20\text{--}30 \times 10^6/\text{л}$) с максимумом между 2–7 сутками	Легкий и умеренный плеоцитоз у половины больных с максимумом в первые 24 часа
Преобладающий тип лейкоцитов	Лимфоцитарная реакция, слабая нейтрофилия. Макрофагоцитоз слабый вызван лимфофагами	Лимфоцитарная реакция, умеренная нейтрофилия. Макроцитоз значителен, вначале эритрофагоцитоз, позднее гемосидерофагоцитоз
Глюкоза	До лечения в норме, чаще ниже нормы	До лечения в норме, чаще ниже нормы
Синдромы ликвора	Белково-клеточная диссоциация у 30% больных	
Эритроциты	У большинства больных отсутствует, микроскопически эритроцитархию отмечают у 1/3 пациентов	Эритроцитархия важный признак. Варьирует в широких пределах от 1,0 до $14,0 \times 10^6/\text{л}$. Пиковые значения между 2 и 7 сутками.
Белок и белковые реакции	Гиперпротеинархия меньше, чем у половины больных. Обычно от 0,5–1,0 г/л, реже от 1,0–2,0 г/л.	Гиперпротенархия выражена значительно. Наибольшие значения со 2-го по 7-й день.

ния, при которых имеются раны мягких покровов головы с повреждением апоневроза, либо перелом основания черепа, сопровождающийся кровотечением или ликвореей из уха или носа.

В остром периоде закрытой травмы головного мозга в легких случаях давление ликвора нормально или слегка повышено, при тяжелом повреждении мозга степень гипертензии достаточно велика.

У больных с сотрясением головного мозга ликвор обычно бесцветный, прозрачный, эритроцитов не содержит. В остром периоде ушиба и сдавления головного мозга при тяжелой травме, переломах костей черепа кровь в ликворе наблюдается постоянно. **Количество эритроцитов** колеблется от $100 \times 10^6/\text{л}$ до $35000 \times 10^6/\text{л}$, достигая при массивном субарахноидальном кровоизлиянии $1-3 \times 10^{12}/\text{л}$. В зависимости от этого цвет жидкости может быть от сероватого до кровавого. Визуально примесь крови удается установить, если количество эритроцитов в ликворе составляет около $1000 \times 10^6/\text{л}$.

В первые часы после травмы надсадочная жидкость после центрифугирования ликвора чаще бесцветна, на 2–3 сутки появляется постепенно нарастающая ксантохромия, которая исчезает на 14–15 сутки. Эритроциты обнаруживаются в СМЖ в течение 5–10 суток после травмы, а при ушибах мозга и более длительно, хотя при отсутствии продолжающегося кровотечения основная их масса удаляется уже на 3–4 сутки.

Еще более продолжительное время в ликворе определяется билирубин — имеющий немаловажное значение для диагностики субарахноидального кровоизлияния и дифференциации последнего от сопутствующей искусственной примеси крови.

Интенсивность ксантохромии при субарахноидальном кровоизлиянии на 2–4-е сутки нарастает, что связывают с распадом части эритроцитов, поступивших в ликвор.

Обычно ксантохромия исчезает через 1–2 недели, а иногда и к концу 3–4-й недели после ЧМТ, особенно при массивном субарахноидальном кровоизлиянии.

При неизменном макро- и микроскопическом составе ликвора следует также проводить биохимическое исследование его на билирубин — так называемый «ликворный билирубиновый тест». Это связано с тем, что билирубин — продукт распада гемоглобина — в ликворе сохраняется более длительное время, чем эритроциты, иногда до 2–10 мес. после травмы. Особенно важно это исследование в случаях позднего обращения больных в лечебные учреждения или при повторной ЧМТ.

Характер **плеоцитоза** в остром периоде травмы зависит от присутствия в СМЖ крови. Часто встречаются макрофаги с гемосидерином. В случае попадания крови в ликвор из-за раздражения оболочек развивается реактивный плеоцитоз. Это приводит к задержке нормализации клеточного состава жидкости до 3–4 недель и более. При отсутствии крови в ликворе или незначительном количестве эритроцитов иногда обнаруживается небольшой лимфоцитарный плеоцитоз, исчезающий спустя 1–2 недели.

При развитии гнойно-воспалительных осложнений травмы (менингит, менингоэнцефалит) наблюдаются изменения в ликворе соответствующие возникшей патологии. Так острый период ЗЧМТ сопровождается увеличением концентрации **общего белка** в ликворе, которое имеет положительную корреляционную связь с тяжестью повреждения (см. табл. 17).

Таблица 17

Связь между уровнем белка в ликворе, тяжестью ЗЧМТ и другой возможной патологией ЦНС (по А.И. Карпищенко, 1997, с дополнениями)

Содержание белка в ликворе (г/л)	Степень тяжести ЗЧМТ	Другая возможная патология ЦНС
Норма (0,15–0,45)	Легкая степень	Отсутствие патологии ЦНС.
Умеренное повышение (0,5–1,0)	Легкая и средняя степень	Арахноидит, серозный менингит, ишемический инсульт
Выраженное повышение (1,0–5,0)	Средняя и тяжелая степень	Геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, гнойный менингит
Резкое повышение (5,0–10,0)	Гнойно-воспалительные осложнения: менингит, менингоэнцефалит, абсцесс	Гнойный менингит, другие гнойно-воспалительные заболевания

В это же время в СМЖ возрастает содержание глюкозы. Повышение концентрации глюкозы при ЗЧМТ носит умеренный характер (3,9–4,5 ммоль/л). *Снижение концентрации глюкозы в ликворе ниже нормальных величин в остром периоде ЗЧМТ может свидетельствовать о развитии осложнений травмы (гнойного менингита).*

Увеличение концентрации **лактата** в ликворе при ЗЧМТ свидетельствует о нарушении процессов тканевого дыхания и развитии метаболического ацидоза. **Концентрация лактата имеет положительную корреляционную связь с тяжестью травмы и является важным прогностическим показателем.** Накопление во внеклеточном пространстве головного мозга недоокисленных метаболитов глюкозы приводит к нарушению кислотно-основного равновесия с развитием метаболического ацидоза.

Нарушения водно-электролитного обмена при ЗЧМТ легкой степени носят преходящий характер. При травмах средней тяжести и особенно тяжелых ЗЧМТ отмечается повышение концентрации натрия в ликворе. Наблюдаются изменения осмолярности с развитием, как правило, гиперосмолярного синдрома. **Появление стойкой гиперосмии является неблагоприятным прогностическим признаком.**

Сифилис нервной системы

Ранний сифилитический менингит (наблюдается при каждом сифилисе I и II стадии, в первый год после заражения). При асимптоматических формах ликвор бесцветен и прозрачен. Плеоцитоз небольшой, лимфоцитарный. Содержание белка нормальное или немного повышено. При симптоматических формах заболевания плеоцитоз достигает $20\text{--}50 \times 10^6/\text{л}$, редко $100 \times 10^6/\text{л}$. Содержание белка умеренно повышено (до 0,45 г/л). Глобулиновые реакции отрицательны или слабо выражены. Реакция Вассермана в раннем периоде большей частью отрицательная, позже слабо положительная. Иногда обнаруживается бледная спирохета. При диффузных формах раннего сифилитического менингита наблюдается выраженный плеоцитоз лимфоцитарного характера. Содержание белка умеренно повышено, что представляет клеточно-белковую диссоциацию.

Гуммозные формы нейросифилиса (сифилис III стадии). В острых и подострых случаях церебральных форм наблюдается слабо выраженный плеоцитоз — $10\text{--}60 \times 10^6/\text{л}$ с превалированием малых лимфоцитов, при спинальных и смешанных формах плеоцитоз достигает $100\text{--}500 \times 10^6/\text{л}$. В ликворограмме наряду с малыми лимфоцитами отмечают наличие больших лимфоцитов, плазматических клеток, моноцитов и нейтрофилов. Содержание белка от 0,6 г/л (при церебральных формах) до 0,3 г/л (при спинальных формах). Белковый коэффициент нормальный. Глобулиновые реакции положительны. Реакция Вассермана также положительная как в ликворе, так и в сыворотке крови.

При солитарной гумме головного мозга изменения ликвора аналогичны изменениям при опухоли мозга. В гуммах спинного мозга наблюдается плеоцитоз и положительная реакция Вассермана в ликворе.

Поздние формы нейросифилиса

Прогрессивный паралич. Жидкость бесцветна, прозрачна. Цитоз $20\text{--}60\text{--}100 \times 10^6/\text{л}$, в начальных стадиях болезни он выше, чем в поздних. Состав клеток очень разнообразен, встречаются лимфоциты (75–90%), плазматические клетки (2–10%), моноциты (1–2%), гистиоциты (5–10%), нейтрофилы (0,5–2%). Нередко отмечают дегенеративно измененные клетки. Содержание белка умеренно повышено, обычно до 1 г/л (при колебаниях от 0,43 до 2,3 г/л). Глобулиновые реакции всегда положительны. Белковый коэффициент всегда повышен, в большинстве случаев он больше 1. Реакция Вассермана и осадочные реакции в крови и ликворе положительны почти в 100% случаев.

Сухотка спинного мозга (табес). При медленно прогрессирующих формах ликвор нормального состава или изменен незначительно — жидкость прозрачна, бесцветна. При быстро прогрессирующих формах имеется плеоцитоз $15-60 \times 10^6/\text{л}$, реже до $100 \times 10^6/\text{л}$. Характер цитоза — лимфоцитарный, иногда с наличием небольшого количества плазматических клеток, единичные полинуклеары. Содержание белка в норме или немного повышено (до 0,6 г/л). Реакция Вассермана в ликворе положительная в 70%, в сыворотке крови в 30–50% случаев.

Сосудистые формы нейросифилиса. При ранних эндартериитах изменения жидкости наблюдаются довольно часто. Чаще всего имеется слабо выраженный лимфоцитарный плеоцитоз — от $6-20 \times 10^6/\text{л}$. Реже повышение содержания белка до 0,6–1,0 г/л. Глобулиновые реакции положительны. Белковый коэффициент нормален. Реакция Вассермана в ликворе положительна в 50% случаев. В сыворотке крови реакция Вассермана большей частью положительная у нелеченных больных. При хронических формах в позднем периоде жидкость нормальна или же наблюдается небольшое увеличение содержания белка и слабо выраженные глобулиновые реакции.

Врожденные формы нейросифилиса и ювенильные формы. При врожденном сифилисе без поражений нервной системы жидкость нормальна. При поражениях нервной системы она дает различные изменения. При ювенильных формах прогрессивного паралича изменения почти тождественны с изменениями у взрослых — при данном заболевании. То же относится и к ювенильной сухотке спинного мозга.

Методы обнаружения *T.pallidum* традиционно подразделяют на прямые и непрямые:

Прямые: 1) заражение животных, микроскопия в темном поле (прямая визуализация БТ в темном поле) и 2) молекулярно-биологические методы детекции ДНК *T.pallidum*. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и гибридизация нуклеиновых кислот (ГНК) позволяют обнаружить единственную молекулу ДНК возбудителя среди миллионов других молекул.

Непрямые: серологические тесты для выявления антител (АТ). В свою очередь, серологические методы представлены двумя классами:

1) Нетрепонемные тесты, определяющие АТ к липоидным антигенам (АГ) тканей хозяина или возбудителя (RW, VDRL-Veneral Disease Research Laboratory, RPR-Rapid Plasma reagin); реактивность в этих тестах обычно указывает на повреждение тканей и не всегда специфична в отношении сифилиса. Простота выполнения и низкая стоимость позволяет использовать их как отборочные реакции при установлении предварительного диагноза сифилиса.

2) **Трепонемные тесты**, в которых используются специфические АГ трепонем, обязательные для подтверждения диагноза (РПГА, РИТ, РИФ и ИФА). Они являются более сложными и дорогостоящими, чем тесты 1-й группы, но и более специфичными и чувствительными.

ЗАО «ЭКОлаб» выпускает набор для диагностики нейросифилиса — VDRL-тест: набор реагентов для экспрессного выявления титра реагенов к *Treponema pallidum* в сыворотке (плазме) крови, спинномозговой жидкости человека методом флоккуляции на стекле.

Оценивая результаты лабораторного исследования спинномозговой жидкости при различной патологии можно заключить, что для ряда неврологических заболеваний характерны схожие изменения показателей (цвет, мутность, содержание белка, цитоз и т.п.). Так, например, у больных серозным и туберкулезным менингитом, опухолью мозга, результаты физических и химических исследований и микроскопии осадка ликвора могут мало отличаться друг от друга, но существенно отличаются от таковых при гнойных поражениях и травмах мозга.

Таблица 18

Основные синдромы патологического ликвора

Показатели	Синдром серозного ликвора	Синдром геморрагического ликвора	Синдром гнойного ликвора
Физические св-ва ликвора	Прозрачный, бесцветный, м.б. сероватый	В первые 24 ч. прозрачный, затем ксантохромный	Мутный
Глюкоза	Норма	Норма	Снижена
Белок	От незначительного повышения, до 1 г/л	1–5–21 г/л	1–3 г/л
Цитоз	Лейкоциты до $1000 \times 10^6/\text{л}$	Эритроциты от $1 \times 10^{12}/\text{л}$ до $3 \times 10^{12}/\text{л}$	Нейтрофильные гранулоциты от $1000 \times 10^6/\text{л}$ до $5000 \times 10^6/\text{л}$
Возможные заболевания	Серозный менингит. Туберкулезный менингит. Опухоли мозга и т.д.	Закрытая ЧМТ различной тяжести Геморрагический инсульт и т.д.	Гнойный менингит. Менингококковый вторичный менингит

Представляется целесообразным выделить основные лабораторные синдромы патологического ликвора: синдром серозного ликвора, синдром гнойного ликвора и синдром геморрагического ликвора (см. таблицу 18).

Мы считаем, что выделение этих синдромов и внесение их в бланк лабораторного анализа, может оказаться полезным в практической работе клинико-диагностических лабораторий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгов В.В. и соавт. Диагностические полоски ФАН. — ЧР, Брно: Лахема АО. — 90 с.
2. Долгов В.В. и соавт. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. — М.: Лабинформ, «Центр», 1995. — 215 с.
3. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. Меншикова В.В. — М.: Медицина, 1987. — 364 с.
4. Макаров А.Ю. Клиническая ликворология. — Л.: Медицина, 1984. — 216 с.
5. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / Под ред. Карпищенко А.И. — Санкт-Петербург: Интермедика, 1997. — 296 с.
6. Медицинские лабораторные технологии. / Справочник под редакцией А.И. Карпищенко. — Том 1. — С-Пб.: Интермедика, 1998, — 408 с.
7. Миронова И.И. Клиническое значение исследования спинномозговой жидкости. — М.: ЦОЛИУВ, 1987. — 28 с.
8. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования (моча, кал, ликвор, эякулят). — М.-Тверь: ООО Издательство «Триада», 2005. — 206 с.
9. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. Базарновой М.А., Морозовой В.Т. — Киев: Выща школа, 1988. — 318 с.
10. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003 — 313 с.
11. Сифилис: лабораторная диагностика. Информационные материалы. — Нижний Новгород, 2003.
12. Фридман А.П. Основы ликворологии. — Л.: Медицина, 1971. — 465 с.
13. Цветанова Е.М. Ликворология. — Киев: Здоровье, 1986. — 372 с.
14. Шамбуров Д.А. Спинномозговая жидкость. — М.: Медгиз, 1954. — 280 с.
15. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Тица Н.У. — М.: Лабинформ, 1997. — 942 с.

Приложение 1

Бланк анализа спинномозговой жидкости, предлагаемый кафедрой клинической лабораторной диагностики СГМА.

Лаборатория _____

АНАЛИЗ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ № _____

« ____ » _____ 20 ____ г. ____ ч ____ мин

Ликвор получен при пункции _____

Ф. И. О _____ Возраст _____

Отделение _____ № истории болезни _____

Диагноз _____

Физические свойства:	Результаты	Норма
Количество		
Цвет – до центрифугирования – после центрифугирования		бесцветен
Ксантохромия		отр
Прозрачность – до центрифугирования – после центрифугирования		прозрачен
Химические свойства:		
Реакция Панди		отр
Реакция Нонне-Апельта		отр
Белок (г/л)		0,22–0,33
Глюкоза (ммоль/л)		2,8–3,9
Хлор (ммоль/л)		120–130
Калий (мкмоль/л)		2,6–2,9
Натрий (ммоль/л)		139,9–156,1

Ликворограмма		
Цитоз		
Лимфоциты (%)		
Нейтрофильные гранулоциты (%)		
Эозинофильные гранулоциты (%)		
Моноциты (%)		
Макрофаги (%)		
Липофаги (%)		
Плазматические клетки (%)		
Полибласты (%)		
Клетки эпителия:		
Кристаллы		
Эритроциты		

Заключение: (нужное подчеркнуть)

нормальная спинномозговая жидкость
 синдром серозной спинномозговой жидкости
 синдром геморрагической спинномозговой жидкости
 синдром гнойной спинномозговой жидкости

Подпись врача _____ «___» _____ 20__ г.

Показатели ликвора в норме и при патологии

Показатели	Ликвор в норме	Менингизм	Серозно-вирусный менингит	Серозно-бактериальный (туберкулезный)	Гнойно-бактериальный
Цвет и прозрачность	бесцветный, прозрачный	бесцветный, прозрачный	бесцветный, прозрачный, опалесцирующий	бесцветный, прозрачный, опалесцирующий	белесоватый и зеленовато-бурый, мутный
Давление	130–180	200–250	200–300	250–500	повышено, трудно определяемо
Цитоз $\times 10^6/\text{л}$	Возрастная норма	Возрастная норма или незначительно повышен	30–200	100–300 на 5–7 день болезни – до 800	660–1600
лимфоциты, (%)	95–100	90–95	80–100	40–60	0–40
нейтрофилы, (%)	0	0–1	0–20	20–40	60–100
Белок, (г/л)	0,22–0,33 (ССК) 0,15–0,4 (ПМ)*	0,16–0,45	0,11–4,00	0,25–11,4	0,21–22,0
Глобулиновые реакции	отр	отр	+ (++)	+++ (++++)	+++ (++++)
Глюкоза, (ммоль/л)	2,8–3,9	норма	2,5–3,4	2,1–2,9 может снижаться до 0,8	0,8–1,9 иногда снижается до 0
Хлориды, (ммоль/л)	120–130	норма	норма или небольшое снижение	снижено значительно	снижено умеренно
Фибринозная пленка	нет	нет	в 3–5 %	в 30–40%	Грубая, чаще в виде осадка

* ПМ – широгаллоловый метод.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИКВОРА	3
ПРАВИЛА ПОЛУЧЕНИЯ ЛИКВОРА.....	5
ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИКВОРА.....	6
МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	6
МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	10
Подсчет количества форменных элементов	10
Унифицированный метод подсчета количества форменных элементов.....	11
Дифференциация клеточных элементов в окрашенных препаратах.....	17
Морфология клеточных элементов.....	18
Методы исследования ликвора для выявления возбудителей менингита	24
Биохимическое исследование ликвора.....	26
КАЧЕСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ (глобулиновые реакции)	27
Унифицированный метод определения глобулинов высаливанием (реакция Нонне—Апельта).....	27
Унифицированный метод определения глобулинов осаждением карболовой кислотой (реакция Панди)	28
Определение белка с помощью тест-систем (полуколичественный метод).....	29
КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ	30
Унифицированный метод определения белка с сульфосалициловой кислотой и сульфатом натрия.....	30
Пирогаллоловый метод «Белок ПГК» определения содержания белка в СМЖ ЗАО«ЭКОлаб»	33
Определение собственного белка спинномозговой жидкости с примесью крови.....	34
Определение глюкозы.....	36
Исследование электролитов	40
Исследование метаболитов СМЖ.....	41
Лактат и пируват	42
Исследование липидов СМЖ.....	43
Исследование кислотно-основного равновесия	44

Исследование активности ферментов СМЖ.....	45
Белковые фракции.....	48
СИНДРОМЫ ЛИКВОРА	50
ИЗМЕНЕНИЯ ЛИКВОРА ПРИ ПАТОЛОГИИ ЦНС	51
Менингиты.....	52
Гнойные менингиты.....	52
Туберкулезный менингит.....	54
Серозный менингит.....	55
Энцефалиты и энцефаломиелиты	55
Эпидемический энцефалит	55
Летаргический энцефалит.....	56
Полиомиелит.....	56
Абсцесс мозга	56
Нарушения мозгового кровообращения.....	57
Геморрагический инсульт (кровоизлияния в мозг).....	57
Ишемический инсульт (мозговой инфаркт).....	60
Закрытая черепно-мозговая травма.....	60
Сифилис нервной системы.....	64
Поздние формы нейросифилиса	64
<i>ЛИТЕРАТУРА</i>	67
Приложение 1. Бланк анализа спинномозговой жидкости	68
Приложение 2. Показатели ликвора в норме и при патологии	70