

Міністерство освіти і науки України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Сумський державний університет

В. О. Малахов, О. О. Потапов, В. С. Личко

# **ОСНОВИ КЛІНІЧНОЇ ЛІКВОРОЛОГІЇ**

Навчальний посібник

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми  
Сумський державний університет  
2016

УДК 616.832(075.8)

ББК 56.127.7я73

М18

Рецензенти:

*Т. С. Міщенко* – доктор медичних наук, професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії та наркології АМН України, головний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Неврологія»;

*Є. Г. Педаченко* – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України, головний нейрохірург МОЗ України, керівник відділу нейротравми Інституту нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України

*Рекомендовано до видання вченою радою  
Сумського державного університету  
як навчальний посібник  
(протокол № 4 від 10 грудня 2015 року)*

**Малахов В. О.**

М18 Основи клінічної лікворології : навчальний посібник / В. О. Малахов, О. О. Потапов, В. С. Личко. – Суми : Сумський державний університет, 2016. – 356 с.

ISBN 978-966-657-618-0

У навчальному посібнику наведені та узагальнені відомості про сучасний стан проблеми цереброспінальної рідини у світовій неврологічній практиці. Детально описано анатомо-фізіологічні особливості лікворологічної системи, складові цереброспінальної рідини і значення для функціонування нервової системи. На підставі даних літератури і власних досліджень автори висвітлюють питання патогенезу ряду неврологічних захворювань, урахувавши велике значення ліквору.

Для неврологів, нейрохірургів, інфекціоністів, нейрофізіологів, наукових співробітників, студентів вищих медичних навчальних закладів.

The information on the current state of the problem of cerebrospinal fluid in the global neurological practice is given and summarized. The anatomical and physiological characteristics of cerebrospinal system, components and functions of cerebrospinal fluid are described in detail. Based on the literature and own researches the authors highlight issues of pathogenesis of several neurological diseases taking into account the importance of the liquor.

For neurologists, neurosurgeons, neurophysiologists, colleagues, medical faculty students.

**УДК 616.832(075.8)**

**ББК 56.127.7я73**

ISBN 978-966-657-618-0

© Малахов В. О., Потапов О. О., Личко В. С., 2016

© Сумський державний університет, 2016

## ЗМІСТ

	С.
Список умовних скорочень.....	5
Вступ.....	8
<b>Частина перша. Загальна лікворологія</b> .....	<b>10</b>
Історична довідка.....	11
Розділ 1. Анатомо-фізіологічні особливості лікворної системи.....	19
Розділ 2. Фізіологія лікворної системи.....	25
Розділ 3. Гематоенцефалічний бар'єр.....	40
Філоонтогенез ГЕБ.....	41
Будова ГЕБ.....	42
ГЕБ як частина нейроімуноендокринної системи.....	64
Транспортна система ГЕБ.....	82
Розділ 4. Сучасні уявлення про дослідження субарахноїдального простору і шлуночкової системи мозку.....	84
Розділ 5. Методи вилучення ЦСР.....	86
Розділ 6. Моніторинг внутрішньочерепного тиску.....	99
Розділ 7. Лікворний тиск і внутрішньочерепний гомеостаз.....	120
Лікворна гіпотензія.....	121
Внутрішньочерепна гіпертензія.....	122
Синдром доброякісної ВЧГ.....	135
Гідроцефалія.....	136
Лікування прогресуючої гідроцефалії.....	140
Природжена гідроцефалія.....	147
Нормотензивна гідроцефалія.....	152
Дислокаційні синдроми.....	155
Розділ 8. Біохімія ліквору.....	160
Макроскопічне дослідження ЦСР.....	160
Мікроскопічне дослідження ЦСР.....	168
<b>Частина друга. Клінічна лікворологія</b> .....	<b>232</b>
Розділ 9. Ліквородіагностика інфекційно-запальних захворювань ЦНС.....	233
Розділ 10. Ліквородіагностика цереброваскулярної патології.....	260
Розділ 11. Ліквородіагностика травм нервової системи.....	268
Розділ 12. Ліквородіагностика при демієлінізуючих і нейродегенеративних процесах.....	284
Розділ 13. Ліквородіагностика при пухлинах.....	287
Розділ 14. Ліквородіагностика при інших захворюваннях.....	294

Розділ 15. Лікування внутрішньочерепної гіпертензії та набряку головного мозку .....	300
Розділ 16. Санація ліквору (методи екстракорпоральної лікворокорекції).....	323
Тестові завдання.....	331
Відповіді до тестових завдань .....	345
Додаток А.....	346
Додаток Б.....	347
Висновки .....	351
Список літератури.....	352

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АК	амінокислоти
АКТ	аерокріотерапія
АЛД	альдолаза
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АТ	артеріальний тиск
АТ <sub>сер</sub>	середній системний артеріальний тиск
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфат
АТФ-аза	аденозин-5-трифосфатаза
АХ	ацетилхолін
БАР	біологічно активні речовини
БАС	боковий аміотрофічний склероз
ВГТ	внутрішньогрудний тиск
ВТХГМ	вогнепальна травматична хвороба головного мозку
ВЧРГ	внутрішньочеревна гіпертензія
ВЧВТ	внутрішньочеревний тиск
ВЧГ	внутрішньочерепна гіпертензія
ВЧМР	вогнепальна черепно-мозкова рана
ВЧТ	внутрішньочерепний тиск
ВЩЛ	відносна щільність ліквору
ГАМК	γ-аміномасляна кислота
ГВК	гомованілінова кислота
ГГТП	γ-глутамілтранспептидаза
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ГЕК	гідроксіетилкрахмал
5-ГІОК	5-гідроксіндолоцтова кислота
ГПМК	гостре порушення мозкового кровообігу
ГФІ	глюкозофосфатізомераза
ДА	дофамін
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДОФОК	диоксифенілоцтова кислота
ЕТ	ендотелін
ЕФР	епідермальний фактор росту
ЕХО-ЕГ	ехо-енцефалографія
ЖК	жирні кислоти
ЗІЕФ	реакція зустрічного імуноелектрофорезу

ІЛ	інтерлейкін
ІМ	інфаркт головного мозку
ЩДГ	ізоцитратдегідрогеназа
ІФР	інсуліноподібний фактор росту
КА	катехоламіни
КК	креатинкіназа
КТ	комп'ютерна томографія
КФ	кисла фосфатаза
кФРФ	кислий фактор росту фібробластів
КЦГ	краніоцеребральна гіпотермія
ЛАП	лейцинамінопептидаза
ЛГ	лікворна гіпотензія
ЛД	люмбальний дренаж
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ЛФ	лужна фосфатаза
ЛФІ	лікворна фістула
МГФГ	3-метокси-4-гідроксифенілетиленгліколь
МДГ	малатдегідрогеназа
НА	норадреналін
НАНК	N-ацетилнейрамінова кислота
НБА	небілковий азот
НГ	нормотензивна гідроцефалія
НСГ	нейросонографія
оФРФ	основний фактор росту фібробластів
ПГ	простагландини
ПЕГ	пневмоенцефалографія
ПІТ	палати інтенсивної терапії
ПК	піруваткіназа
ПЛР	полімеразно-ланцюгова реакція
ПМГ	пневмомієлографія
РПГА	реакція пасивної гемаглютинації
РС	розсіяний склероз
ПТНВ	позитивний тиск наприкінці видиху
САК	субарахноїдальний крововилив
СОД	супероксиддисмутаза
ТБКРП	тіобарбітурова кислота
ТФР	трансформуючі фактори росту
УЗЕГ	ультразвукова енцефалографія

ФНП- $\alpha$	фактор некрозу пухлин- $\alpha$
ФРН	фактор росту нервів
ФРФ	фактор росту фібробластів
ХА	хвороба Альцгеймера
ХЕ	холінестераза
цАМФ	циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ	циклічний гуанозинмонофосфат
ЦНС	центральна нервова система
ЦПТ	церебральний перфузійний тиск
ЦСР	цереброспінальна рідина
ЧМТ	черепно-мозкова травма
ШВЛ	штучна вентиляція легень
ААГ	$\alpha_1$ -кислий глікопротеїн
CRP	С-реактивний протеїн
HFC	high frequency centroid
ICAM	міжклітинна молекула адгезії
Ig	імуноглобулін
LIF	інгібуючий лейкемію фактор
LP-A	$\alpha_1$ -глікопротеїни
LP-B	$\beta$ -ліпопротеїн
NO	оксид азоту
NOS	синтаза оксиду азоту
$p_t\text{O}_2$	напруження кисню в паренхімі мозку
$Q_{\text{alb}}$	альбуміновий коефіцієнт
VCAM	молекула адгезії судинних клітин
VPI	індекс об'єм-тиск
VPR	реакція об'єм-тиск

## ВСТУП

Розвиток сучасної неврології та нейрохірургії завдяки впровадженню новітніх інформативних і чутливих методик дозволив значно поліпшити, зробити більш досконалою та надійною діагностику багатьох захворювань нервової системи. Необхідно підкреслити, що, зважаючи на тісну взаємодію між нейронами, нейроглією, судинами і цереброспінальною рідиною (ЦСР), на сучасному етапі нервова система розглядається як тісно взаємопов'язана між собою нейронно-гліально-судинно-лікворна система. У ній особливе значення у функціонуванні мозку відіграє ліквор. У зв'язку з цим серед рідин організму ЦСР займає особливе місце.

Будучи внутрішнім середовищем головного і спинного мозку, ліквор швидко і чітко реагує винятково на всі процеси, що відбуваються у нервовій системі як у нормі, так і при патологічних станах. Це дозволяє стверджувати, що лікворологічне дослідження на сьогодні залишається фундаментальним, а у ряді випадків – абсолютно незамінним методом діагностики більшості захворювань нервової системи.

Дослідження ЦСР у окремих випадках є незамінним і вирішальним методом діагностики багатьох інфекційних, інфекційно-алергічних, судинних та інших захворювань нервової системи. Лікворологічні дослідження дуже часто допомагають уточнити характер патологічного процесу, особливості його перебігу, контролювати ефективність лікування і визначити прогноз захворювання. У зв'язку з успіхами, досягнутими під час цитологічних, біохімічних та імунологічних досліджень ЦСР, останніми роками ще більше розширилися показання до люмбальної пункції.

Широко почали використовувати результати імунологічного дослідження ліквору для вивчення патогенезу розсіяного склерозу, міастенії та багатьох інших органічних захворювань нервової системи, а також для розроблення методів патогенетичної терапії. Подальше вивчення ролі гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), гормонів, медіаторів, ферментів і пептидергічної системи у функціонуванні мозку дозволить відкрити нові перспективні напрями у вивченні багатьох захворювань нервової системи. Якщо врахувати, що нинішні численні концепції нейрофізіології, неврології та психіатрії склалися без урахування цих даних, то можна сподіватися, що майбутній розвиток лікворології виявиться революційним.

Вивчення обміну речовин мозку є найважливішою складовою частиною біохімічного дослідження метаболізму в цілому організмі і водночас викликає значні труднощі у зв'язку з морфологічними та функціональними особливостями нервової системи. В умовах клініки вкрай обмежено можливості



дослідження обміну речовин у мозку шляхом визначення артеріовенозної різниці та вивчення біопсійного матеріалу.

Численні експериментальні дані свідчать про те, що за допомогою більше вираженої захисної та регуляторної функції бар'єра між кров'ю і мозком, ніж між мозком і ліквором, ЦСР краще відображає біохімічні зміни в мозку, ніж кров. Більше того, вміст різних речовин у крові часто безпосередньо залежить від фізіологічних і патологічних процесів, що відбуваються у внутрішніх органах, які значною мірою нівелюють зміни, пов'язані з патологією нервової системи. Таким чином, вивчення ЦСР при ураженнях нервової системи, незважаючи на великі методичні труднощі, є найдоцільнішим. Водночас під час діагностики та вивчення патогенезу ряду захворювань необхідно паралельно визначати ті чи інші речовини як у крові, так і в лікворі.

Незважаючи на великий обсяг інформації щодо фізіології ліквору, залишаються ще дуже багато невичерпних і невирішених теоретичних питань у цій галузі науки. Відомо, що на сьогодні немає однастайності поглядів на низку основних питань. Ще не зовсім зрозуміла фізіологічна роль ЦСР для організму, не уточнені механізми пошкодження ГЕБ та імуноморфологічний склад клітинних елементів ліквору в нормі та патології. Недостатньо вивчено вміст фізіологічно активних речовин, мікроелементів, ферментів, імуноглобулінів різних класів, походження антитіл у лікворі та інші питання, що мають велике теоретичне і практичне значення.

Сподіваємося, що поданий у посібнику матеріал та зроблені на його основі узагальнення будуть корисними фахівцям різного профілю – невропатологам, нейрохірургам, нейроімунологам, інфекціоністам, нейрофізіологам, а також не тільки клініцистам, а й експериментаторам, будуть стимулювати їх до подальших досліджень у цій галузі медицини.

Всі конструктивні зауваження та побажання будуть враховані авторами з вдячністю.

Частина перша

## **ЗАГАЛЬНА ЛІКВОРОЛОГІЯ**

## ІСТОРИЧНА ДОВІДКА

У розвитку вчення про ЦСР виділяють чотири основні етапи. Перший – античний період, коли ліквор із метою вивчення одержували з тварин або трупів людей. Цей період можна вважати часом зародження лікворології, формування перших концепцій та накопичення фактів. Ще в античній медицині в працях стародавніх греків і римлян трапляються описи шлуночків і оболонок мозку із зазначенням на наявність рідини у мозку.

Гіппократ (460–375 рр. до н. е.) знав про наявність та циркуляцію рідини в мозку, він дав докладний опис твердій і павутинній оболонкам мозку. Велика заслуга у вивченні рідини мозку та його оболонок належить також й іншим представникам античної медицини, таким як Аристотель (334–322 рр. до н. е.), Анаскагор (V ст. до н. е.), Орибазій (IV ст. до н. е.), Еразістрат (III ст. до н. е.) та інші.

Вперше у III ст. до н.е. Герофіл Олександрівський (335–280 рр. до н. е.) відкрив наявність мозкових оболонок на поверхні мозку і дав їм назви – тверді та м'які, які й до цього часу використовують в анатомії. Багато уваги вивченню структур мозку приділив Клавдій Гален (201–131 рр. до н. е.), який детально описав шлуночки мозку та анатомію мозкових оболонок. Однак він не знайшов рідини у шлуночках мозку. Імовірно, під час розтину трупів вона просто витікала з порожнин мозку. Гален вважав, що шлуночки мозку наповнені тваринним духом і є осередком «думок, відчуттів та волі». Перший етап вчення про ліквор є, по суті, описово анатомічним. Висновки про функціональне значення ЦСР мали тоді умоглядний характер, ґрунтуючись на дослідженнях, що проводилися на трупах.

Другий етап вивчення ліквору та мозкових оболонок починається в епоху Відродження, для якої характерне масове проведення анатомічних розтинів (1514–1890 рр.) і вилучення ЦСР у хворих (1891–1900 рр.). У XVI ст. Андрій Везалій (1514–1565 рр.) знову дуже докладно описав оболонки мозку, мозкові шлуночки та їх судинні сплетення, однак ліквору в шлуночках він також не виявив.

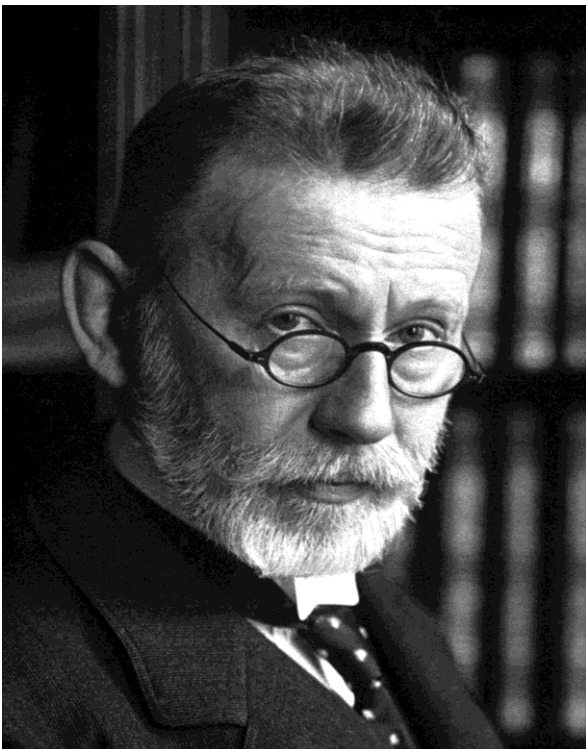
Костянтин Варолій вперше виявив, що шлуночки мозку заповнені не повітрям, а рідиною, яка, на його думку, продукується судинним сплетенням. Згодом безліч праць було присвячено детальному вивченню лікворної системи мозку (Вілліс, 1664; Глісон, 1677). Контуне (1736–1822 рр.) вперше описав ліквор. Він стверджував, що підпавутинний простір заповнений рідиною до смерті, а не після неї, як це вважалося раніше.

У своїх класичних працях Монро і Мажанді (у 1828 р.), а також Лушка (у 1885 р.) підтвердили наявність комунікацій між шлуночками мозку і

субарахноїдальним простором. Мажанді створив послідовну картину циркуляції ліквору і вперше в медичній науці дав точну назву «цереброспінальна рідина». Лушка підтвердив наявність отвору між IV шлуночком мозку та субарахноїдальним простором і дав йому назву «отвір Мажанді». Він виявив також наявність пари отворів у бокових відділах IV шлуночка, що були згодом названі отворами Лушки. Дослідник детально вивчив анатомію судинного сплетення і вважав його органом секреції, який продукує ЦСР.

Необхідно зазначити, що вивчення анатомії відбувалося у тісному взаємозв'язку із з'ясуванням фізіології ліквору. Вчені порушували питання про природу ліквору, оскільки деякі з них не були переконані в тому, що ЦСР є нормальною фізіологічною рідиною організму, а вважали її результатом патологічних порушень.

У 1875 р. Кей і Ретціус видали монографію, що була присвячена ЦСР. У цей самий час у Східній Європі над дослідженням ліквору працювала велика кількість вчених, зокрема М. Г. Квятковський (у 1784 р.), Н. М. Максимович, С. П. Пашкевич, І. П. Мержеєвський (у 1872 р.), І. В. Янчич (у 1875 р.), Н. К. Соколов (у 1897 р.) та інші.



Перше свідчення про існування ГЕБ було одержане у 1885 р. Паулем Ерліхом. Він виявив, що введений у кровоносне русло пацюка барвник поширювався по всіх органах і тканинах, крім мозку. У 1904 р. він висловив неправильне припущення про те, що барвник не проникає у тканину мозку при внутрішньовенному введенні, тому що не має до неї спорідненості.

Південноафриканський хірург Едвін Гольдман (1862–1913), учень Ерліха, виявив у 1909 р., що введений внутрішньовенно барвник трипановий синій не проникає у тканину мозку, але забарвлює судинне сплетення його

Пауль Ерліх  
барвник, введений у ЦСР собаки чи коня, проникає у тканину головного і спинного мозку, а периферичні органи і тканини при цьому не забарвлюються. На підставі цих дослідів Гольдман припустив наявність бар'єра між мозком і кров'ю, що затримує нейротоксичні речовини.

шлуночків. У 1913 р. він показав, що



Артур Бідль

У 1898 р. Артур Бідль (1869–1933) спільно з Рудольфом Краусом (1868–1932) показали, що при введенні жовчних кислот у кровоносне русло нейротоксичний ефект не виникав, однак при ін'єкції безпосередньо в тканину мозку розвивалася кома.

Третім етапом в історії розвитку вчення про ліквор необхідно вважати кінець XIX ст., коли у 1891 р. Есекс Уінтер (Winter E.) в Англії та Квінке (Quinke) у Німеччині шляхом поперекового проколу вперше одержали у людини ЦСР.

Вони практично одночасно повідомили про люмбальну пункцію як про безкровний спосіб одержання рідини мозку людини. Безперечний пріоритет

одержала методика Quinke, оскільки при використанні надзвичайно складного способу за Winter, що був пов'язаний із кокаїнізацією спинного мозку, здебільшого одержати ліквор не вдавалося.



Рудольф Краус

Німецький невропатолог Макс Генріх Левандовскі (1876–1918) повторив досліди Бідла і Крауса з гексаціанофератом калію. Одержавши подібні результати, він вперше використав термін «Blut-Hirn-Schranke» (перетинка між кров'ю і мозком (1900)).

Незважаючи на існування різних методів добування ліквору, метод люмбальної пункції Quinke досі залишається основним і найбільш поширеним. Це багато в чому пояснюється такими положеннями: 1) спинний мозок закінчується на 2–3-му хребцях вище місця пункції в точці Quinke, отже, немає небезпеки поранити його під час

проколу;

2) із другого поперекового хребця і нижче субарахноїдальний простір зазвичай являє собою капілярну щілину, розширюється в широку камеру під назвою *cisterna terminalis*, що дозволяє без труднощів одержувати достатню кількість ліквору; 3) зручне і легке орієнтування; 4) порівняно безпечно за відсутності тяжких ускладнень у зв'язку із самою методикою.



Макс Генріх Левандовскі

З цього моменту лікарі починають проводити люмбальні пункції з терапевтичною та діагностичною метою. Проста методика люмбальної пункції за Квінке відкрила широкий шлях для вивчення змін ліквору при різних захворюваннях. Спочатку її застосовували в лікувальній практиці з метою зниження внутрішньочерепного тиску при гідроцефалії і туберкульозному менінгіті. Згодом почали проводити люмбальні пункції з діагностичною метою.

Після освоєння лікарями методики маніпуляції починається детальне цитологічне вивчення складу ліквору в нормальних і патологічних умовах.

Французькі вчені Сікард, Відаль і Рават (у 1900 р.) виявили клітинні елементи в лікворі і поклали початок цитологічним дослідженням. Фучес і Розенталь (у 1904 р.) створили камеру для підрахунку лікворних клітин.

Термін «гематоенцефалічний бар'єр» (фр. *barrière hémato-encéphalique*) був введений у науковий ужиток швейцарським, а потім радянським фізіологом



Штерн Л. С.

Л. С. Штерн у спільному зі своїми студентами повідомленні Женевському медичному суспільству (*Société de Biologie et Médecine*) у 1921 р.: «Між кров'ю, з одного боку, і спинномозковою рідиною – з іншого, є особливий апарат або механізм, здатний просівати речовини, звичайно наявні у крові або випадково проникли в неї. Ми пропонуємо називати цей гіпотетичний механізм, що пропускає одні речовини і уповільнює або зупиняє проникнення інших речовин, «гематоенцефалічним бар'єром».

До цього періоду відносять роботи Кушинга Г., який вивчав ефект підвищення тиску ліквору при спинномозковій ін'єкції фізіологічного розчину на характеристики дихання і кровообігу. Р. Кушингом було відзначено, що при наближенні величини внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) до рівня артеріального (АТ) розвивалася стійка брадикардія, підвищувався АТ і розвивалися порушення дихання. Цей симптомокомплекс пізніше одержав назву тріади Кушинга і вважається класичною ознакою ВЧГ. На практиці тріада Кушинга спостерігається лише у 33 % хворих з інтракраніальною гіпертензією.



Харві Уільямс Кушинг (1869 – 1939)

Наступним етапом у вивченні проблеми ВЧТ і ВЧГ стали дослідження, що проводилися у 20–30-х роках XIX ст. (Маєр, Кернохан, Мур). Було встановлено, що інтракраніальний склад неоднорідний і в нормі, і при патології є певні градієнти тиску між різними ділянками мозку, що відіграють важливе значення у розвитку ускладнень ВЧГ.

Але основний етап у вивченні питання ВЧТ почався у 50–60-ті роки XX століття, коли були опубліковані роботи Райдера і Лундберга. Ними були розроблені й застосовані в клінічній практиці прості, безпечні методи вимірювання та моніторингу ВЧТ, відкриті основні принципи його формування та регулювання.

Етап, що тривав до 50-х років XX ст., визначається як період одержання та накопичення первинних відомостей про терапевтичну цінність люмбальної пункції та діагностичні можливості використання даних про деякі біохімічні компоненти ЦСР. Саме тоді (у перші 2–3 десятиліття XX ст.) були запропоновані глобулінові (Ноне-Апельта, 1908 р.; Панді, 1910 р.; Кафка, 1913 р.; Вейчбротт, 1916 р.) і колоїдні реакції – золотозольні за Ланге (у

1912 р.), мастичні за Емануелем (у 1915 р.), нормомастичні за Кафка (у 1921 р.), коларголови за Райнілінгом (у 1938 р.) та ін.

До цього періоду відносять перші успішні цитоморфологічні дослідження ліквору при менінгітах різної етіології. Однак вирішальне значення у розвитку лікворології на цьому етапі мало дослідження ЦСР при нейросифілісі, особливо реакція Вассермана (у 1906 р.). У цей час відбувалося накопичення відомостей про склад ліквору та діагностичної цінності його дослідження при інших захворюваннях нервової системи (у першу чергу менінгітах, пухлинах центральної нервової системи (ЦНС), субарахноїдальному крововиливі (САК), енцефалітах).

Розвивалися відомості з фізіології ліквору (утворення, циркуляція, всмоктування). Почалося вивчення і тісно пов'язаного з цією проблемою питання про роль ЦСР у процесах обміну речовин мозку (Касілов Г. Н., 1938 р.).

У цей період, що збігся із часом становлення нейрохірургії, були розроблені й основні методи нейрохірургічних досліджень на лікворних шляхах – субокципітальна і вентрикулярна пункції, пневмоенцефалографія (ПЕГ), вентрикулографія. Були опубліковані роботи В. К. Хорошко, С. Н. Шаравського, Б. Н. Серафимова та ін., що присвячені фізіології ліквору і його дослідженню при різних захворюваннях. Велике значення мали монографії А. П. Фрідмана «Основи лікворології» і Д. А. Шамбурова «Спинномозкова рідина».

Завдяки численним роботам дослідження ліквору набуло надзвичайно важливого значення не тільки в неврології, а й у нейрохірургії. Воно увійшло в клінічну практику, почало успішно використовуватися в діагностиці нервових захворювань. За словами С. Н. Шаравського (у 1928 р.), які до нашого часу зберегли актуальність, дослідження ліквору вносить цінні поправки в клінічну картину і нерідко буває вирішальним моментом у підтвердженні діагнозу.

З удосконаленням старих і розробленням нових методів біохімічного та цитологічного досліджень у 50-ті роки ХХ ст. були одержані відомості про фракційний склад білків, ліпо- і глюкопротеїдів ліквору, амінокислотний склад, ферменти, вітаміни, біогенні аміномедіатори та інші фізіологічно активні речовини. Були створені досконалі прилади для флуориметричних, хроматографічних та інших методів.

Справжній етап розвитку лікворології ознаменувався відкриттям електрофорезу (Тізеліус, у 1937 р.) та його використанням при вивченні ЦСР (Хеселвік, у 1939 р.). Електрофоретичні, імунохімічні та електроімунодифузійні методи дозволили розширити знання про білкові фракції ліквору. Набули розвитку і дослідження з вивчення структури і функції ГЕБ (Касілов Г. Н.,



Росін Я. А.), морфології субарахноїдального простору (Барон М. А.), з інших питань фізіології ЦСР (Доусон Н.).

Результати цих праць істотно розширили уявлення про склад ліквору, дозволили по-новому поставити питання про цінності клінічного дослідження ЦСР при багатьох захворюваннях, поглибили уявлення про фізіологічну роль ліквору.

Четвертий етап, що розпочався у 70-х роках ХХ століття, охарактеризувався подальшим накопиченням фактів, розширенням досліджень у галузі імунології та цитології ліквору, дослідженням фізіологічно активних речовин. Використання радіоімунологічних методів дозволило виявити у ЦСР цілий ряд гормонів та інших нейропептидів. Фрідман (у 1971 р.) і Родрігес (у 1976 р.) заклали уявлення про участь ліквору в регуляції ендокринних функцій у ЦНС.

Нові дані про рецепторні (хемореактивні) структури мозку, що чутливі до тих чи інших фізіологічно активних речовин, спеціальні лікворконтактні утворення про існування екстрацелюлярного простору в ЦНС дозволили сформулювати більш широку концепцію про роль ліквору в нейрогуморальній регуляції фізіологічних функцій (Макаров А. Ю., у 1978 р.).

У 70-х роках ХХ ст. одночасно з першими кроками імунології в клінічну неврологію були впроваджені імунологічні дослідження ЦСР. Значні успіхи, досягнуті у цей період у галузі клінічної та експериментальної імунології (Петров Г. В., Манько В. М., Гогешавілі Н. В., Ганнушкіна І. В., Хаїтов Р. М., Гургенідзе Н. В. та ін.), сприяли бурхливому розвитку імунолікворології.

У лікворі були виявлені функціонально активні Т- і В-лімфоцити (Малашія Ю. А., Манконі П., Моузер Г., Неш А. та ін.), розпочате вивчення їх структури (Гусе А. та ін.), встановлені кількісні показники норми Т- і В-систем лімфоцитів та імуноглобулінів у ЦСР в осіб різних вікових груп (Сету Л. та ін.). Визначення нормальних показників вмісту Т- і В-лімфоцитів й імуноглобулінів в лікворі дало можливість дослідження й оцінювання цих показників при різних інфекційних, інфекційно-алергічних, судинних, пухлинних і травматичних ураженнях нервової системи (Дорнмаш Д., Лінк Х., Кінман Д. та ін.).

Останніми роками істотно посилюється інтерес до використання люмбальної пункції з терапевтичною метою. Йдеться про застосування ендолюмбального введення антибактеріальних препаратів у хворих із гнійними менінгітами (у зв'язку зі зниженням до них чутливості мікрофлори).

Істотне розширення і поглиблення знань про склад ліквору дозволили використовувати одержані дані для уточнення патогенезу ряду захворювань (черепно-мозкової травми, інсульту, розсіяного склерозу, епілепсії,

паркінсонізму і багатьох ін.) або окремих симптомів (наприклад, вазоспазму при субарахноїдальному крововиливі).

Таким чином, досягнення сучасної лікворології сприяли удосконаленню діагностики захворювань нервової системи. У зв'язку з цим, крім успішного використання нових біохімічних і цитологічних даних, необхідно пам'ятати про такі неінвазивні методики, як ехоенцефалографія (ЕХО-ЕГ) та комп'ютерна томографія (КТ). Вони дозволяють робити висновок про стан лікворних просторів мозку і коливання ВЧТ. Найбільш цінним серед них є КТ, що успішно застосовується в неврології та нейрохірургії для діагностики уражень нервової системи. Проте зазначені методи, природно, не замінюють, власне, лікворологічного дослідження, а тільки суттєво його доповнюють.

## **АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІКВОРНОЇ СИСТЕМИ**

### **ОНТОГЕНЕЗ ЛІКВОРНОЇ СИСТЕМИ**

Диференціація і відокремлення системи циркуляції ліквору від крові, ускладнення функції ГЕБ простежується і на етапах онтогенезу людини, підтверджуючи основний закон еволюції. У внутрішньоутробному періоді спостерігається фізіологічна гіперпродукція ліквору. Ліквор зрілих здорових новонароджених ксантохромний, містить еритроцити, велику кількість лейкоцитів (до 20 клітин у  $\text{мм}^3$ ), білок (до 1,5 г/л), глюкозу.

З розвитком структур ГЕБ в онтогенезі людини спостерігається повільне, але неухильне зниження цитозу ліквору, що також знаходить пояснення з еволюційних позицій, будучи відображенням філогенезу лікворної системи. Аналогічні дані виявлені й при дослідженні біохімічного складу ліквору: при вивченні вмісту білка і рівня низки гормонів у ЦСР встановлено, що рівень їх у плодів та у новонароджених також, вірогідно, вище, ніж у дітей старшого віку та у дорослих. У плодів і у новонароджених, особливо недоношених, на відміну від дорослих, ліквор містить  $\alpha$ -фетопротеїн.

Різняться також білковий склад ЦСР у різні періоди онтогенезу людини. Ліквор дітей містить менше альбумінів, однак преальбумінова фракція у них відносно велика. У лікворі літніх людей вище відносний вміст  $\gamma$ -глобулінів. Відома відповідність між онто- і філогенезом судинних сплеть, а також їх значні вікові зміни. В ембріонів ссавців і людини в епітелії є джугутиковий апарат, що у постнатальному періоді у людини зникає, а у дорослих тварин залишається. Під час ультразвукового дослідження головного мозку плодів на 12–24-му тижнях їх внутрішньоутробного розвитку виявляється кістоподібне розширення судинних сплеть шлуночків, що здебільшого є транзиторним станом. При гістологічному дослідженні встановлено, що в перші місяці життя людини в судинних сплетеннях бічних шлуночків зберігається ембріональний епітелій, він є багат шаровим, має кісти, проходить «бульбашкову» стадію розвитку, потім стає одношаровим, форма і розмір клітин теж змінюються.

В осіб зрілого віку поступово знижується функціональна активність епітеліальних клітин, у них активізуються деструктивні процеси, в стромі сплеть виявляється дифузний і вогнищевий склероз, збільшується вміст псамомних тілець і білкових субстанцій. З 40-річного віку відбувається потовщення субепітеліального і периваскулярного шарів строми за рахунок за grubіння волокон і збільшення їх кількості.

В осіб похилого віку виявляється дифузний склероз строми, потовщення стінок артеріальних судин, знову з'являються кістозно змінені ворсинчасті сплетення. Дослідження функціональної морфології ГЕБ під час старіння виявило комплекс ультраструктурних змін усіх компонентів судинних сплетень, стінок шлуночків мозку, що служить морфологічним субстратом порушення проникності бар'єра. Виявлено зниження специфічної активності клітин, що входять до складу ГЕБ, а також насичення ліквору продуктами катаболізму.

Порушення продукції та зміна складу ліквору і міжклітинної рідини мозку, що омиває нейрони, становить один із істотних механізмів ураження ЦНС під час старіння.

Будова пахіонових грануляцій також має чіткі філоонтогенетичні закономірності. У плодів і у новонароджених пахіонові грануляції, як правило, відсутні (хоча вже у ембріона людини виявлені так звані плями павутинної оболонки – місця майбутнього розвитку грануляцій), потім вони з'являються і досягають максимального розвитку до 30–45 років, після чого їх загальна кількість вдруге редукується.

Як бачимо, онтогенез лікворної системи людини повторює її філогенетичні етапи розвитку, відображаючи основний закон еволюції.

## **АНАТОМІЯ ЛІКВОРНОЇ СИСТЕМИ**

Знання анатомії та топографії лікворної системи є істотним фактором для правильного оцінювання даних, одержаних у результаті дослідження ЦСР. Лікворна система умовно поділена на зовнішні та внутрішні (вентрикулярна система) лікворні простори, пов'язані між собою.

До вентрикулярної системи належать два бічних (лівий і правий), III і IV шлуночки (рис. 1). Бічні шлуночки розміщені відповідно в правому і лівому півкулях головного мозку і перетинають їх у поздовжньому напрямку. У кожному бічному шлуночку розрізняють центральну частину – *pars centralis* і три роги: передні – *cornu anterius*, задні – *cornu posterius* і нижні – *cornu inferius*. Бічні шлуночки пов'язані з III шлуночком за допомогою міжшлуночкових отворів.

III шлуночок – це довга вузька порожнина, що злегка розширена на кінці. Він розміщений між таламусом, гіпоталамусом, передньою та задньою спайками великого мозку, соскоподібними тілами, сірим бугром, мозолистим тілом і склепінням. III шлуночок з'єднується з IV через водопровід мозку, що має довжину близько 15 мм.

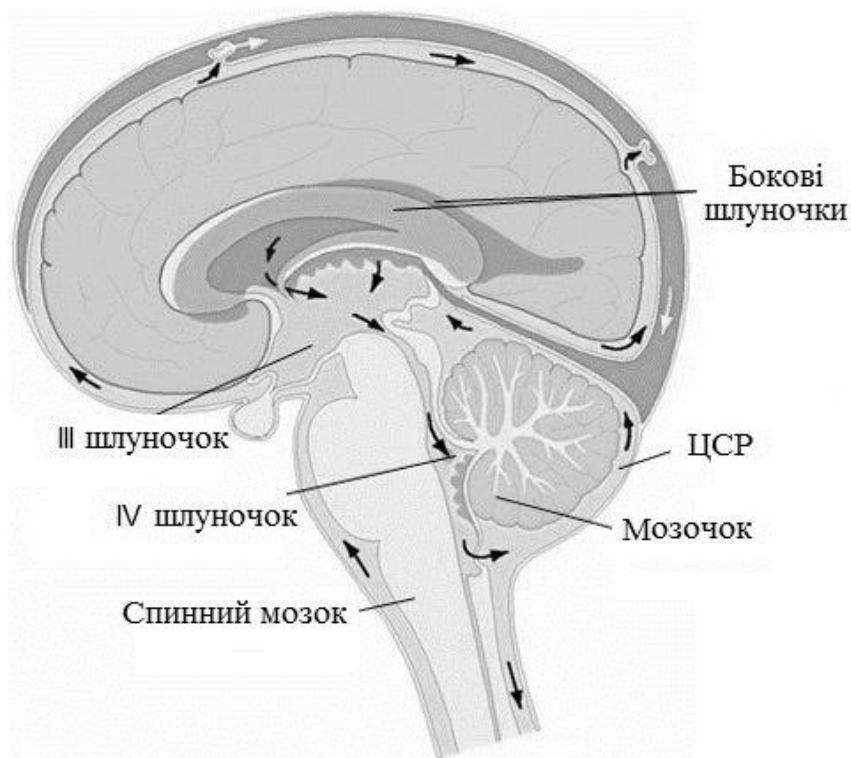


Рисунок 1 – Схема шлуночків мозку з основними шляхами циркуляції ЦСР (за Дуусом П., 1997)

IV шлуночок знаходиться під мозочком. Він пов'язаний із підпавутинним простором за допомогою одного середнього (Мажанді) і двох бокових отворів (Люшка). Знизу він продовжується в центральний канал спинного мозку. Всі шлуночки мають судинні сплетення (*plexus chorioidei*), що відіграють важливу роль в утворенні ЦСР. Вони становлять близько 60 % внутрішньої поверхні мозку. Дані структури є елементами м'якої оболонки мозку, які багато васкуляризовані та покриті епітелієм. Ворсинчастий епітелій, по суті, є продовженням епендими, що вистеляє шлуночки.

Поверхня судинних сплетьєнь має безліч складок із великою кількістю відростків, що проникають у просвіт шлуночків. У людини загальна поверхня цих сплетьєнь становить 150 – 300 см<sup>2</sup>. Відростки вкриті одношаровим кубічним епітелієм, який являє собою модифіковану епендиму. Мікрроворсинки покривають апікальну або вентрикулярну поверхню епітеліальних клітин. Базальна поверхня епітеліальних клітин має своєрідні ніжки, які як пальці переплітаються з сусідніми клітинами.

Ворсинчасті епітеліальні клітини на апікальній поверхні з'єднані між собою за допомогою щільних контактів (*tight junction*), що є морфологічною основою всіх бар'єрів. Ці щільні контакти характерні не тільки для ворсинчастих епітеліальних клітин, але й для мозкового ендотелію і клітин павутинної оболонки.

Клітини розміщені на базальній мембрані, під якою знаходиться порожнина строми, що містить колаген, фібробласти і нейрофібрили. Один

капіляр, густо фенестрований і позбавлений щільних контактів, розміщується в центрі кожної ворсинки. У цитоплазмі епітеліальних клітин містяться численні мітохондрії різних розмірів і форм. Ядро велике, має сферичну форму, захищене подвійною мембраною. Клітини епітелію мають цитоплазматичний ретикулум і апарат Гольджі.

Між сплетеннями бічних, III і IV шлуночків існують функціональні відмінності. Судинні сплетення бокових шлуночків забезпечуються кров'ю через передні ворсинчасті артерії, III шлуночка – через задні мозкові артерії, IV – через задні спінальні та хребетні артерії. Венозний відтік із бічних і III шлуночків відбувається у вену таламуса, смугастого тіла і внутрішні вени головного мозку, а з IV – в основну вену. Судинні сплетення периваскулярно іннервуються блукаючим нервом, внутрішнім сонним, хребетним і шийним сплетеннями. Іннервація здійснює насамперед вазомоторну функцію.

Головний і спинний мозок людини покритий трьома оболонками, утвореними з мезодерми (рис. 2, 3). Тверда оболонка мозку (*dura mater*) складається з щільної фіброзної сполучної тканини, утворює дві пластинки, що в окремих місцях міцно зростаються, а у деяких – відокремлені одна від одної. Вона густо васкуляризована, містить лімфу і нервові волокна. З внутрішнього боку тверда оболонка утворює широкі перегородки (*falx cerebri*, *falx cerebelli*, *tentorium cerebella*, *diaphragma sellae*). У складках оболонки розміщені великі венозні синуси. Вони збирають венозну кров із оболонок мозку, анастомозують між собою і забезпечують відтік через яремний отвір в яремну вену.

Тверда оболонка спинного мозку (*dura mater spinalis*) починається від великого отвору і закінчується на рівні II-III крижових хребців. Вона складається з двох листків, між якими утворюється вузька щілина, заповнена жиром і пухкою сполучною тканиною (екстрадуральний простір – *cavum extradural*).

У ньому розміщені великі венозні сплетення і лімфатичні лакуни, що здійснюють механічний захист спинного мозку. Тверда оболонка вкриває спинний мозок, кінцеву нитку, кінський хвіст, спинномозкові корінці й ганглії.

Клітини ендотелію судин твердої оболонки мозку фенестровані і подібні до таких самих клітин в інших кровоносних судинах, але у них не вистачає щільних контактів, що підтверджує важливу думку, згідно з якою тверда мозкова оболонка не бере участі у формуванні ГЕБ.

Дві внутрішні мозкові оболонки – *arachnoidea* та *pia mater* називають *leptomeninges*. Вони подібні за структурою і мають одне і те саме мезодермальне походження.

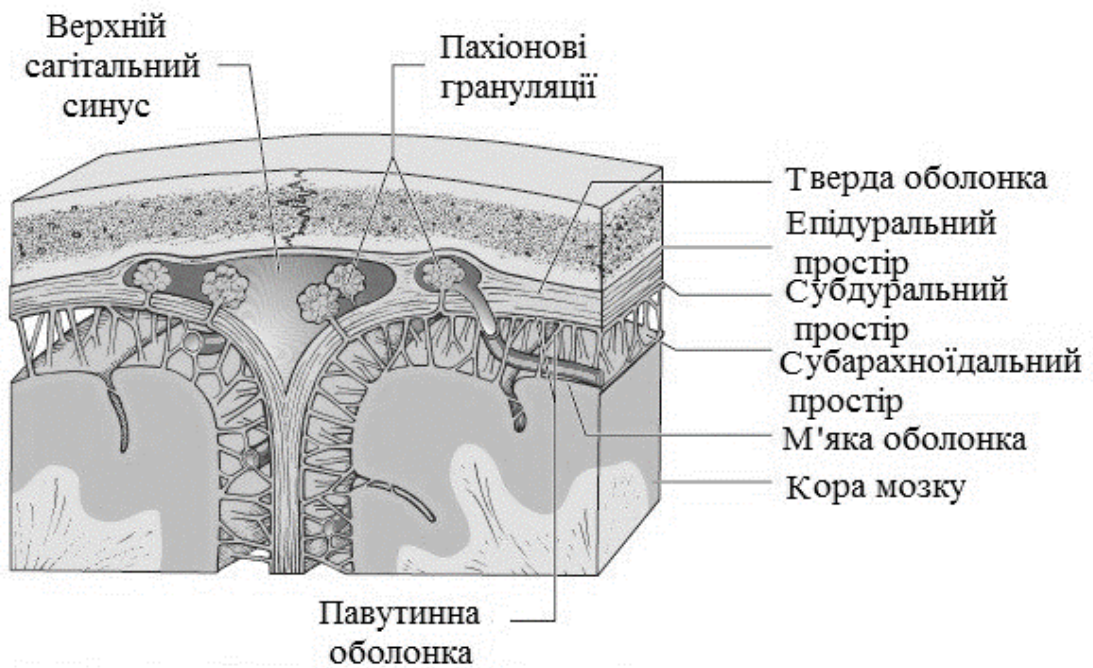


Рисунок 2 – Оболонки головного мозку (за Дуусом П., 1997)

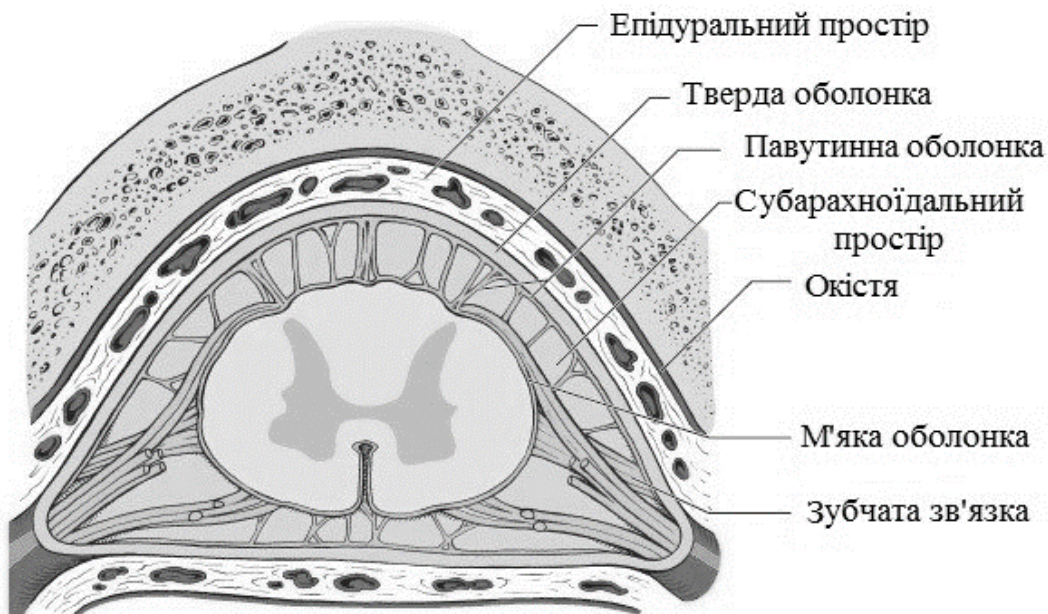


Рисунок 3 – Оболонки спинного мозку (за Дуусом П., 1997)

Павутинна оболонка – пухка сполучна тканина, складається з двох листків, з'єднаних великою кількістю трабекул. Між внутрішньою пластинкою твердої мозкової оболонки і зовнішньою пластинкою павутинної оболонки знаходиться субдуральний простір (*cavum subdurale*). Внутрішня пластинка павутинної оболонки міцно зростається з м'якою оболонкою. Між двома пластинками павутинної оболонки утворюється підпавутинний простір, розділений на велику кількість лунок і пересічений трабекулами.

Підпавутинний простір заповнений ЦСР і являє собою зовнішній лікворний простір. Над мозковими звивинами цей простір вузький, а над борознами і в окремих місцях утворює цистерни (*cisterna cerebellomedullaris*, *cisterna chiasmatis*, *cisterna interpeduncularis*, *cisterna fossae lateralis cerebri* та ін.).

Павутинна оболонка складається з трьох шарів, добре розмежованих лептоменінгеальних клітин. Це великі клітини, що містять багато цитоплазми. Вони контактують між собою та сусідніми клітинами за допомогою довгих неправильної форми псевдоподій. Цитоплазма містить велику кількість мітохондрій. Ці клітини павутинної оболонки є потенційними фагоцитами. Павутинна оболонка позбавлена власного кровопостачання й іннервації.

М'яка оболонка мозку (*pia mater*) складається з двох пластинок: зовнішньої, міцно зрощеної з внутрішньою пластинкою павутинної оболонки, і внутрішньої, з'єднаної з поверхневою гліальною мембраною. М'яка оболонка мозку – це тонка ніжна перетинка зі сполучної тканини, багаті кровоносними судинами і нервами. Вона щільно прилягає до поверхні головного та спинного мозку і проникає в усі борозни і заглиблення. За ходом мозкових судин *pia mater* глибоко занурюється у речовину мозку.

Зовнішня пластинка складається з колагенових волокон і у ділянці спинного мозку утворює зубчасту зв'язку (*ligamentum denticulatum*), що розділяє задні та передні корінці. М'яка оболонка багата на клітинні елементи: лімфоцити, плазмоцити, макрофаги та ін. Трофіка м'якої оболонки мозку залежить від ліквору й екстрацелюлярної рідини.

Лептоменінгеальна тканина утворює особливі відростки, що проходять через тверду мозкову оболонку в венозні синуси. Це арахноїдальні ворсинки і грануляції (*granulationes arachnoidales Pacchioni*). Ворсинки є основною структурною одиницею лептоменінкса мікроскопічних розмірів. Грануляції – це скупчення великої кількості ворсинок, помітних неозброєним оком. Будівельним матеріалом для ворсинок є колагенові й еластичні волокна, вкриті епітеліальними клітинами, з'єднаними одна з одною щільними контактами. Вони розкидані по всій лікворній системі і мають велике значення для реабсорбції ліквору.

Морфологічна структура мозкових капілярів показує, що вони відрізняються від капілярів інших органів. Відмінності їх обумовлені в основному структурою ендотеліальних клітин. Вони пов'язані щільними контактами, які є морфологічним субстратом для ефективного розподілу плазми й екстрацелюлярної мозкової рідини. Щільні контакти слугують бар'єром для різних речовин. Вважають, що інтер- та інтрацелюлярні пори і піноцитозні бульбашки в цих ендотеліальних клітинах значно менших розмірів



порівняно з капілярами інших органів. Особливістю мозкових капілярів також є те, що вони мають оболонку з астроцитарних відростків.

У різних відділах шлуночків епендимальні клітини мають різну структуру. Зазвичай у шлуночках розміщені кубічні ендотеліальні війчасті клітини, але над середнім медіальним склепінням нейрогіпофіза у ділянці шишкоподібного тіла вії відсутні. Це, як правило, місця, що беруть участь у нейроендокринній регуляції. У цих спеціальних полях епендима складається з двох видів клітин: дорсально розміщених, з війками, кубічних епендимальних клітин із центральним ядром і вентрально розміщених, які називаються таніцитами (tanocytes). Останні – без війок, із довгастим щільним ядром і хвостом, що розтягується і створює контакт із капілярною стінкою. Вважають, що таніцити беруть участь у транспортуванні гормонів гіпофіза.

На ультраструктурному рівні спостерігається велика подібність між ворсинчастим епітелієм та епендимою, включаючи піноцитозні бульбашки, але щільних контактів у багатьох місцях епендими не виявлено.

Сумніви щодо існування цього простору та його значення для утворення ЦСР розвіялися після впровадження таких досліджень, як екстрацелюлярні маркери, електронна мікроскопія та ін. Завдяки цим методам встановлено, що в нормально функціонуючому мозку існує екстрацелюлярний простір, об'єм якого становить 15–20 %. Він особливо добре виражений у сірій речовині, оскільки біла порівняно з нею, має більший вміст води.

## Розділ 2

### **ФІЗІОЛОГІЯ ЛІКВОРНОЇ СИСТЕМИ**

Незважаючи на очевидну простоту, фізіологія ЦСР надзвичайно складна. Циркулюючи в шлуночках і над поверхнями головного і спинного мозку, ліквор уступає в прямі і непрямі контакти з багатьма структурами. Єдина гомеостатична система контролює рідину, що оточує нерви та гліальні клітини в мозку, підтримуючи відносну сталість її хімічного складу порівняно зі складом крові.

У мозку міститься три види рідин: а) кров, що циркулює у розгалуженій мережі капілярів; б) ліквор; в) рідина міжклітинних просторів. Це основні канали, через які поживні речовини досягають нейронів і гліальних клітин. Гомеостатичний контроль забезпечується ендотеліальними клітинами церебральних судин і епітеліальними клітинами судинних сплетень.

#### **Продукція ЦСР**

Ліквор утворюється в судинних сплетеннях, в епендимі та мозковій паренхімі. У людини судинні сплетення становлять 60 % внутрішньої поверхні

мозку. Вони є основними структурами, що продукуюють ЦСР. Сама морфологічна будова судинних сплетень свідчить про їх участь в утворенні ліквору. Їх часто порівнюють із будовою проксимальних частин каналців нефрону, що виділяють й абсорбують різні речовини.

Кожне сплетення являє собою багатоваскуляризовану тканину, яка проникає у відповідний шлуночок мозку. Поверхня його складається з великої кількості з'єднаних між собою ворсинок, вкритих одношаровим кубічним епітелієм. Вони є модифікованою епендимою і розміщені поверх тонкої стромы з колагенових волокон, фіброblastів і кровоносних судин (рис. 4).

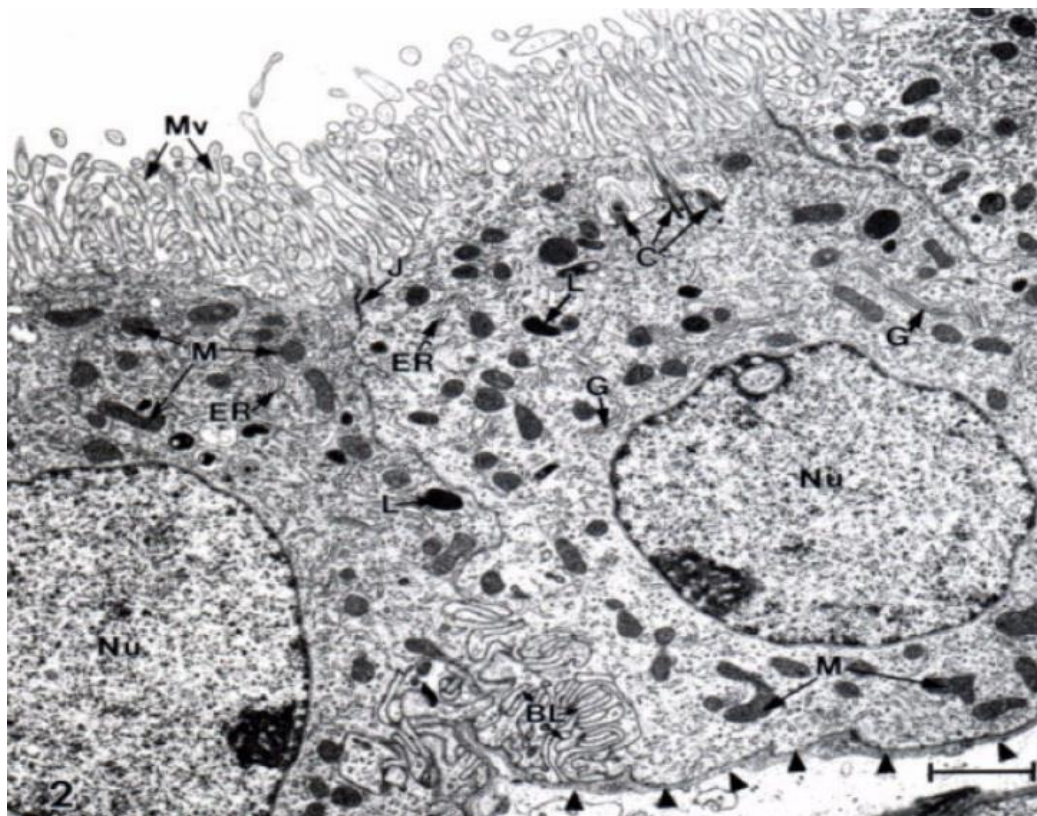


Рисунок 4 – Ультраструктура хоріоїдного сплетення: Mv – мікрівійки; M – мітохондрії; C – центріолі; G і ER – комплекс Гольджі (або ендоплазматичний ретикулум); Nu – ядро; BL – базолатеральна мембрана

Судинні елементи містять дрібні артерії, артеріоли, великі венозні синуси і капіляри. Швидкість кровотоку в сплетеннях у 2 рази більша, ніж у нирках. Ендотелій капілярів сітчастий і відрізняється за структурою від ендотелію капілярів мозку в інших місцях. Епітеліальні ворсинчасті клітини займають 65–95 % від загального об'єму клітин. Вони мають структуру секреторного епітелію і призначені для трансцелюлярного транспорту розчинника і розчинених речовин. Епітеліальні клітини великі за розмірами з великими, розміщеними по центру ядрами і згрупованими мікроросинками на апікальній

поверхні. У них зібрано близько 80–95 % від загальної кількості мітохондрій, що обумовлюють високе споживання кисню.

Сусідні хоріоїдальні епітеліальні клітини пов'язані між собою щільними контактами, в яких знаходяться поперечно розміщені клітини, що заповнюють таким чином міжклітинний простір. Ці латеральні поверхні близько розміщених епітеліальних клітин з апікального боку з'єднуються між собою й утворюють навколо кожної клітини «пояс». Ці контакти обмежують потрапляння в ліквор великих молекул (в першу чергу протеїнів), але через них вільно проходять у міжклітинний простір молекули невеликих розмірів.

Методом електронної мікроскопії було показано, що розміри міжклітинних щілин становлять близько 20 нм. Виявлено можливість руху рідини по них, переходу речовин із ліквору в міжклітинний простір і в зворотному напрямку. Очевидно, екстрацелюлярний простір заміщує лімфатичну систему, що відсутня у мозку.

Основним місцем продукції ЦСР є судинні сплетення бічних, III і IV шлуночків, де її утворюється від 60 до 80 %. Певна частина ліквору (близько 30 %, а за даними деяких авторів, і до 60 %) може продукуватися судинними сплетеннями, але точне місце його утворення залишається предметом дискусій. Поза сплетеннями ЦСР продукується в основному в трьох місцях: у піальних кровоносних судинах, епендимальних клітинах і мозковій інтерстиціальній рідині. Головним джерелом ліквору зокрема є мозкова паренхіма з її капілярним ендотелієм, що продукує близько 10–12 % ліквору.

Сам ендотелій багатий мітохондріями, що свідчить про активний метаболізм із утворенням енергії, необхідної для цього процесу. Сучасні дані свідчать про те, що арахноїдальна мембрана також бере участь у екстрахоріоїдальному утворенні ЦСР.

Існують морфологічні та функціональні відмінності між судинними сплетеннями бічних і IV шлуночків. Вважається, що близько 70–85 % ліквору утворюється в судинних сплетеннях, а інші (близько 15–30 %) – у мозковій паренхімі.

У дорослих ЦСР виробляється зі швидкістю 0,3 мл/хв. Це відповідає приблизно 450 мл/добу, що говорить про те, що при середньому об'ємі ЦСР 150 мл ліквор оновлюється тричі протягом доби. Швидкість лікворопродукції не залежить від ВЧТ (за винятком деяких випадків, коли ВЧТ стає таким високим, що знижується мозковий кровотік).

У новонароджених швидкість лікворопродукції становить 25 мл/добу, а загальна кількість ліквору – не більше 5 мл.

Існує кілька теорій походження ліквору. Відповідно до теорії секреції ЦСР є продуктом секреції судинних сплетень. Згідно з фільтраційною теорією

ліквор є звичайним діалізатом або ультрафільтратом плазми крові. Вона пояснює деякі загальні властивості ЦСР та інтерстиціальної рідини. Спочатку вважалося, що це проста фільтрація. Пізніше було виявлено, що для утворення ліквору істотне значення має цілий ряд біофізичних і біохімічних закономірностей, таких, як осмос, рівновага Донана, ультрафільтрація та ін. Біохімічний склад ліквору найпереконливіше підтверджує теорія фільтрації.

ЦСР містить велику кількість натрію, хлору і магнію і малу – калію, бікарбонату кальцію, фосфату і глюкози. Їх концентрація залежить від місця утворення ліквору, оскільки існує безперервна дифузія між мозком, екстрацелюлярною рідиною і ЦСР, при проходженні останньої через шлуночки і підпаутинний простір. Вміст води в плазмі близько 93 %, а в лікворі – 99 %. Концентраційне співвідношення ліквор / плазма щодо більшої частини елементів істотно відрізняється від складу ультрафільтрату плазми.

Вміст білків у ЦСР становить 0,5 % білків плазми і змінюється з віком. Люмбальний ліквор містить майже в 1,6 раза більше загального білка, ніж ліквор шлуночків, тоді як ліквор цистерн має в 1,2 раза більше загального білка, ніж ліквор шлуночків (0,06–0,15 г/л), мозочково-довгасто-мозкової цистерни (0,15–0,25 г/л) і люмбальний ліквор (0,20–0,50 г/л). Вважається, що високий рівень білків у каудальній частині утворюється в результаті припливу білків плазми, а не через дегідратацію.

Зазначені відмінності не поширюються на всі види білків. Співвідношення ліквор/плазма для натрію становить близько 1,0. Концентрації калію і хлору зменшуються в напрямку від шлуночків до підпаутинного простору, а концентрація кальцію навпаки збільшується, тоді як концентрація натрію залишається постійною, хоча існують і протилежні думки. рН ЦСР трохи нижча, ніж рН плазми. Показники осмотичного тиску ліквору, плазми й ультрафільтрату плазми в звичайному стані дуже близькі, навіть ізотонічні, що свідчить про вільне урівноважування води між цими двома біологічними рідинами. Концентрація глюкози й амінокислот дуже низька.

Склад ліквору під час змін концентрації плазми залишається майже постійним. Так, концентрація калію в ЦСР коливається в межах 2–4 ммоль/л, тоді як у плазмі – змінюється від 1 до 12 ммоль/л. За допомогою гомеостазного механізму на постійному рівні підтримуються концентрації калію, магнію, кальцію, амінокислот, катехоламінів, органічних кислот і основ, а також рН ліквору. Це має велике значення, оскільки навіть незначні зміни складу ліквору призводять до порушень діяльності нейронів і синапсів ЦНС, змінюючи нормальне функціонування мозку.

Незважаючи на те, що сучасна лікворологія зробила великий крок уперед, на цей час все ще залишаються нерозкритими окремі питання щодо механізмів

утворення ЦСР. Безперечно, активний везикулярний транспорт, полегшена та пасивна дифузія, ультрафільтрація й інші види транспорту відіграють певну роль в утворенні ЦСР.

Першим етапом в утворенні ліквору є проходження ультрафільтрату плазми крізь капілярний ендотелій, в якому відсутні щільні контакти. Під впливом гідростатичного тиску в капілярах, розміщених біля основи хоріоїдальних ворсинок, ультрафільтрат надходить в оточуючу сполучну тканину під епітелієм. Тут певну роль відіграють пасивні процеси. Наступний етап в утворенні ЦСР – це трансформація ультрафільтрату у секрет, який вже й називають ліквором. При цьому велике значення мають активні метаболічні процеси.

Пасивне всмоктування іонів відбувається за участі екстрацелюлярного шунтування в сплетення через контакти і латеральні міжклітинні простори. Крім того, спостерігається пасивне проникнення через мембрани неелектролітів. Походження останніх багато в чому залежить від їх розчинності в ліпідах і в воді. Аналіз даних свідчить про те, що проникність сплетень змінюється в дуже широких межах (від 1 до  $1000 \times 10^{-7}$  см/с). Вони дуже швидко пропускають воду і сечовину завдяки коефіцієнту ліпід / вода, це впливає на час проникнення через ліпідні мембрани даних молекул.

Глюкоза проходить цей шлях за допомогою так званої полегшеної дифузії, яка демонструє відповідну залежність від гідроксильної групи в молекулі гексози. До цього часу відсутні дані про активний транспорт глюкози через сплетення. Низька концентрація її в лікворі пояснюється високою швидкістю метаболізму глюкози в мозковій тканині.

Для утворення ЦСР велике значення мають активні транспортні процеси проти осмотичного градієнта (рис. 5). Доведено, що іони натрію ( $\text{Na}^+$ ) транспортуються активно і є основою процесу секреції ліквору з судинних сплетень. Вони потрапляють в епітелій завдяки існуючому електрохімічному градієнту (що дорівнює 120 ммоль) через базолатеральну мембрану епітеліальної клітини. Після цього  $\text{Na}^+$  надходить із клітки до шлуночків проти градієнта концентрації через апікальну клітинну поверхню за допомогою  $\text{Na}^+$ -насоса. Останній локалізований на апікальній поверхні клітин разом із аденілциклоазотом і лужною фосфатазою. Секреція  $\text{Na}^+$  у шлуночки відбувається в результаті проникнення туди води унаслідок осмотичного градієнта.

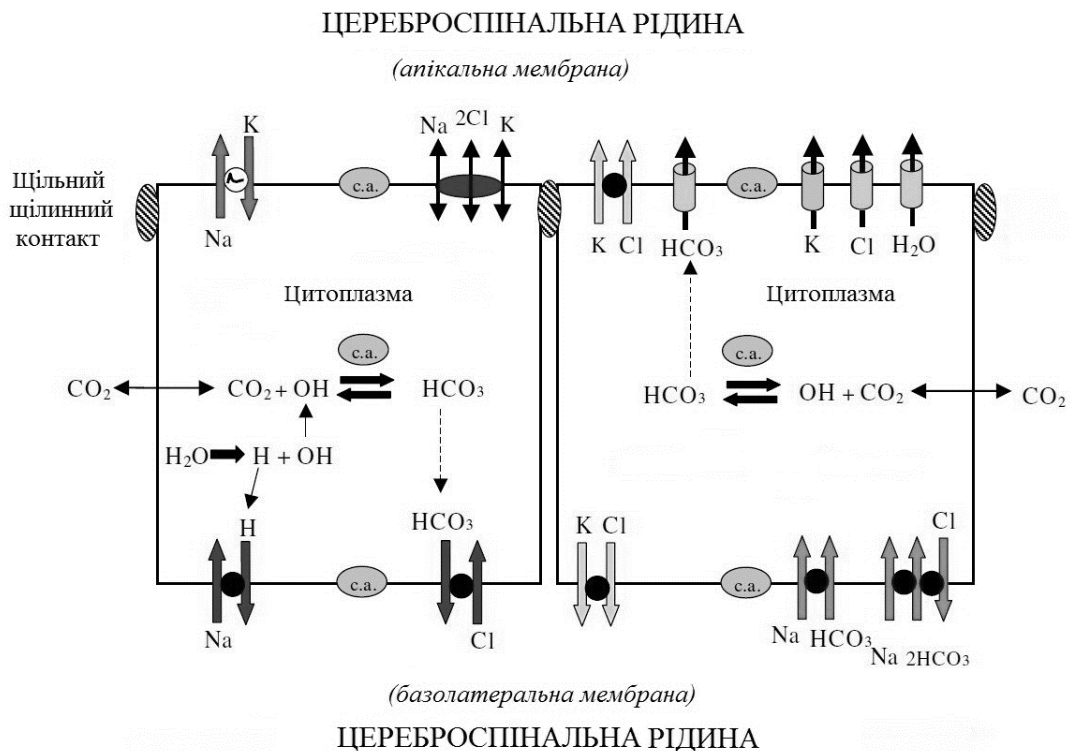


Рисунок 5 – Трансформація ультрафільтрату плазми у ЦСР  
([www.cerebrospinalfluidresearch.com](http://www.cerebrospinalfluidresearch.com))

Іони калію ( $K^+$ ) переміщуються в напрямку від ліквору до епітеліальних клітин проти градієнта концентрації з витратою енергії за участі  $K^+$ -насоса, розміщеного також на апікальному боці. Невелика частина  $K^+$  після цього переходить у кров пасивно за електрохімічним градієнтом.

$K^+$ -насос тісно пов'язаний із натрієвим.  $K^+$  переміщуються тільки за наявності натрію. Вважається, що кількість насосів усіх клітин становить  $3 \times 10^6$ , і кожен зокрема здійснює понад 200 перегонів за хвилину.

Останніми роками виявлено роль аніонів у процесах секреції. Транспорт хлору ( $Cl^-$ ), імовірно, здійснюється за участі активного насоса, але також спостерігається і пасивне його переміщення.

Утворення бікарбонатів ( $HCO_3^-$ ) із  $CO_2$  і води має велике значення у фізіології ЦСР. Майже вся кількість бікарбонату в лікворі утворюється з  $CO_2$ , а не переходить із плазми, як вважалося раніше. Цей процес тісно пов'язаний із транспортом  $Na^+$ . Концентрація  $HCO_3^-$  у процесі утворення ЦСР набагато вища, ніж у плазмі, тоді як вміст  $Cl^-$  незначний.

Карбоангідраза – фермент, що каталізує реакцію утворення  $HCO_3^-$  і відіграє надважливу роль у секреції ліквору:



Протони  $H^+$  обмінюються на  $Na^+$ , що надходять у клітини, і переходять у плазму, а буферні аніони переміщуються за натрієм у ліквор. Новостворений

ліквор є незначно гіпертонічним у результаті активної секреції  $\text{Na}^+$ . Це обумовлює осмотичний водний перехід від плазми до ліквору. Концентрація натрію, кальцію і магнію у ЦСР трохи вища, ніж в ультрафільтраті плазми, а калію і хлору – більш низька.

Унаслідок порівняно великого просвіту хоріоїдальних судин допускається участь гідростатичних сил у секреції ліквору. Близько 30 % цієї секреції відбувається пасивно через епендиму і залежить від гідростатичного тиску в капілярах.

Сегал і Полі припускають, що утворення ЦСР поділяють на дві фази. На першій – вода й іони переносяться до ворсинчастого епітелію в результаті існування всередині клітин локальних осмотичних сил. Після цього на другій фазі іони й вода переміщуються і виходять із міжклітинних просторів у двох напрямках: у шлуночки через апікальні щільні контакти і внутрішньоклітинно, а потім через плазматичну мембрану в шлуночки. Ці трансмембранні процеси, імовірно, залежать від функціонування  $\text{Na}^+$ -насоса.

Ліквор у шлуночках, мозочково-довгасто-мозковій цистерні та підпаутинному просторі неоднаковий за складом. Це свідчить про існування екстрахоріодних процесів обміну у лікворних просторах, епендимі і піальній поверхні мозку, що нещодавно було доведено для  $\text{K}^+$ . Від судинних сплетень і до мозочково-довгасто-мозкової цистерни концентрації  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  зменшуються, тоді як концентрація  $\text{Cl}^-$  збільшується. Ліквор із підпаутинного простору має більш низьку концентрацію  $\text{K}^+$ , ніж субокципітальний.

### **Резорбція ЦСР**

Постійне утворення ліквору свідчить про існування безперервної резорбції. У фізіологічних умовах між цими двома процесами існує рівновага. ЦСР, що міститься в шлуночках і підпаутинному просторі, переміщується з лікворної системи (резорбується) за участі таких структур, як арахноїдальні ворсинки, лімфатична система, адвентиція мозкових судин, судинні сплетення, капілярний ендотелій та арахноїдальна мембрана. Арахноїдальні ворсинки вважають місцем дренажу ліквору, що надходить із субарахноїдального простору в синуси.

Ще у 1705 р. Пахіон описав арахноїдальні грануляції, які пізніше були названі його ім'ям. Крім того, безсумнівно, в утворенні ЦСР беруть участь мембрани (що контактують із ліквором), епітелій оболонки церебральної системи, мозкова паренхіма, периневральний простір, лімфатичні судини і периваскулярний простір. Участь даних структур невелика, але вони набувають великого значення, коли головні шляхи уражені патологічними процесами.

Найбільша кількість арахноїдальних ворсинок і грануляцій міститься в зоні верхньої сагітальної пазухи. Їх поверхня створює один із бар'єрів для відтоку ліквору. На них розміщені веретеноподібні клітини з численними мікроворсинками.

Ультраструктурні дослідження показують, що поверхню клітин підтримують поперечні базальні мембрани і субмезотеліальна сполучна тканина. Остання складається з колагенових волокон, еластичної тканини, мікроворсинок, базальної мембрани і мезотеліальних клітин із довгими і тонкими цитоплазматичними відростками. У багатьох місцях відсутня сполучна тканина, у результаті чого утворюються порожнини, пов'язані з міжклітинними просторами ворсинок. Внутрішня частина ворсинок утворена сполучною тканиною, багатою клітинами, що захищають лабіринт від міжклітинних просторів, які є продовженням арахноїдальних.

Клітини внутрішньої частини ворсинок мають різну форму, орієнтацію і подібні до клітин мезотелію. У них добре виражений сітчастий апарат Гольджі, волокниста цитоплазма і піноцитозні везикули. Між ними іноді розміщені «блукаючі макрофаги» та різноманітні клітини лейкоцитарного ряду. Оскільки ці арахноїдальні ворсинки не містять кровоносних судин і нервів, вважається, що вони одержують живлення з ЦСР.

Поверхневі мезотеліальні клітини арахноїдальних ворсинок утворюють із оточуючими клітинами безперервну мембрану. Важливою властивістю їх є те, що вони містять одну або кілька гігантських вакуоль, з'єднаних із мембранами і, як правило, порожніх. У значної частини вакуоль базальні отвори більше апікальних, і ці конфігурації інтерпретуються як міжклітинні канали. Зігнуті вакуольні трансцелюлярні канали виконують функцію однобічного клапана для відтоку ліквору, тобто в напрямку від базису до верхівки.

Трансцелюлярні канали вакуоль являють собою динамічну систему отворів, що відіграє основну роль у резорбції ліквору. Вважається, що певна частина з даних вакуольних трансцелюлярних каналів, по суті, є розширеними міжклітинними просторами, які також мають велике значення для відтоку ліквору в кров.

Ще у 1935 р. Уїд на підставі точних досліджень встановив, що частина ліквору відтікає через лімфатичну систему. Останніми роками виникло ряд відомостей про дренажі ліквору через лімфатичну систему. Однак ці повідомлення залишили відкритим питання про те, яка ж кількість ліквору абсорбується і які механізми в цьому беруть участь. При збільшенні внутрішньошлуночкового тиску дренаж через лімфатичну систему посилюється.



Раніше передбачалося, що існує резорбція ЦСР через капіляри мозку. За допомогою КТ встановлено, що перивентрикулярні зони пониженої щільності часто обумовлені надходженням ліквору екстрацелюлярно в тканину мозку, особливо при збільшенні тиску в шлуночках. Спірним залишається питання про те, чи є надходження більшої частини ліквору в мозок резорбцією чи наслідком дилатації.

Судинні сплетення можуть резорбувати близько десятої частини секретованого ними ліквору. Цей відтік надзвичайно важливий при високому внутрішньошлуночковому тиску. Також дискусійним залишається питання абсорбції ЦСР через капілярний ендотелій і арахноїдальну мембрану.

У резорбції ліквору бере участь ціла низка процесів: фільтрація, осмос, пасивна і полегшена дифузія, активний транспорт, везикулярний транспорт та ін. Відтік ліквору характеризується так: а) односпрямоване просочування через арахноїдальні ворсинки за допомогою клапанного механізму; б) резорбція, що не є лінійною і вимагає певного тиску (20–50 мм вод. ст.); в) своєрідний пасаж із ліквору в кров, але не навпаки; г) резорбція ліквору, що зменшується, коли загальний вміст білка збільшується; д) резорбція з однаковою швидкістю для молекул різних розмірів.

Швидкість резорбції ліквору значною мірою залежить від гідростатичних сил і є лінійною при тиску в широких фізіологічних межах. Різниця в тиску між ЦСР і венозною системою створює умови для фільтрації. Велика відмінність у вмісті білка в цих системах визначає значення осмотичного тиску. Допускається, що арахноїдальні ворсинки функціонують як клапани і відповідають за рух рідини у напрямку від ліквору до крові (у венозні синуси).

При зниженні ВЧТ нижче 68 мм рт. ст. абсорбція ліквору припиняється. При підвищенні лікворного тиску швидкість абсорбції лінійно зростає (рис. 6).

Залежно від морфологічної структури арахноїдальних ворсинок існує кілька гіпотез про відтік ЦСР. Згідно з однією (закрита система) арахноїдальні ворсинки вкриті ендотеліальною мембраною, через яку резорбція ліквору здійснюється за участі осмосу, дифузії та фільтрації низькомолекулярних речовин, а для макромолекул – шляхом активного транспорту. Однак деякі солі вільно проходять через дану структуру.

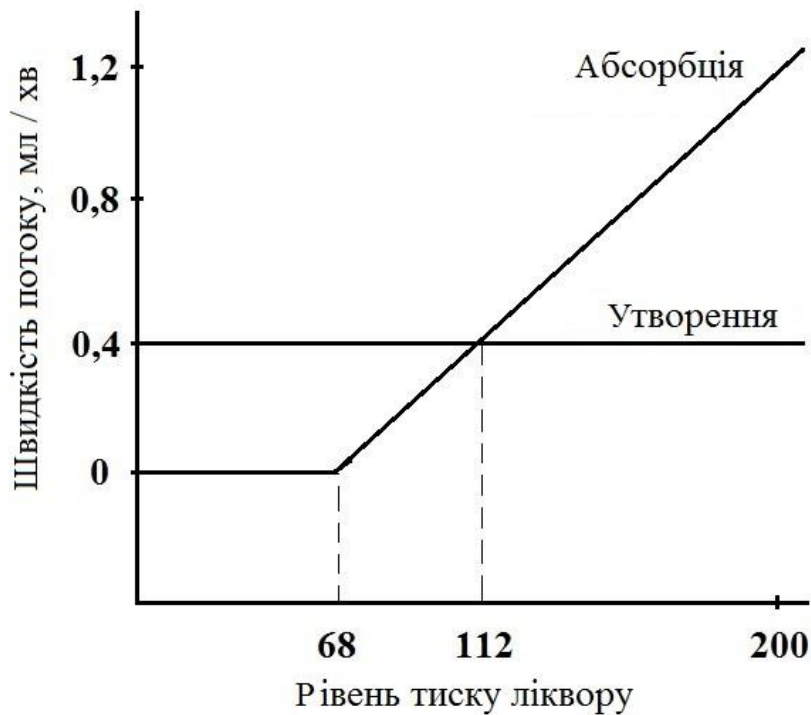


Рисунок 6 – Співвідношення продукції та абсорбції ліквору з урахуванням рівня ВЧТ

На противагу цій гіпотезі існує відкрита система, згідно з якою в арахноїдальних ворсинках є відкриті канали, що зв'язують павутинну оболонку з венозною системою. Вона допускає пасивне проходження мікромолекул, унаслідок чого абсорбція ліквору повністю залежить від тиску.

Окремі дослідники вважають, що, крім останніх моделей, існують ще динамічні трансендотеліальні вакуолізаційні процеси. В ендотелії арахноїдальних ворсинок тимчасово утворюються трансендотеліальні або трансмесотеліальні канали, за допомогою яких ЦСР та її складові проникають із субарахноїдального простору в кров. Вважається, що зі збільшенням тиску кількість і розміри вакуоль в епітелії зростають.

Фізіологи вважають, що резорбція ліквору є пасивним, залежним від тиску процесом, що відбувається через пори, розміри яких більше розмірів молекул протеїнів. ЦСР проходить від дистального субарахноїдального простору між клітинами, що створюють строму арахноїдальних ворсинок, і досягає субендотеліального простору. Однак ендотеліальні клітини піноцитозно активні. Проходження ліквору через ендотеліальний шар є також активним трансцелюлозним процесом піноцитозу.

Згідно з функціональною морфологією арахноїдальних ворсинок переміщення ЦСР здійснюється через вакуольні трансцелюлозні канали у напрямку від базису до верхівки. Якщо тиск у підпавутинному просторі та синусах однаковий, арахноїдальні ворсинки перебувають у стані колапсу,

елементи строми щільні й ендотеліальні клітини мають звужені міжклітинні простори, що місцями пересічені специфічними клітинними з'єднаннями.

Коли в субарахноїдальному просторі тиск підвищується до 0,094 кПа (6–8 мм вод. ст.), клітини строми відокремлюються одна від одної та ендотеліальні клітини зменшуються в об'ємі. Міжклітинні простори розширені, ендотеліоцити виявляють підвищену активність до піноцитозу.

При великій різниці тиску зміни більш виражені. Трансцелюлярні канали і розширення міжклітинного простору сприяють проходженню ліквору. Коли арахноїдальні ворсинки перебувають у стані колапсу, перехід складових частин плазми в ЦСР неможливий.

Для резорбції ліквору має велике значення також мікропіноцитоз. Переміщення макромолекул (насамперед протеїнів) із ліквору субарахноїдального простору залежить певною мірою від фагоцитарної активності арахноїдальних клітин і «блукаючих» (вільних) макрофагів. Останнім часом все більше стає прихильників теорії активної резорбції ЦСР через судинні сплетення, але точний механізм цього процесу ще не з'ясовано. Однак допускається, що витік ліквору відбувається у бік сплетень із субependимального поля. Після цього через фенестровані ворсинчасті капіляри ЦСР надходять у кров.

Епендимальні клітини з місця резорбційних транспортних процесів є посередниками для перенесення речовин із вентрикулярного ліквору через ворсинчастий епітелій у кров капілярів. Резорбція окремих складових частин ЦСР залежить від колоїдного стану речовини, його розчинності в ліпідах / воді, відношення до специфічних транспортних білків та ін. Для перенесення окремих компонентів існують специфічні транспортні системи.

### **Швидкість утворення ЦСР та її резорбції**

Визначення швидкості утворення ліквору надважливе як при нормальному, так і патологічному його тиску. Продукція ЦСР істотно не залежить від короточасних змін вентрикулярного тиску. Секреція ліквору зменшується при тривалому підвищенні тиску в результаті змін у хоріоїдальному кровотоці. Якщо тиск нижчий за 0,667 кПа, резорбція дорівнює нулю.

Якщо тиск між 0,667 і 2,45 кПа (68 і 250 мм вод. ст.), швидкість резорбції прямо пропорційна тиску. Встановлено, що при тиску 1,09 кПа (112 мм вод. ст.) швидкість утворення і швидкість відтоку зрівнюються (0,35 мл/хв.). У здорової людини швидкість секреції ЦСР досягає 520 мл/хв.

На цей час маловідомо про ефекти дії температури на ліквороутворення. Цікаво, що експериментально гостро викликане підвищення осмотичного тиску

гальмує, а зниження – посилює секрецію ЦСР. Неврогенна стимуляція адренергічних і холінергічних волокон, які іннервують хоріоїдальні кровоносні судини й епітелій, має різну дію.

При стимуляції адренергічних волокон, що виходять із верхнього шийного симпатичного вузла, потік ліквору різко зменшується (майже на 30 %), а денервація посилює його на 30 %, не змінюючи хоріоїдального кровотоку. Стимуляція холінергічного шляху збільшує утворення ЦСР до 100 %, не порушуючи хоріоїдального кровотоку.

Останнім часом підтверджено велике значення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у переміщенні води і розчинених речовин через клітинні мембрани та його впливу на судинні сплетення. Концентрація цАМФ залежить від активності аденілатциклази – ферменту, що каталізує утворення цАМФ із аденозинтрифосфату (АТФ). цАМФ діє на ряд гормонів. Спірним є питання про те, які специфічні гормони та ендогенні агенти стимулюють секрецію ЦСР на шляху до цАМФ і який механізм їх дії.

Існує багато лікарських засобів, що впливають на утворення ліквору. Певні з них гальмують цей процес, перешкоджаючи метаболізму клітин. Динітрофенол впливає на окисне фосфорилування в судинних сплетеннях, фуросемід – на транспорт хлору та води. Діамокс зменшує швидкість утворення ЦСР шляхом інгібування карбоангідази. Він також викликає підвищення ВЧТ, звільняючи CO<sub>2</sub> з тканин, наслідком чого є збільшення мозкового кровотоку і об'єму крові в мозку. Серцеві глікозиди гальмують Na / K-залежну АТФ-азу, зменшуючи секрецію ліквору. Глюко- і мінералокортикоїди майже не впливають на обмін натрію.

Збільшення гідростатичного тиску впливає на процеси фільтрації через капілярний ендотелій сплетень. Під час підвищення осмотичного тиску шляхом введення гіпертонічного розчину глюкози утворення ліквору зменшується, а при зниженні осмотичного тиску введенням водних розчинів – збільшується, оскільки цей зв'язок майже лінійний. При введенні гіпертонічних розчинів у терапевтичних дозах осмотичний тиск збільшується на 5–10 %. Насправді ВЧТ значно більше залежить від церебральної гемодинаміки, ніж від швидкості утворення ЦСР.

Об'єми утворення ЦСР варіюють від 0,2 до 0,8 мл/хв. і від 240 до 1152 мл/добу. У дорослих людей загальна кількість ліквору становить 110–160 мл (це 10 % маси головного мозку), а у дітей – 80–92 мл. Оновлення його складу відбувається 3–7 разів на добу, частіше всього 3,5 раза.

Розподіл ліквору в лікворній системі такий: бокові шлуночки – 20–30 мл, III і IV шлуночки – 3–5 мл, підпаутинний простір головного мозку – 20–30 мл, підпаутинний простір спинного мозку – 50–70 мл. Кількість

ЦСР істотно змінюється залежно від віку – більш низька у дітей і збільшується з віком у зв'язку з атрофією речовини мозку, а також при патологічних станах (запальні процеси, гідроцефалія).

### **Шляхи циркуляції ЦСР**

Встановлено, що існує рух ліквору, обумовлений його безперервним утворенням і резорбцією. Цей процес відбувається у такому напрямку: з бічних шлуночків через міжшлуночкові отвори у III шлуночок, а з нього – через водопровід великого мозку в IV, звідки через серединний та бічні отвори IV шлуночка в мозочково-довгасто-мозкову цистерну. З останньої ЦСР переміщується вгору по верхньобоковій поверхні мозку і вниз до кінцевого шлуночка. Лінійна швидкість циркуляції ліквору становить близько 0,3–0,5 мл/хв., а об'ємна – 0,2–0,7 мл/хв.

Ліквор залишає систему шлуночків дуже швидко (упродовж декількох хвилин), а потім значно повільніше (протягом 4–8 годин) надходить із цистерн основи мозку в субарахноїдальний простір великих півкуль. Поступальний рух ЦСР у підпаутинному просторі головного мозку здійснюється так званими ліквороносними каналами. За сучасними даними субарахноїдальний простір не є щільною, що перетинається тяжами сполучної тканини. Його вважають системою ліквороносних каналів (головні шляхи циркуляції ліквору) і субарахноїдальних вічок. Останні вільно з'єднуються між собою через отвори у стінці каналів.

Вважається, що причиною переміщення ЦСР є скорочення серця, дихання, положення і рухи тіла, а також рухи миготливого епітелію судинних сплетень. У лабіринті вічок коливальні рухи стихають, ліквор рухається дуже повільно. Найбільша швидкість спостерігається у субарахноїдальному просторі лобної частки.

Дані про рух ЦСР у підпаутинному просторі спинного мозку суперечливі, хоча уточнення цього питання важливе у зв'язку з тим, що в клініці звичайним є дослідження ліквору, взятого з люмбальної цистерни, і тому не байдуже, як швидко потрапляють у нього ті чи інші компоненти, які надходять у ЦСР із головного мозку.

У людини частина ліквору, розміщеного у поперековій ділянці субарахноїдального простору спинного мозку, переміщується краніально і досягає базальних цистерн упродовж 1-ї години, а у дітей – ще швидше. Тому ЦСР базальних цистерн головного мозку має змішаний склад. Існує й інша думка, згідно з якою ліквор у підпаутинному просторі спинного мозку повільно переміщується в краніальному та каудальному напрямках. Дослідження свідчать, що потік рідини в субарахноїдальному просторі

спинного мозку відбувається в обох напрямках, залежить від положення тіла, фізичної активності та багатьох інших факторів.

Про більш тривале переміщення ліквору в каудальному напрямку можна робити висновок з відстроченої на 2–3 години появи крові у люмбальній цистерні після церебрального САК. Шляхи відтоку ЦСР за межі підпаутинного простору вивчалися давно і ретельно. У сучасній лікворології переважає думка про головну роль в евакуації ліквору павутинною оболонкою головного і спинного мозку.

Мабуть, переважно відтік ЦСР відбувається у ділянці ліквороносних каналів у субдуральний простір, звідки вона всмоктується в кровоносні капіляри твердої мозкової оболонки. Останніми роками уточнена ультраструктура павутинної оболонки головного мозку людини і доведена роль арахноїдальних грануляцій (ворсин), особливо парасагітальної ділянки, у відтоці ліквору з підпаутинного простору у кров'яне русло.

Наведені вище відомості про фізіологію лікворної системи надважливі для розуміння багатьох питань, пов'язаних із проблемою формування складу ЦСР та її змін при патологічних станах, уявлень про лікворний тиск і порушення ліквородинаміки.

### **Значення ЦСР**

Ліквор являє собою своєрідну біологічну рідину, що відрізняється від інших рідин організму, і є необхідною для правильного функціонування мозкової тканини, яка виконує захисну, трофічну та інші функції. Обсяг його коливається відповідно до змін ВЧТ.

Утворення, циркуляція й абсорбція ліквору свідчать про те, що він є живильною та екскреторною рідиною мозку. ЦСР є середовищем для обміну речовин між мозком і кров'ю, носієм поживних речовин від хоріоїдальних кровоносних судин до нервових клітин. Ліквор – місце виділення і видалення деяких кінцевих продуктів метаболізму мозкової тканини. В інших тканинах метаболіти елімінуються через лімфу та капілярну циркуляцію.

Мозок не має лімфатичної системи, і продукти мозкового метаболізму можуть бути видалені тільки двома шляхами: а) через капілярний кровотік, який виводить основні продукти; б) через ліквор, а звідти через судинні сплетення й арахноїдальні ворсинки.

Надважливе значення має екскреторна функція ЦСР для деяких небажаних лікарських засобів і метаболітів. Ліквор розглядається і як розчинник деяких речовин. Транспорт їх здійснюється від одного мозкового поля до іншого. ЦСР бере участь також у інтрацеребральному транспорті біологічно активних речовин, особливо деяких рилізінг-факторів

(тиреотропного і лютеїнізуючого), які з її допомогою переносяться від гіпоталамуса до гіпофіза.

Силами, що викликають рух розчинених речовин від одного поля до іншого, є хоріоїдальні пульсації, активність війкового епітелію, безперервне утворення ліквору та його об'єм. ЦСР необхідна для респіраторної активності. Нервові елементи, що відповідають за акт дихання, розміщені у дні IV шлуночка. Зміни іонного складу ліквору істотно впливають на респіраторну активність та інші функції. Наприклад, зміни концентрації іонів кальцію, калію, магнію порушують кров'яний тиск, швидкість серцевих скорочень та інші вегетативні функції.

Склад ЦСР подібний до складу екстрацелюлярної мозкової рідини, що і визначає її значення для функцій мозку. Обмежена проникність судинних сплетень і ГЕБ підтримують нормальний гомеостаз і склад ліквору. Отже, фізіологічне значення ЦСР уявляється таким чином: 1) функція механічного захисту мозку; 2) екскреторна функція – тобто видалення деяких метаболітів для попередження їх накопичення у мозку; 3) як транспортний засіб для різних речовин, особливо біологічно активних; 4) контрольна функція (підтримання виключно стабільного оточення мозку, яке повинно бути відносно нечутливим до швидких змін складу крові; підтримка певної концентрації катіонів, аніонів і рН, що забезпечує нормальне функціонування ЦНС); 5) функція специфічного захисного імунобіологічного бар'єра.

Очевидно, що цим далеко не обмежується значення ліквору. Його роль у функціонуванні мозку все більше і більше підтверджується новими дослідженнями.

## ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНИЙ БАР'ЄР

Ніде залежність від сталості внутрішнього середовища так не виражена, як у мозковій тканині. В інших органах позаклітинна концентрація гормонів, іонів, амінокислот схильна до частих невеликих змін. Якби такі зміни відбувалися у ЦНС, це супроводжувалося б неконтрольованою активністю нейронів. Надійну ізоляцію мозку від змін складу крові здійснюють системи неспецифічних бар'єрів. Існує також специфічний імунний бар'єр мозку, представлений автономною системою імунокомпетентних клітин.

Різні автори виділяли кілька варіантів неспецифічних тканинних захисних механізмів мозку. Термін «гематоенцефалічний бар'єр» запропонували Ерліх, Левандовські та Штерн; термін гематолікворний бар'єр – Вальтер, Шпатц, Кафка; плексоменінгеальний бар'єр – Монаков; центральний нервовий бар'єр – Шамбуров; захисні механізми ЦНС – Фрідман.

У даний час домінує уявлення про множинні бар'єрні механізми у ЦНС. Більшість сучасних авторів описують три бар'єрні структури ЦНС:

1. Гематоенцефалічний бар'єр – містить три компоненти (двомембранний шар ендотеліоцитів, базальну мембрану капілярів, що має фібрилярні і клітинні (перипіти) компоненти й астроцитарну муфту, яка вкриває до 90 % поверхні судин мозку).

2. Гематолікворний бар'єр – ендотелій капілярів і його базальна мембрана, перикапілярний простір, утворений сполучною тканиною *pia mater*, базальна мембрана епендими і шар хоріоїдних епендимних клітин).

3. Лікворно-мозковий бар'єр – *pia mater*, вкрита менінготелієм, зовнішня крайова гліальна мембрана з астроцитів.

Ряд авторів називають лікворно-мозковий бар'єр лікворно-тканинним. Крижанівський Г.Н. (1997 р.) описує ще гліоневральний (гліонейрональний) бар'єр. Іноді термін «гематоенцефалічний бар'єр» розглядають як родове, анатоомо-фізіологічне й історичне поняття, всередині якого можливі й видові терміни типу гематолікворний, лікворно-мозковий бар'єри, тобто описують його як збірне поняття захисних механізмів мозку.

Процес утворення ЦСР, формування її складу, участь ліквору в діяльності нервової системи неможливо зрозуміти без урахування сучасних уявлень про функції ГЕБ. Гемостаз ліквору підтримується клітинними системами, що утворюють ГЕБ. Цей спеціальний механізм був еволюційно створений для забезпечення автономності мозку від організму в цілому.

Морфологічна локалізація ГЕБ була уточнена і науково обґрунтована в кінці 60-х років ХХ століття. Класичні дослідження Реєса і Корновські (1967 р.),



а пізніше Брайтмана і співавторів (1970–1971 рр.) показали, що як при внутрішньовенному, так і при інтравентрикулярному введенні експериментальним тваринам ультраструктурних індикаторів, обмін речовин в обох напрямках припинявся на рівні міцних ендотеліальних сполучень капілярів мозку, які є структурною основою бар'єра.

### **Філоонтогенез ГЕБ**

До кінця ХХ століття вважалося, що в ембріона та у новонароджених ГЕБ не сформований повною мірою і відповідно не виконує свої функції. Причиною цієї до сьогодні дуже поширеної думки є недоліки раніше проведених фізіологічних дослідів. Експерименти полягали у введенні або зв'язаних із білками барвників, або інших маркерів дорослим тваринам та ембріонам.

Перші подібні досліді проводилися у 1920 р. Маркери, що вводилися ембріонам, проникали у тканину мозку і ЦСР, у той час як у дорослих тварин – ні. У ході даних експериментів було припущено низку методичних помилок (використання надмірного об'єму введеної речовини, підвищення осмотичного тиску), через які відбувалося часткове пошкодження судинної стінки і відповідно маркер потрапляв у тканину мозку. При правильному проведенні експериментів пасажу маркера через судинну сітку відзначено не було.

У крові плода у великій кількості містяться молекули таких речовин як альбумін,  $\alpha_1$ -фетопроутеїн і трансферин, які відсутні при цьому у міжклітинному просторі тканини мозку. В ембріональній ендотелії виявлений транспортер Р-глікопротеїн. Це свідчить про наявність ГЕБ у пренатальному періоді. У ході розвитку організму відбувається подальше вдосконалення бар'єра.

Для невеликих поляризованих молекул, наприклад інуліну і сахарози, проникність ГЕБ ембріона і новонародженого значно вища, ніж у дорослих. Подібний ефект відзначений і для іонів. Транспорт амінокислот та інсуліну через бар'єр значно прискорений, вірогідно, у зв'язку з великою потребою у них мозку, що росте.

З іншого боку, в мозку ембріона є додаткові, відсутні у дорослих бар'єри на межі між ліквором і церебральною паренхімою так звані ремінні контакти (англ. Strap Junctions) між клітинами епендими.

У ході еволюції нервової тканини хребетних відбувається збільшення її об'єму. Велика маса мозку вимагає кращого забезпечення поживними речовинами і виведення непотрібних і відпрацьованих речовин. Це призвело до розвитку густої капілярної сітки в тканині мозку. Наступним етапом еволюції стала поява захисного бар'єра від циркулюючих у крові токсичних для нейронів речовин – ксенобіотиків і токсинів.

У багатьох безхребетних ГЕБ взагалі відсутній. У них ендотелій капілярів нервової тканини не утворює суцільної вистілки судинної стінки. У вищих безхребетних – комах, ракоподібних і головоногих – захисний бар'єр між нейронами і кров'ю представлений винятково гліальною тканиною. У цьому разі мова йде про гліальний ГЕБ. У всіх видів хребетних є ГЕБ і у більшості з них він утворений переважно клітинами ендотелію судинної стінки, скріпленої між собою щільними контактами. Тільки у пластинчатозябрових (серед них акули і скати), а також сімейства осетрових риб ГЕБ формується периваскулярними астроцитами. З цього випливає, що в процесі еволюції, імовірно, відбувається розширення можливостей ендотеліальних клітин судин головного мозку, які ще й виконують бар'єрні функції.

Структурні відмінності гліального й ендотеліального ГЕБ досить великі. Ендотеліальний бар'єр має цілий ряд переваг. Одним із них є чітке розмежування функцій ендотеліальних клітин і клітин астроглії, що забезпечують гомеостаз позаклітинного середовища речовини мозку.

### **Будова ГЕБ**

Теоретично й експериментально обґрунтована морфологічна організація ГЕБ містить кілька рівнів клітинних систем (рис. 7, 8).

Перший рівень – двомембранний шар ендотеліоцитів, другий – базальна мембрана, що має фібрилярні та клітинні (перицити) компоненти, третій рівень представлений астроцитарною «муфтою», яка утворена відростками астроцитів, що покривають 85–90 % поверхні церебральної капілярної сітки.

На відміну від загальної системи циркуляції крові (рис. 9) морфологічно капіляри головного мозку характеризуються щільними міжэндотеліальними контактами, відсутністю отворів і фенестр між ендотеліоцитами, суцільною базальною мембраною (рис. 10, 11).

Дифузія метаболітів та іонів у напрямку кров-мозок здійснюється на дуже короткій відстані. Дистанція між окремими нейронами і капіляром становить всього кілька діаметрів клітини. Крім того, кожен сегмент судини часто утворений одиничною ендотеліальною клітиною.

Ендотеліоцити, щільно контактуючи один із одним, утворюють своєрідний капілярний канал із дуже тонкою стінкою. Базальна мембрана повністю вкриває ендотеліальні клітини і контактує з пресинаптичною мембраною відростків астроцитів. Ендотелій ГЕБ розмежовує кров і нервову тканину мозку, які відрізняються як морфологічно, так і функціонально.

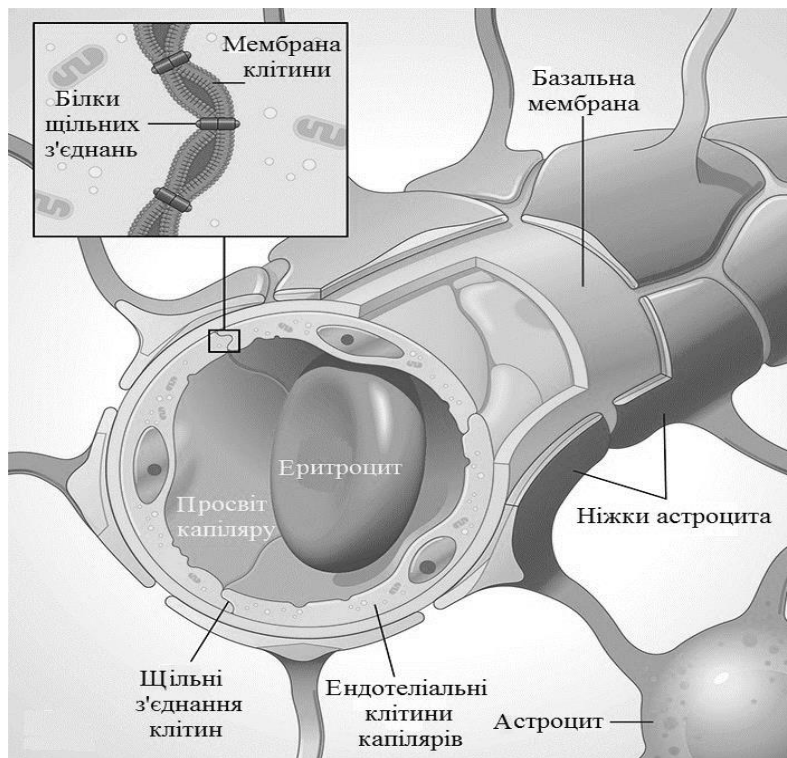


Рисунок 7 – Морфологічна організація ГЕБ

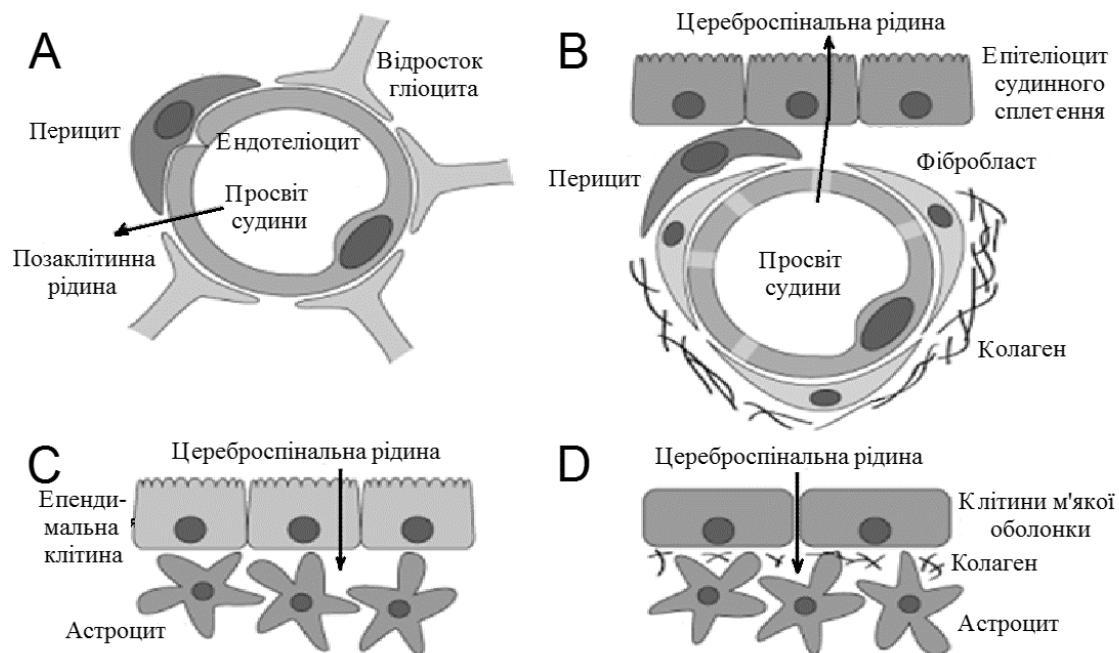


Рисунок 8 – Клітинні елементи ГЕБ: А – ГЕБ утворений церебральними ендотеліоцитами мозкових капілярів, сполучених щільними контактами. Ендотелій, оточений перицитами і відростками гліоцитів; В – фенестровані капіляри судинного сплетення, оточені базальною мембраною, перицитами та фібробластами; С – поверхня шлуночків укрита війчастими епендимальними клітинами, що контактують із астроцитами; D – клітини м'якої оболонки контактують із відростками астроцитів

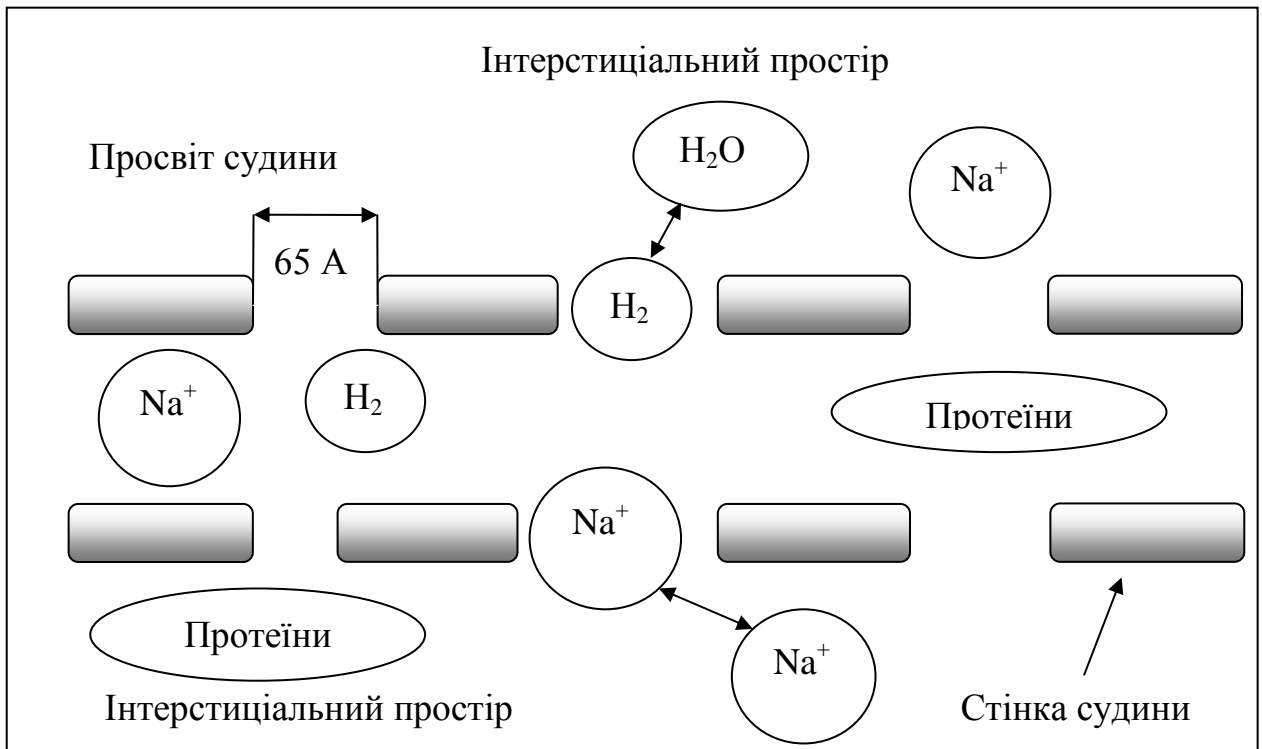


Рисунок 9 – Проникність периферичного капіляра у нормі

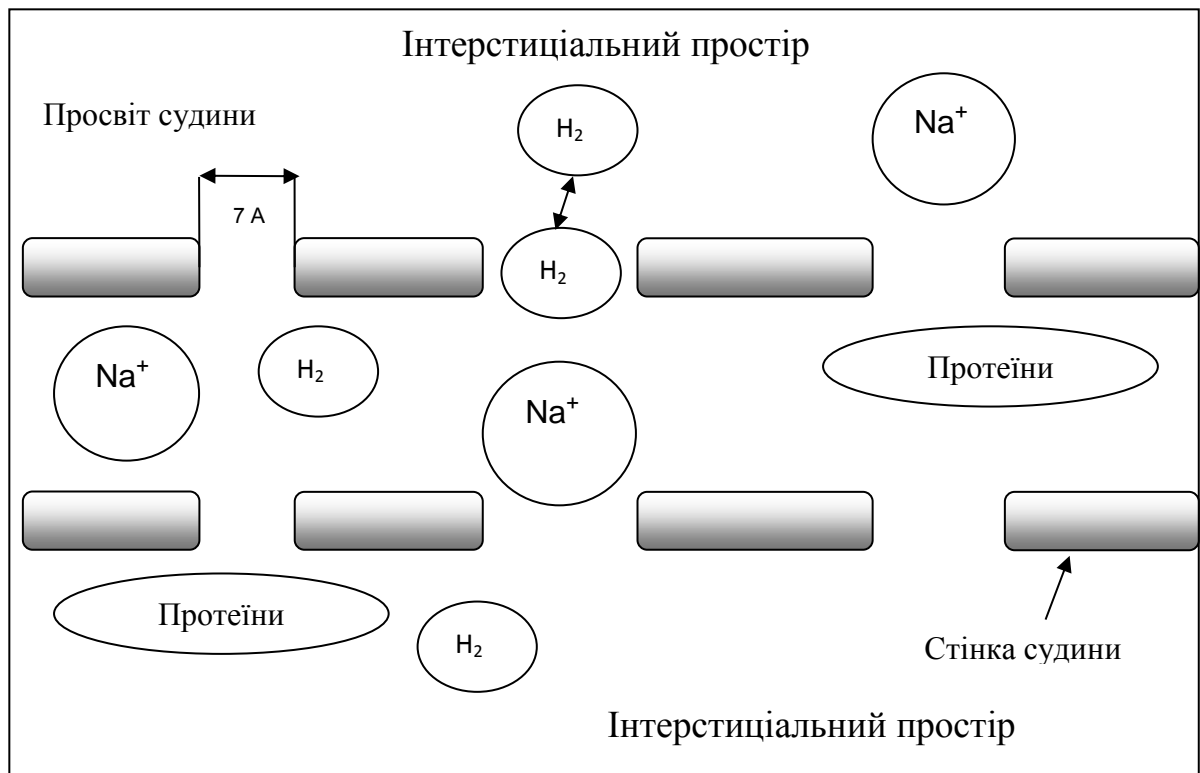


Рисунок 10 – Проникність стінки церебрального капіляра у нормі (ГЕБ збережений)

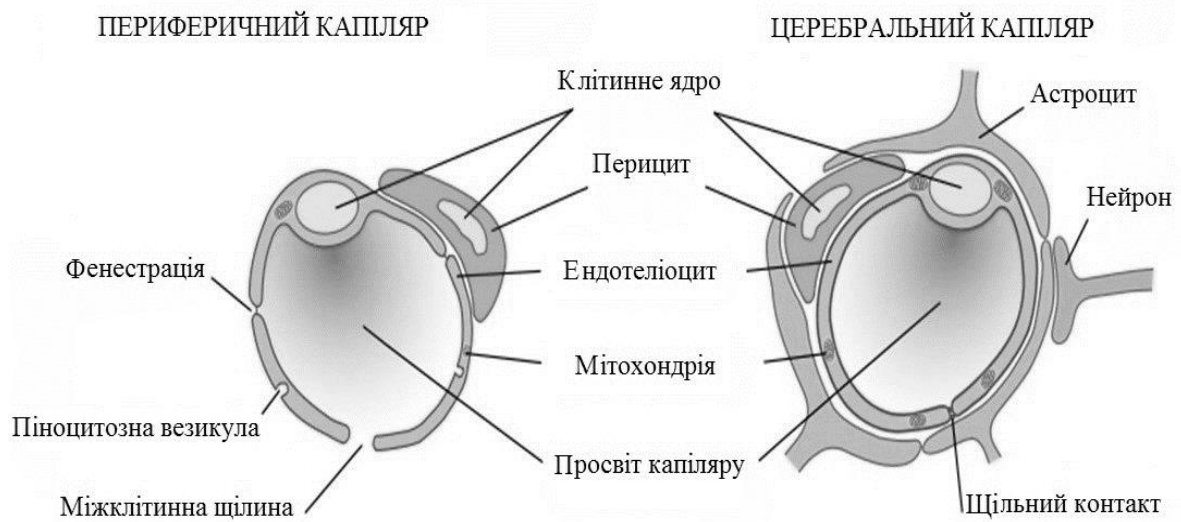


Рисунок 11 – Порівняльна схема будови периферичного і церебрального капілярів ([www.neurology.ucoz.ru](http://www.neurology.ucoz.ru))

Відмітною ознакою ендотелію капілярів мозку є низький ступінь трансцитозу (піноцитозу). Дифузія метаболітів, медикаментозних сполук між всією системою циркуляції крові і нейронами забезпечується активними транспортними системами ендотелій-астроглія-міжклітинний простір-нейрон.

Щільні межендотеліальні контакти непошкодженого ГЕБ обмежують дифузію в мозок частинок більше 10–15 нм у діаметрі (рис. 12). Порушення проникності клітинної системи бар'єра призводить до зміни церебрального метаболізму, функціональних розладів і появи органічного дефекту нервової тканини.

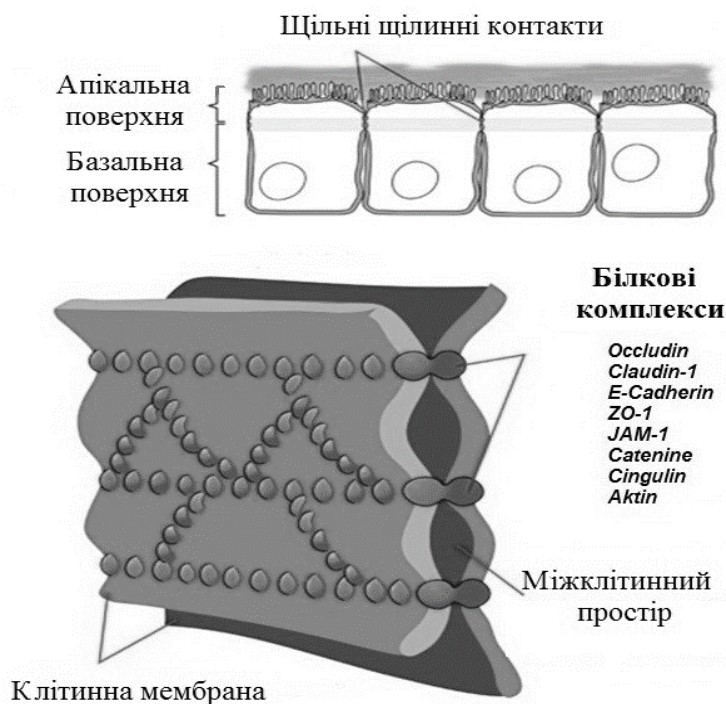


Рисунок 12 – Щільні щілинні контакти між ендотеліоцитами

Перицити (подоцити) для ГЕБ є аналогами гладеньких м'язів, що підтримують тонус базальної мембрани і виконують скоротливу функцію (рис. 13, 14).

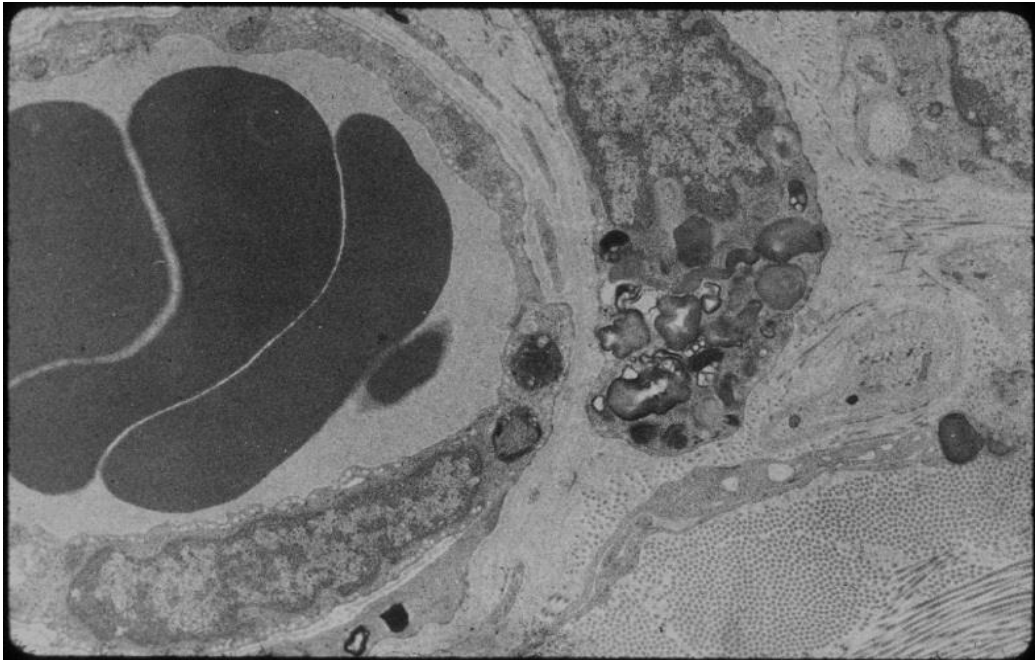


Рисунок 13 – Електронно-мікроскопічне зображення перицита (праворуч) і просвіту судини з трьома еритроцитами (ліворуч) ([www.cellbiology.med.unsw.edu.au](http://www.cellbiology.med.unsw.edu.au))

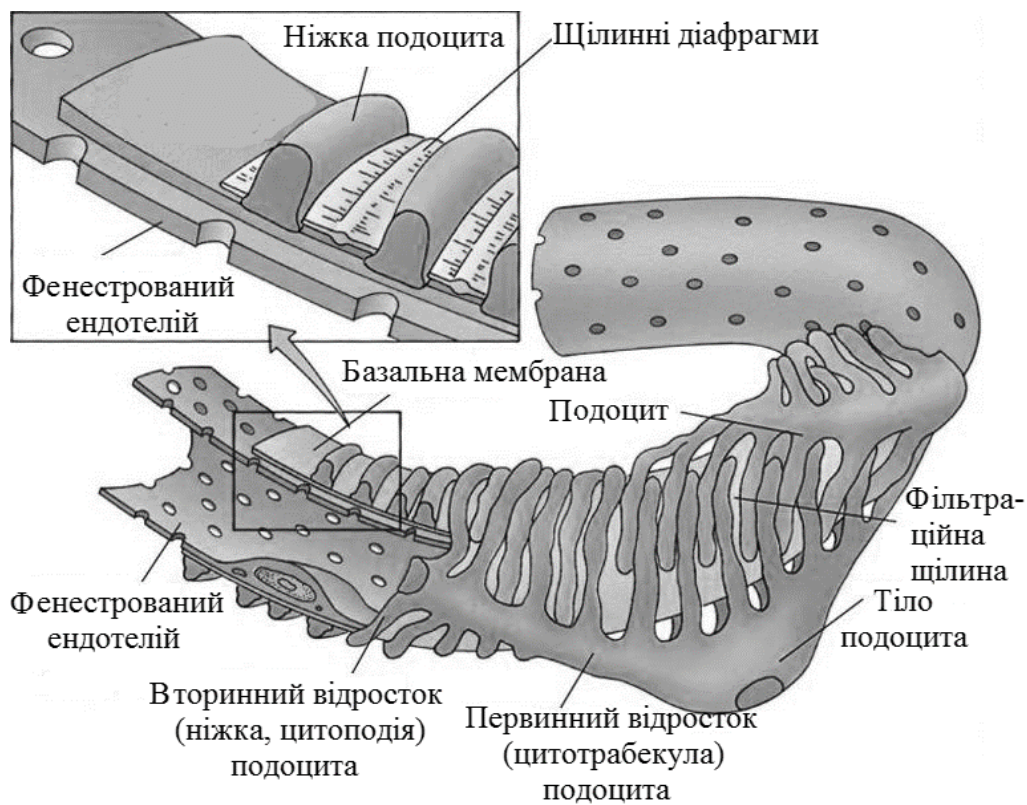


Рисунок 14 – Перицит ([www.tryphonov.ru](http://www.tryphonov.ru))

Функціональний контакт перицитів із ендотеліоцитами (рис. 15) і відростками астроцитів пояснює подвійну роль бар'єра – обмеження доступу пептидів у напрямку кров-мозок та інактивацію та припинення екскреції нейротрансмітерів синаптосомальних зон у напрямку мозок-кров.

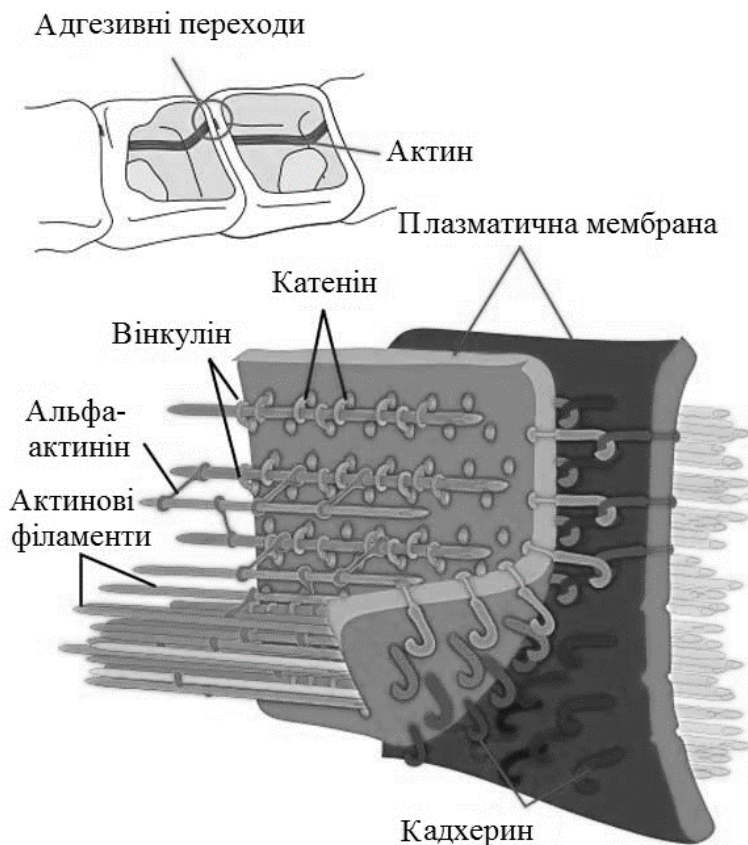


Рисунок 15 – Зв'язок перицитів із ендотеліоцитами  
([www.cellbiology.med.unsw.edu.au](http://www.cellbiology.med.unsw.edu.au))

Цей зв'язок здійснюється завдяки трьом типам контактів: щільним з'єднанням, фокальній адгезії й інвагінації мембрани однієї клітини в порожнину іншої. Щільні з'єднання безпосередньо пов'язують цитоплазму двох клітин, будучи проникними для іонів та невеликих молекул (рис. 16).

За допомогою фокальних адгезій здійснюється міцний механічний зв'язок двох типів клітин. Інвагінація ділянок цитоплазми однієї клітини в іншу забезпечує як механічне зв'язування, так і міжклітинний обмін речовин.

Завдяки тісним контактам клітини опосередковано впливають на мітотичну активність, експресію генів і відповідно фенотип один одного. Ряд авторів підкреслює як одну з основних функцій серицитів їх вплив на регенерацію ендотелію ГЕБ, що опосередкована через секрецію трансформуючого фактора росту.

Стан міжендотеліальних міжклітинних з'єднань – вельми динамічний процес, зокрема і взаємозалежний від активності нейронів і синаптичних

комунікацій. ГЕБ багато в чому визначається двома компонентами позаклітинних структур: динамікою щільних контактів і цілісністю базальної пластинки (сформованої базальною мембраною з прилеглими до неї перицитами). Їх динамічна організація є результатом кооперації самих ендотеліоцитів із прилеглими до них клітинами, в першу чергу астроців.

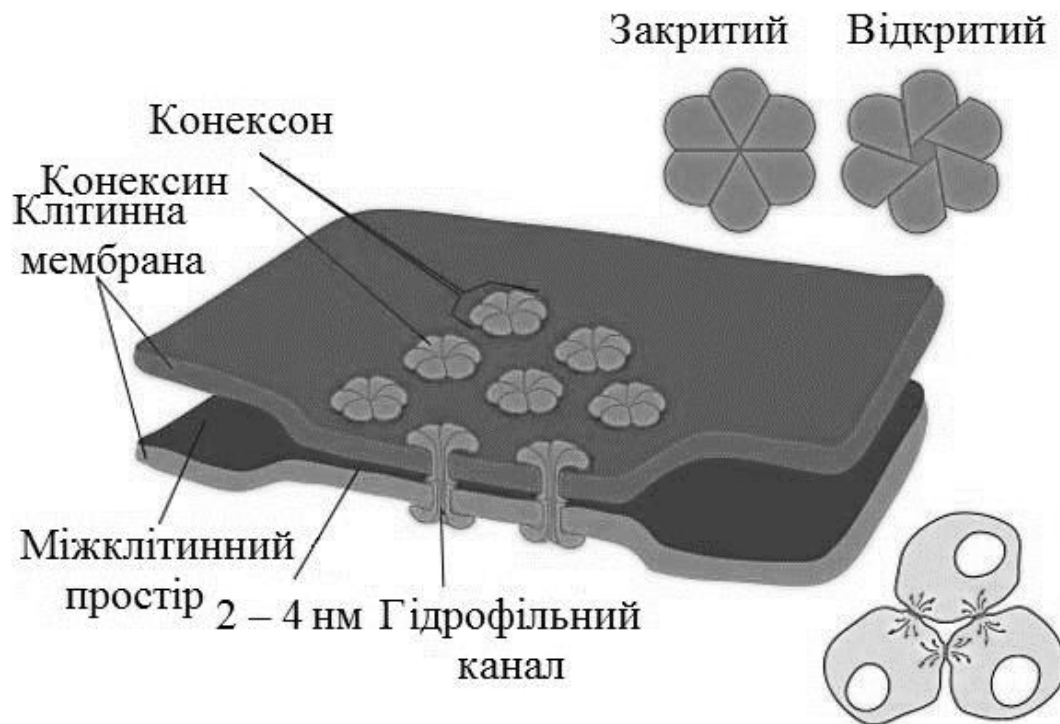


Рисунок 16 – Щільні клітинні з'єднання (схема)  
([www.cellbiology.med.unsw.edu.au](http://www.cellbiology.med.unsw.edu.au))

Позаклітинна речовина периваскулярного оточення дуже важлива для контролю міжендотеліальних взаємодій і активності самих ендотеліоцитів. Цей зв'язок між базальною мембраною й ендотелієм обумовлений цілком доведеним матеріальним субстратом і здійснюється через ламініни та інші матричні білки, що, у свою чергу, пов'язані з інтегринами ендотеліоцитів. Ці взаємодії важливі для функціональної активності ендотелію та експресії білків щільних контактів.

Ламінін являє собою великомолекулярний тримірний глікопротеїн базальної мембрани, з'єднаний з боку базальної мембрани з колагеном IV типу. Інтегрини – трансмембранні білки-рецептори, що зчіплюють ендотелій й інші клітини з позаклітинними молекулами фібронектину, ламініну, перлекану (протеоглікан гепарин сульфат) та агрину. Крім функції прикріплення клітин із оточуючими клітинними і позаклітинними утвореннями, інтегрини можуть бути посередниками функціональної та проліферативної активності клітин.

Розглянемо докладніше ці важливі з функціональної точки зору білки. Інтегрини – це гетеродимери, нековалентно з'єднані зі специфічним лігандом, що може розміщуватися не тільки в позаклітинних структурах, а й на мембрані



сусідньої клітини. Цікавою властивістю інтегринів є здатність впливати на клітину, перетворюючи позаклітинні стимули, пов'язані з адгезією клітини, у внутрішньоклітинні впливи. Ці контакти, забезпечуючи фокальні взаємодії, нерідко з'єднуються з елементами цитоскелета (мікротрубочки і тонкі мікрофітаменти) і через них можуть відігравати роль також у підтримці особливостей організації кортикального шару клітин, їх форми, зв'язуватися зі спеціалізованими, зокрема й щільними контактами.

Якщо розглядати з'єднання інтегринів детальніше, то можна зазначити також, що внутрішньоклітинна ділянка з'єднується з білками цитоскелета через дистрофін та утрофін. Інтегрини зв'язуються з ламіном як у ендотеліоцитів, так і в астроцитів, що дозволяє припускати опосередковане значення lamina densa базальної мембрани як інтегратора периваскулярних утворень в ЦНС і якоюсь мірою організатора структурування її нейропілю. Таким чином, інтегрини і ламінін як опосередковуючі цей зв'язок білки є надважливими в процесі нейрогенезу.

І дійсно, дефект інтегрину  $\alpha 6$  у ембріогенезі викликає порушення міграції нейронів у ЦНС. Це супроводжується порушенням пошарового розподілу нейронів у корі великих півкуль. Ці ж ефекти спостерігаються при порушенні генерації ламініну  $\beta 1$ , що, як виявилось, є взаємозв'язаним із зазначеним інтегрином.

Виявлено, що у ЦНС роль у підтримці взаємозв'язків між ендотеліальними клітинами і прилеглими до них астроцитами відіграють  $\alpha 4$ -або  $\beta 8$ -інтегрини. Порушення міжендотеліальних контактів через ці білки супроводжується розширенням судин і крововиливами в період внутрішньоутробного розвитку. У свою чергу,  $\beta 1$ -інтегрини в ембріональному періоді контролюють кінцеве розміщення нейронів у корі великих півкуль. Завдяки цим же білкам підтримується взаємозв'язок відростків астроцитів із матриксом мозкових оболонок. Вони ж можуть брати участь в ангиогенезі при пошкодженнях мозкової паренхіми.

Функція інтегринів регулюється рівнем їх експресії на поверхні клітин і динамікою активації інтегрину. Наприклад, це є характерним у ході формування аксонів, напрямку їх зростання. Не менш важливим видається виділення й активність інтегринів і для нейроглії. Так, у ході термінального диференціювання олігодендроцити змінюють  $\beta$ -субтип на  $\nu$ -інтегрині з  $\nu \beta 1$  на  $\nu \beta 5$ . Одночасно виявлена різноманітність розподілу інтегринів в ендотелії кровоносних капілярів судин і некапілярних ендотеліоцитів. Це свідчить про структурну неоднорідність зазначених клітин.

Таким чином, різні клітинні утворення ЦНС мають особливості експресії інтегринів, що є важливим у плейотропному розподілі клітин та організації міжклітинних та клітинно-неклітинних комунікацій у мозку.

Астроцити є функціонально значущою одиницею ГЕБ (рис. 17). Вони вперше були описані С. Golgi (1879). Назва «астроцит» дана М. Lenhossek (1895). Астроцити у ЦНС займають унікальне положення, що багато в чому визначає їх роль. Функції цих клітин досить численні.

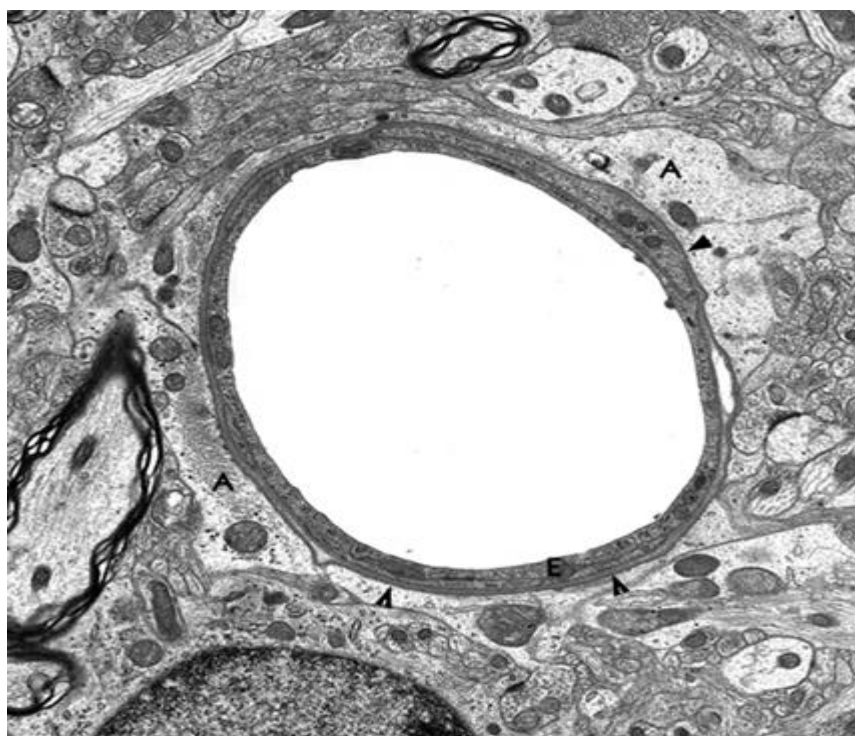


Рисунок 17 – Астроцитарні відростки навколо церебрального капіляра, де А – астроцит, Е – ендотеліоцит ([www.neuropathology-web.org](http://www.neuropathology-web.org))

Астроцити у дослівному перекладі – зірчасті клітини (рис. 18), названі так через велику кількість відростків, що відходять від їх тіла. Вони розгалужуються й оточують інші структури мозку. Трапляються тільки у ЦНС і похідних нервової трубки. Серед них є волокнисті (фіброзні) і протоплазматичні астроцити. Терміналі відростків обох клітин мають гудзикоподібні розширення (ніжки астроцитів), значна частина яких закінчується у навколосудинному (периваскулярному) просторі, оточуючи 80 % обмінної поверхні капілярів периваскулярними гліальними бухтами. Частина їх відростків лежить субпендимально, беручи участь у формуванні ліквороенцефалічного бар'єра.

Клітини дифузно розподілені в об'ємі мозку та їх відростки взаємно переплітаються як між собою, так і між іншими складовими нейропілю (простір сірої речовини між тілами нервових клітин). Астроцити займають виняткове положення у ЦНС, розміщуючись між тілами нейронів, немієлінованими і

мієлінізованими частинами нервових відростків, синапсами, кровоносними судинами, субependимальними просторами, ізолюючи, і в той самий час структурно пов'язуючи їх. Специфічним маркером астроцитів є гліальний фібрилярний кислий білок проміжних філаментів.



Рисунок 18 – Астроцит ([www.cml.wbs.cz](http://www.cml.wbs.cz))

Між клітинами значна кількість щілинних і десмосомоподібних контактів. Після народження астроцити здатні до міграції, особливо у зоні ушкодження, і, як вважають, до проліферації, хоча більшість авторів розглядають здатність до поділу у дорослих як слабо виражену.

Відмінною особливістю астроцитів є більш високий мембранний потенціал цих клітин порівняно з нейронами. На відміну від останніх він цілком визначається співвідношенням позаклітинного і внутрішньоклітинного калію. При ушкодженні нейрона вміст даного іона в позаклітинному просторі збільшується, що супроводжується зниженням мембранного потенціалу астроцита. Він поглинає надлишковий калій у позаклітинному просторі, відновлюючи рівень даного іона і дозволяючи, у свою чергу, відновити потенціал спокою нервової клітини.

Отже, астроцити мають різноманітні рецептори до нейротрофічних чинників, нейромедіаторів і нейромодуляторів. Ще одна важлива функція їх пов'язана з імунологічними процесами. Поряд із клітинами моноцитарно-макрофагової системи, зокрема мікрогліоцитами, астроцити здатні до презентації антигенних комплексів і активації клітин лімфоїдного ряду.

Одним із важливих елементів міжклітинних комунікацій є адгезивні з'єднання між самими астроцитами, а між іншими клітинами, що можуть виконувати роль як у підтримці місцевої структурної організації нервових

центрів, так і в процесах нейрогенезу. Ці ж молекули можуть відігравати роль інформаційних факторів, зокрема блокуючи клітинну проліферацію і стимулюючи диференціювання.

Також є дані, що астроцити і нейрони можуть взаємодіяти за допомогою гуморальних механізмів, наприклад, утворених астроцитами цитокінів та / або оксиду азоту. Незважаючи на провідну роль нейронів в обробленні та передаванні інформації, нейроглія, зокрема й астроцити, можуть мати в цьому процесі надважливе значення. Модуляція сигналу астроцитами багато в чому забезпечує мультиплікацію сигналу у нейронах, активність яких може істотно змінюватися залежно від активності гліоцитів.

Швидко накопичені знання про астроцити свідчать про їх ключове значення у розвитку багатьох невропатологічних і психопатологічних процесів. Важливе і те, що під час збудження нейрон здатний до двобічної взаємодії з астроцитами, у багатьох випадках викликаючи реакції іонних каналів гліоцитів услід за власним збудженням.

На даний час не можна заперечувати найважливішу роль астроцитів і в метаболічних процесах у ЦНС. Анатомічна близькість до судин дозволяє припускати їх активну участь в обміні іонів і води, в розвитку різних фізіологічних і патологічних станів. Однією з найважливіших функцій цих клітин є здатність контролювати проникність ГЕБ, що пов'язана з їх впливом на динаміку щільних контактів.

Ще S.W. Kuffler і J.C. Nichols (1966) зазначали, що нейрони і астроцити повинні взаємодіяти між собою через міжклітинний простір за допомогою гуморальних впливів, але не був зрозумілий конкретний механізм таких зв'язків. Пізніше було висунуто припущення про ключову роль нейроглії у регуляції нейрональної збудливості, модуляції синаптичної передачі, впливі на процеси навчання і пам'яті.

Здатність нейроглії та нейронів до утворення ростових і нейротрофічних факторів є ще одним механізмом двоспрямованих взаємодій між цими клітинами. На сьогодні досить детально розглянуті питання впливу факторів росту, що виділяються астроцитами. Зокрема, існують описи про вплив нейротрофінів, факторів росту фібробластів (ФРФ), епідермального фактора росту (ЕФР), інсуліноподібного фактора росту (ІФР). Вплив факторів росту може бути різним залежно від стану нервової системи та термінів її дозрівання. У нейрогенезі різні фактори можуть мати істотне і навіть ключове значення.

Враховуючи різноманітність гуморальних факторів, які забезпечують взаємовплив нейроглії і нейронів, можна припускати, що ці взаємодії можуть істотно змінюватися від ділянки до ділянки мозку, залежно від його функціонального стану, що дозволяє найбільш тонко підтримувати функцію

нервової системи як на кожній конкретній ділянці мозку, так і всієї системи в цілому. На сьогодні, мабуть, одним із найбільш вивчених факторів є ФРФ, які включають основний (оФРФ) і кислий (кФРФ) фактори росту фібробластів.

Це дві групи білків, які мають мітогенні властивості і споріднені до деяких інших тканинних гормонів. Виявлена здатність кФРФ зв'язуватися з внутрішньою поверхнею мембрани нейрона дозволяє припустити, що даний фактор має аутокринну (внутрішньоклітинну) дію. Проте вплив ФРФ у нервовій системі може здійснюватися і в межах місцевих міжклітинних взаємодій за аналогією периферичних органів і тканин. ФРФ чинять свій вплив через тирозинкіназні рецептори мембрани. Вони можуть зв'язуватися і з її ж протеогліканами, хоча і з меншою афінністю. Ймовірно, зв'язок із протеогліканами може модулювати взаємодію з більш специфічними рецепторами.

Інтенсивний рівень експресії мРНК, оФРФ виявлений у середньому підвищенні у нервових волокнах, глії, ендотеліоцитах і епендимоцитах. Імуногістохімічні дослідження показали, що кФРФ і оФРФ зв'язані з нейронами *in vivo* та *in vitro*. Проте, кФРФ і оФРФ та їх мРНК також виявлені у астроцитах. Основний ФРФ інтенсивно накопичується в астроцитах і  $\text{Ca}^{2+}$ -гіпокампальних нейронах. У той самий час кФРФ виявлений у високих концентраціях у рухових, сенсорних і ретинальних нейронах. Кислий ФРФ локалізовано також у субпопуляції епідермальних клітин і таніцитах, деяких гліоцитах.

Основний ФРФ, як і кФРФ, впливає на розвиток і виживання різних популяцій нейронів, зокрема він здатен підтримувати виживання і диференціювання холінергічних нейронів переднього мозку, провідних дофамінергічних нейронів середнього мозку, стріарних нейронів, ГАМК-ергічних нейронів гіпоталамуса. Кислий ФРФ стимулює диференціювання холінергічних, глутаматергічних і ГАМК-ергічних нейронів спинного мозку.

ЕФР є поліпептидом, як і трансформуючі фактори росту (ТФР), стимулює кіназний рецептор, що за структурою має відношення до *v-erb-B* онкогена. ЕФР є стимулятором розвитку астроцитів, і хоча він не виявляється в нейробластах, проте його гомолог альфа-ТФР виявляється у нейрогенезі в значній кількості. ЕФР є в тканинах і крові при гліогенезі, також він здатен потужно впливати на морфологію астроцитів і може брати участь у регуляції синтезу глутаматсинтази S-100.

Інсуліноподібний фактор росту поділяють на близькі типи I і II (ІФР-I та ІФР-II) і відносять до одних із важливих індукторів регенераторних процесів. ІФР-I є сильним мітогеном і впливає через рецептор, пов'язаний із

тирозинкіназою. Тирозинкінази, у свою чергу, стимулюють ряд біологічних ефектів, зокрема активуючи фосфоліпазу С, яка підвищує вміст інозитол-1,4,5-трифосфату. Ефект може здійснюватися також через модифікацію білків цитоскелета, зокрема актину, вінкуліну, міозину.

Вміст інсуліноподібного фактора росту високий у головному мозку ембріонів, а з віком його концентрація знижується. Проте у дорослої людини вміст рецепторів до ІФР-I зберігається на високому рівні у багатьох нейронах кори великих півкуль, гіпокампі, корі мозочка. Це тим більш важливо, враховуючи, що ІФР-I та ІФР-II зменшують апоптоз і посилюють зростання нейритів, зокрема холінергічних і дофамінергічних нейронів середнього мозку та гіпоталамуса. ІФР-I транзиторно виділяється в процесі індивідуального розвитку, беручи участь у контролі синаптогенезу. Обидва розглянуті фактори стимулюють міграцію астробластів із виділенням цими клітинами як самих гормонів, так і зв'язуваних їх білків.

Показано, що астроцити мають здатність синтезувати інсуліноподібний фактор, починаючи з плодового періоду розвитку, досягаючи максимуму в юності. Вони виявляються у дорослих людей. Передбачається, що ці фактори контролюють розмноження і диференціювання цих гліоцитів.

Динамічна взаємодія між астроцитами, ендотелієм судин і нейронами є одним із важливих елементів функції астроцитів. Показана здатність астроцитів до синтезу вазоактивних речовин, що дозволяють цим клітинам, крім тісних просторових зв'язків, здійснювати двоспрямований гуморальний взаємовплив на ЦНС. Хімічними агентами таких зв'язків є простагландини, тромбоцитарний фактор росту, тромбоксан, оксид азоту, АТФ, вазодилатаційний фактор астроцитів.

Взаємовплив астроцитів та інших клітинних структур мозку не обмежений лише зв'язком із нейронами та їх трофічним забезпеченням. Власне, самі астроцити можуть істотно змінювати свою активність під впливом клітин мезенхімального походження. Цікавою є можливість впливу на астроцити імунокомпетентних клітин. Зокрема, ІЛ-1, що виробляється макрофагами, є сильним мітогенним фактором для астроцитів і стимулює їх до синтезу фактора росту нервів. ІЛ-2 стимулює розподіл і дозрівання олігодендроцитів, сприяє виживанню периферичних нейронів у культурі. Показана також активність ІЛ-6, ІЛ-3 та інтерферону, що підвищує життєздатність нервових клітин і процеси їх дозрівання.

Генетично визначена швидкість дозрівання астроцитів має ключове значення для нейрогенезу. У ранні терміни детермінації і диференціювання нейронів важлива динамічність цього процесу, можливість формування нових зв'язків. У ці терміни астробласти та юні астроцити не перешкоджають, а

ймовірно, і сприяють проростанню дендритів і аксонів, утворенню нових синаптичних контактів і т. д. У міру дозрівання провідною стає стабілізувальна роль астроцитів. З одного боку, забезпечуючи трофіку, захищаючи наявні нейрони від апоптозу, астроцити блокують утворення нових шляхів, розвиток додаткових відростків і т. ін. у нервовій системі.

Експериментальні роботи підтвердили участь астроцитів у регуляції обміну нейротрансмітерів, стимуляції синтезу мієліну, автоімунних реакціях мозку, активному транспорті іонів. Крім того, доведено безпосередній вплив астроглії на специфічні цитодиференційовані процеси. Астроцити регулюють розвиток і формування ГЕБ, забезпечують збереження його фенотипу, сприяють регенерації ендотелію церебральних судин при його пошкодженні, є компонентами транспортної системи для метаболітів нейрональних структур.

Відростки астроцитів контактують із ендотеліальними клітинами капілярів, що безпосередньо формують ГЕБ (рис. 19). При нормальній мозковій активності нейрони вивільнюють нейротрансмітери та іони  $K^+$ , поглинаючи іони  $Na^+$ , тоді як метаболізм глюкози генерує воду. Зазвичай нейротрансмітери та іони рециркулюють, у той час як вода видаляється з мозку.

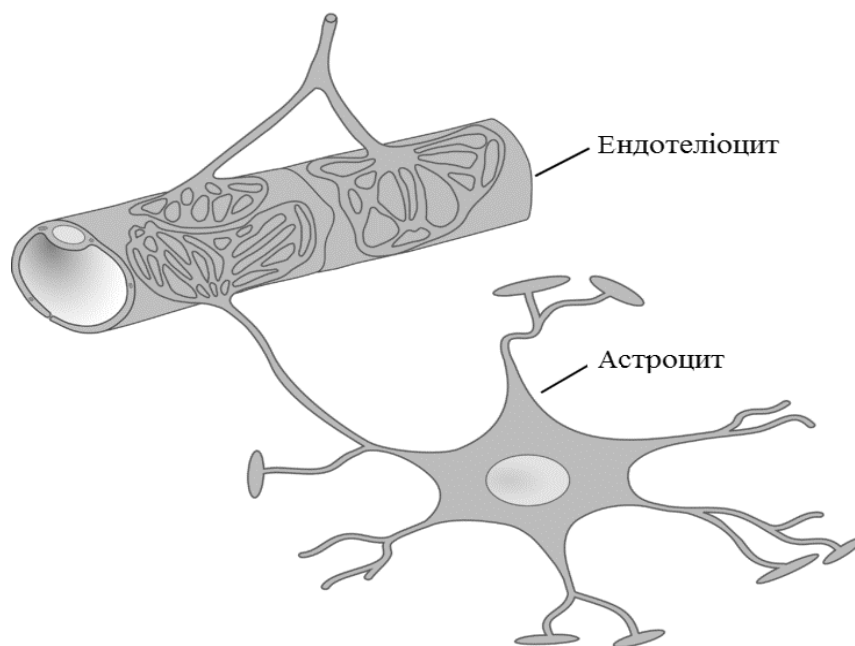


Рисунок 19 – Взаємозв'язок астроцитів з ендотеліоцитами  
([www.techjurnal.info](http://www.techjurnal.info))

Астроцити сприяють іонному, амінокислотному, нейротрансмітерному і водному гомеостазу мозку. Збільшення концентрації позаклітинних іонів  $K^+$  навколо астрогліальних відростків призводить до входження їх у клітини і мембранної деполаризації, а електрохімічний градієнт викликає витік іонів  $K^+$  у віддалених відростках.

Астроцити продукують ряд речовин, що впливають на проникність ендотелію. У свою чергу, ендотеліоцити виділяють інгібуючий лейкомію фактор (LIF) та ІЛ-6, що впливають на процеси диференціювання астроцитів.

Будова ГЕБ із деякими варіаціями зберігається в усіх відділах головного мозку, окрім так званих зон «недостатності» бар'єра, що має важливе фізіологічне значення. Вони розміщені у зонах, об'єднаних під назвою перивентрикулярна (циркумвентрикулярна) ділянка, максимально контактуючих із ліквором: у гіпоталамусі навколо нейросекреторних ядер, серединного підвищення, а також у ділянці гіпофіза, субфорнікального органа та епіфіза.

Це так звані «вікна мозку», що мають більший доступ до гематогенних чинників. Тут під базальною мембраною є перикапілярні простори, а сам бар'єр рясно фенестрований. У цих ділянках мозку виявляють нейроантитіла, а БАР проходять із крові в інтерстиціальну рідину і навпаки, що забезпечує активний обмін речовин між кров'ю і мозком.

У цих ділянках дефіцит не тільки ГЕБ, а й гліонейронального бар'єра. Під час введення у кров вітальних фарб вони забарвлюють ділянки мозку з високопроникним бар'єром і судинне сплетення III шлуночка, але не проникають в інші відділи нервової системи. Співвідношення вікон і ділянок з ГЕБ, за даними деяких авторів, 1:100 або 1:5 000. Біля цих структур розміщені лікворні кишени, що уповільнюють струм рідини і сприяють збільшенню концентрації та часу контакту БАР із рецепторами. У перивентрикулярних структурах можлива не тільки рецепція, але й синтез БАР.

У лікворній системі існують аферентний і еферентний гуморальні потоки, що здійснюють центральну регуляцію, що було встановлено Л. С. Штерн на початку ХХ століття. Ліквор тут відіграє роль посередника у ланцюзі гуморальної регуляції функцій (гуморального рефлексу). Початковою ланкою рефлексу є рецептори клітин, що вистеляють внутрішню поверхню просторів, що містять ЦСР. Вона, потрапляючи в кровноносне русло у об'ємі 500–700 мл на добу, здійснює транспорт БАР мозку по всьому організму і виконує важливу регуляторну функцію на периферії.

Вміщені в ЦСР БАР здійснюють гуморальну регуляцію функцій органів ЦНС і всього організму, впливають аутокринно, паракринно і дистантно, тим самим забезпечуючи об'єднання нервової та гуморальної ланок регуляторної системи. Перебуваючи у оптимальних кількостях у ЦСР, БАР підтримують на фізіологічному рівні функціональну активність нейронів перивентрикулярних та інших нервових структур, які беруть участь у регуляції всіх вітальних (вегетативних) функцій, трофіки, поведінкових і емоційних реакцій, неспання та сну. ЦСР, філо- і онтогенетично опиняючись посередником між



центральними ланками нервової та гуморальної систем, є інтегруючим середовищем, що впливає за типом нейроендокринних каскадних реакцій.

Основна функція ГЕБ виражається у забезпеченні суворого контролю за проникністю судин мозку для метаболітів, іонів і лікарських речовин. Вона реалізується за рахунок щільних міжендотеліальних контактів і менших розмірів отворів у стінках мозкових судин порівняно з судинами інших органів. Наявність дрібних отворів призводить до того, що ГЕБ веде себе як напівпроникна мембрана в апараті для гемодіалізу і розмежує середовища з різною осмоляльністю.

Бар'єр обмежує пересування іонів і рідини між кров'ю і мозком, дозволяючи специфічним іонним транспортерам і каналам регулювати переміщення іонів, щоб продукувати мозкову інтерстиціальну рідину, що забезпечує оптимальне середовище для нейрональних функцій. Важливою здатністю ГЕБ є захист мозку від флуктуацій в іонному складі, що може порушувати синаптичне або аксональне передавання сигналів.

Імовірно, однією з ключових функцій бар'єра також є трофічна, яка полягає в забезпеченні живлення мозку необхідними субстратами і регулює утилізацію багатьох продуктів обміну. Завдяки дуже великій поверхні (приблизно 20 м<sup>2</sup> на 1,3 кг мозку) і короткій відстані дифузії між нейронами і капілярами ендотелій церебральних судин має перевагу в регуляції мікрооточення мозку.

Проникність ГЕБ безпосередньо залежить від таких процесів, як:

1. Пасивна дифузія – рух розчинів і речовин у напрямку хімічного або електричного градієнта або обох цих градієнтів за законом Фіка, без витрати енергії. Таким чином переміщується велика кількість молекул води та інших мікро- і макромолекул, включаючи деякі молекули білків.

2. Активний транспорт – рух розчинів і розчинених речовин проти концентраційного градієнта з витратою енергії. Типовим прикладом такого руху є рух через K / Na-насос за участі АТФ-ази. Значне поширення цього ферменту в клітинних мембранах свідчить про універсальність і величезне значення активного транспорту у розподілі K<sup>+</sup> (інтрацелюлярного) і Na<sup>+</sup> (екстрацелюлярного).

3. Везикулярний транспорт (подібно піноцитозу) – трансцелюлярний рух великих молекул. Частилки речовини поглинаються цитоплазматичною мембраною і переносяться через клітини у вигляді бульбашок (везикул). Цей вид транспорту, незважаючи на те, що він відбувається повільно, особливо важливий для глобулінів. Найчастіше він буває різноспрямованим, однак буває і односпрямованим.

4. Полегшена дифузія – рух метаболітів через мембрани за участі специфічних мембранних переносників, зазвичай без витрат енергії. Мембрана клітини містить не тільки двомолекулярний шар ліпідів, але має і невеликі неелектролітні полярні поля і специфічні молекули-переносники. Останні можуть фіксуватися на полярних полях або вільно переміщуватися в ліпідних шарах і, зв'язуючись із заданою молекулою, легко переносити її через мембрану. Транспорт метаболітів за участі молекул-переносників може відбуватися також із витратою енергії і бути односпрямованим, але у цьому разі його вже не називають полегшеною дифузією. Зв'язок між молекулою переносника і перенесеною часткою характеризується стереоспецифічністю. Цей зв'язок може бути загальмованим і досягати максимального насичення при збільшенні концентрації розчинних речовин.

Для визначення ступеня проникності бар'єра у людини використовують так званий бромний метод Вальтера. Хворий одержує протягом 5 днів приблизно по 4 г бромистого натрію, після чого визначають кількість бром у крові та у ЦСР. Число, відповідне кількості бром у крові, ділиться на число, що показує кількість бром у лікворі. Одержане значення називають коефіцієнтом проникності. У здорових людей він дорівнює 2,9–3,5, тобто у них бром у крові виявляється приблизно втричі більше, ніж у ЦСР. Зрозуміло, що для судження про фізіологічний стан ГЕБ можна користуватися і цифрами, що належать до речовин та містяться у крові і потрапляють у ліквор, таких як цукор, кальцій, гормони, вітаміни і т. д. Тільки для цього потрібно спочатку визначити нормальний коефіцієнт проникності даної речовини. Останнім часом також широко використовують радіоактивні ізотопи.

Вже сам термін «бар'єр» свідчить про фіксовану структуру, однак на сьогодні відомо, що багато (і можливо більшість) ознак ГЕБ можуть бути модельовані, тобто можуть змінюватися. Один із перших прикладів модуляції був виявлений при екстремальних і патологічних станах. Наприклад, розкриття щільних контактів бар'єра спостерігається при гіпоксії, сприяючи появі набряку речовини головного мозку. Ці спостереження нагадують властивості рецепторів, що наявні в ендотелії судин головного мозку і здатні опосередковувати модуляцію ГЕБ.

Ендотеліальні клітини мозку й астроцити експресують функціональні рецептори для великої кількості агентів, що діють як нейротрансмітери і модулятори у мозку. Оскільки багато з них також вивільнюються астроцитами і ендотелієм, існує можливість передачі сигналів між клітинами в нейроваскулярній одиниці, включаючи мікроглію та олігодендроцити. Таке швидке передавання сигналів (від секунди до хвилин) часто опосередковане агентами з коротким періодом напіврозпаду (оксид азоту), відрізняється від

довгострокового процесу індукції, про який говорилося раніше (від годин до декількох діб), що включає регуляцію генної транскрипції і вимагає білкового синтезу (ендотелін).

Вивчення функції ГЕБ привело до відкриття своєрідного антагонізму реакції центра і периферії. Виражається він у тому, що ряд БАР викликає при безпосередньому впливі на нервові центри (безпосередньо в ЦСР, в обхід ГЕБ) реакцію організму протилежну тій, яку вони викликають при введенні в загальну циркуляцію. Така реакція організму на одну і ту саму речовину має певне значення для розуміння регуляції фізіологічних процесів, зокрема авторегуляції.

Необхідно також врахувати, що одні й ті самі БАР можуть синтезуватися в ЦНС і на периферії, виконуючи різні функції. Це має важливе фізіологічне значення і є основою для здійснення регуляторної функції ГЕБ. Так, мелатонін при підшкірному введенні не справляє стимулювального впливу на гіпофіз, але при введенні його у бічний шлуночок його стимулювальний ефект чітко виражений.

У гіпофізотрофній зоні гіпоталамуса не міститься чутливих до мелатоніну структур, що стимулюють функцію гіпофізарно-наднирникової системи, тому що при введенні цього аміну у бічний шлуночок мозку на тлі деаферентації медіально-базального гіпоталамуса активуючий ефект не виявляється. Встановлено також відмінність у ефектах мелатоніну на цикл сон-неспаня при внутрішньошлуночковому та внутрішньовенному введенні, що підтверджує теорію виділення мелатоніну у вигляді двох порцій – у кров і у ліквор для зв'язування з рецепторами мозку.

Збільшення або зменшення вмісту катехоламінів у лікворі III шлуночка впливає на міграцію та диференціювання гормонпродукуючих нейронів, на секрецію рилізінг-факторів і гормонів аденогіпофіза (ЛГ, ФСГ, СТГ і пролактину), а зміна вмісту серотоніну впливає на секрецію ЛГ, ФСГ, ТТГ і АКТГ.

Зрушення у складі ЦСР внаслідок інтравентрикулярного введення нейромедіаторів викликають зміни функціонального стану наднирників, щитоподібної і статевих залоз. Ефекти від периферичного введення цих БАР відрізняються від центральних ефектів, що також підтверджує теорію антагонізму дії гормонів по обидві боки мозкового бар'єра.

ГЕБ має специфічну проникність для певного виду молекул. Проникність речовини у ліквор залежить від: а) функціонального стану складових бар'єра; б) ліпідорозчинності та іонізації речовини; в) молекулярної маси молекули; г) гідродинамічного радіуса молекули (радіус Stokes-Einstein); д) здатності до утворення комплексів з іншими білками, глікопротеїнами, ліпідами,

неорганічними речовинами та ін.; е) концентрації плазми і плазмолікворного градієнта.

Важливе значення у функціонуванні ГЕБ надається ферментному бар'єру, наприклад, у стінках мікросудин мозку і навколишньої сполучнотканинної стромы виявлена висока активність ферментів – холінестерази, карбоангідрази, ДОФА-декарбоксилази та ін. Ці ферменти, розщеплюючи деякі БАР, перешкоджають їх проникненню у мозок.

Як елемент, через який здійснюється вплив гуморальних позаклітинних факторів на проникність ендотеліальної вистилки, може розглядатися білок щільних контактів – клаудин-5. Як було показано в експериментальних дослідженнях, його вміст може істотно знижуватися під впливом ФНП- $\alpha$ , у той час як дексаметазон посилює утворення даного білкового комплексу, тим самим знижуючи проникність ендотеліальної вистилки і, звичайно, ГЕБ.

Низька концентрація білків у лікворі обумовлена властивістю ГЕБ не пропускати деякі макромолекули. Таким чином, бар'єр щодо білків діє як сито. Однак концентрація деяких білків (преальбуміну, трансферину та ін.) вища за ту, яку необхідно було б очікувати, зважаючи на масу молекул і концентрацію плазми. ГЕБ відображає час еквілібрування окремих сполук між кров'ю і ЦСР.

Алкоголь і вода вільно переміщуються через бар'єр відповідно 97 і 93 %. Двоокис вуглецю і кисень внаслідок високої розчинності у ліпідах швидко проникають через ГЕБ, тоді як розчинні у воді полярні сполуки (наприклад, іони бікарбонатів) досить повільно проходять через нього, якщо відсутні спеціальні для них транспортні системи. Білірубіново-білковий комплекс майже не проходить через бар'єр у фізіологічних умовах.

У судинних сплетеннях існують спеціальні транспортні системи для вітамінів: тіаміну, піридоксину, аскорбінової кислоти та ін. Білки транспортуються головним чином за допомогою фільтрації, ультрафільтрації та везикулярного транспорту. Перенесення глюкози відбувається шляхом полегшеної дифузії без витрати енергії. Особливості ГЕБ визначають приблизно однаковий осмотичний тиск ліквору, мозку і крові.

Гомеостаз іонів є одним із найважливіших факторів у підтримці функції мозку, міжнейронних комунікацій, стану бар'єра. Найважливішу роль у підтримці їх рівня у міжклітинній речовині мозку відіграє стан міжендотеліальних комунікацій і збереження ендотеліоцитами високої вибіркової у перенесенні іонів, нутрієнтів, високомолекулярних речовин. Це, у свою чергу, активний процес, залежний від функціонального стану ендотелію, і він може змінюватися при різноманітних захворюваннях із порушенням водно-сольового балансу із розвитком набряку.

При гіпоксії набряк мозку і розлади іонного балансу є одними з провідних механізмів порушень. Таким чином, підтримка іонної рівноваги є складною інтегративною складовою нервових елементів мозку, клітин мезенхімального походження, стану позаклітинного матриксу. Серед факторів, вельми значущими для підтримки активності нейронів і мозку в цілому, як уже згадувалося, можна відзначити вміст позаклітинного кальцію і пов'язаний із ним стан внутрішньоклітинної коцентрації його в гіалоплазмі. Блокування високого рівня вмісту внутрішньоклітинного кальцію, зокрема ніфедипіном, зменшує прояв цих механізмів, що, у свою чергу, супроводжується зниженням рівня внутрішньомозкового набряку й активності ангиогенезу на тлі підвищення збереженості ГЕБ.

Таким чином, з достатньою достовірністю доведене надважливе значення ГЕБ у контролі за міжклітинним матриксом у ЦНС і, зокрема, вмісті в ньому біологічно активних факторів, підтримці іонного обміну і т. д. Зміна даного елемента гомеостазу може істотно модулювати як активність нейронів, так і гліальне оточення. Одночасно зниження бар'єрних функцій ендотелію поєднується з можливістю набряку міжклітинного простору, що нерідко передуює ангиогенезу. Підтримання бар'єрних властивостей ендотелію пов'язане з активністю нейроглії (у першу чергу астроцитів) і нейронів, але може змінюватися і відповідно до біохімічного складу плазми крові.

Безсумнівне значення ЦСР у забезпеченні процесів нейроонтогенезу. Найбільшу мітотичну активність має саме перивентрикулярна ділянка, яка найбільш тісно контактує з ліквором, є первинною неспецифічною системою, матрицею, відповідальною за етапне формоутворення і дозрівання усіх мозкових структур, а також відповідає за процеси імунореактивності та трофіки.

На стадії цефалізації нервової трубки та формування мозкових міхурів головний мозок практично повністю представлений перивентрикулярною ділянкою – стінками мозкових міхурів. Відомо, що перивентрикулярна ділянка і епендима, як її частина, що є основним субстратом ГЕБ, визначають склад ліквору, наповнюючи його «молекулярною інформаційною поштою», а мерехтіння війок епендимоцитів забезпечує передавання інформації гуморальним шляхом регуляції функцій на системному й органному рівнях.

Інформація про склад ЦСР надходить також до центральних регуляторних утворень, що контролюють гемодинаміку. Так, склад ліквору, зміна рН, наявність токсичних продуктів також істотно впливають на інтенсивність кровообігу головного мозку і відповідно на розвиток ЦНС. Наявність у лікворі БАР, що мають мітогенну і трофічну активність, визначає її специфічну роль у процесах росту і диференціювання мозку, формування

функціональних систем організму в критичні періоди розвитку рухових, перцептивних, інтелектуально-мовних і комунікативних функцій дитини.

Крім шишкоподібного тіла, що здійснює свої регуляторні хронобіологічні ефекти за допомогою ЦСР, ряд інших утворень серединної лінії головного мозку, переважно перивентрикулярних структур, також відносять до фотоперіодичної системи організму, тісно пов'язаної з ліквором. Супрахізматичні ядра гіпоталамуса є провідними циркадними осциляторами. Реагуючи на освітленість, вони є головними синхронізаторами для більшості ендогенних вроджених ритмів ссавців (локомоторна активність, харчова, водна, статеві поведінка, температурна регуляція, цикл сон-неспанья). Одночасно супрахізматичні ядра здійснюють синхронізувальний вплив на циркадну ритмічність утворення і секреції ряду гормонів гіпофіза – кортикотропіну, пролактину, гонадотропінів. Це свідчить про роль ЦСР у регуляції біоритмів.

Значення ліквору для регуляції вегетативних функцій і мозкового кровообігу визначається вмістом у ньому біогенних амінів – медіаторів та інших БАР, необхідних для функціонування структур лімбіко-ретикулярного комплексу. Мозкові оболонки є рецептивними зонами, які запускають вазорегуляторні механізми, що реалізуються через симпатичну іннервацію та оберігають мікроциркуляторне русло головного мозку від гемодинамічних ударів, а ГЕБ – від різких коливань артеріального тиску. Енкефаліни й ендорфіни ліквору (концентрація в лікворі  $10^{-11}$ – $10^{-5}$  моль/л) мають вазодилатуючу дію. Крім ендогенних опіатів, важливий регуляторний вплив на діаметр судин головного мозку мають біоаміни, кініни, ангіотензин, простагландини, іони кальцію, які теж наявні у ЦСР. Відомі дані про вплив ліквору на гемодинаміку. При введенні катехоламінів і адреноблокаторів у центральний канал спинного мозку відбувається зміна АТ.

Описана і морфологічна організація структур у центрально-зовнішньому секторі спинного мозку від епендимного шару до бічних рогів, що має всі необхідні компоненти для рецепції складу ліквору і передавання інформації прегангліонарними нейронами.

Ліквор, безсумнівно, бере участь у поведінкових реакціях (зміна сну і неспанья, емоційні, стресові реакції, харчова, статеві поведінка), що реалізуються за допомогою гормонів гіпофіза та інших ендокринних утворень. Як приклад можна навести дані про вплив естрадіолу і пролактину, що містяться у лікворі, на лімбічні структури, які регулюють статеву поведінку.

Показано, нейропептиди і білки, що знаходяться в ЦСР у нормі і за патологічних умов мають нейротрофічну дію. При парентеральному введенні ліквор також впливає на трофіку органів і тканин усього організму. Цей вплив може відбуватися, з одного боку, при прямому контакті з клітинами за рахунок

залучення БАР у складний ланцюг рефлекторних, ендокринних, обмінних і нервових реакцій, а з іншого боку, опосередковано, шляхом зміни кровопостачання й інервації органів, обумовлених зрушеннями у нейроендокринній системі, що передає на робочі органи сигнали, які поліпшують трофіку. При парентеральному введенні ЦСР затримує або запобігає розвитку нервово-дистрофічного процесу, покращує стан всього організму, а також знижує летальність піддослідних тварин на 10 %.

ЦСР є важливою ланкою антиоксидантної складової мозку, що інактивує продукти ВРО, що надходять із мозку і крові. Ці важливі якості ліквору згасають при дегенеративних і демієлінізуючих захворюваннях ЦНС. Зменшення ємності антиокисної системи ЦСР призводить до накопичення в ньому БАР, агресивних щодо тканини мозку.

Ліквор перетворюється на середовище ендогенного вторинного ушкодження. Зміна імунохімічних характеристик мембран нервової тканини в результаті окислювальних процесів призводить до появи інтратектальних антитіл до антигенів ЦНС і формуванню аутоімунного конфлікту.

Бактерицидні властивості ліквору в нормі виражені незначно, хоча він і не є настільки сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів як сироватка крові внаслідок низького вмісту азотистих органічних речовин, однак при запаленні (менінгітах різного інфекційного походження) бактерицидні властивості ліквору проти великої кількості різних мікроорганізмів різко зростають.

Стан бар'єра має велике значення для проникнення і затримання різних лікарських засобів. Розмір молекули і конфігурація речовини, її зв'язок із білками плазми, розчинність у ліпідах і стан іонізації при відповідному рН біологічної рідини значною мірою визначають прохідність бар'єра. Розчинний у ліпідах ефір, хлороформ і алкоголь швидко пересуваються через ГЕБ, тоді як іонізовані полярні лікарські речовини майже не проходять. Ліки з кислотним або лужним середовищем виявляються у плазмі в іонізованій і неіонізованій формах у різних пропорціях.

Вміст кожної з цих форм залежить від рН крові і константи дисоціації ліків. При рН крові 7,40 і ліквору 7,32 ГЕБ легко пропускає слабкі луги. Дуже висока концентрація останніх у ЦСР збільшує вміст слабких кислот у крові. Наприклад, пеніцилін погано проникає у ліквор навіть у високих терапевтичних дозах за рахунок слабкої розчинності у ліпідах. Після з'єднання з альбуміном плазми пеніцилін активно транспортується через сплетення. Це певною мірою дійсне і для барбітуратів, що мають тривалу дію та інших препаратів.

Таким чином, ГЕБ і ліквор є системою, яка підтримує церебральний гомеостаз, полегшуючи проникнення в неї необхідних речовин і затримуючи непотрібні метаболіти.

### **ГЕБ як частина нейроімуноендокринної системи**

Останніми десятиліттями нові напрямки науки на стику неврології, психіатрії, імунології та ендокринології – нейроімунологія і психонейроімунологія набули потужного розвитку. Проблемі цілісності організму в сучасній клінічній медицині приділяється велика увага. Аналіз роботи складних саморегульовувальних систем як певного інтегративного початку організму широко вивчається ендокринологами, нейрофізіологами, невропатологами, психіатрами й імунологами.

На стику наук зародилася концепція існування в організмі єдиної нейроімуноендокринної системи. Нервова та імунна системи демонструють численні аналогії: подібність функціональної організації, наявність центральних і периферичних структур регуляції, можливості пам'яті, наявність на клітинах обох систем однакових антигенних маркерів, ряду імунних ефектів у медіаторів нервової системи і навпаки, загальна провідна роль гіпоталамуса.

Виявлення безлічі шляхів гіпоталамо-гіпофізарної імуномодуляції, підхід до тимуса як до частини гіпоталамо-гіпофізарно-тимусної осі, вивчення ролі опіодів, нейротрансмітерів, поліпептидів, на рівні яких замикається зворотний зв'язок від імуноцитів на регуляторні центри гіпоталамуса, призвело до розуміння того, що існує суворо детермінована циркуляція інформації між імунною, нервовою та ендокринною системами, що ці системи не можна поділити морфологічно, біохімічно та функціонально.

Абрамов В. В. (1991) на підставі власних досліджень і з посиланням на роботи Merril J. E. et al. (1987), Wekerle H. et al. (1987), Hughes C. et al. (1988), Reiber H. et al. (1988), Gordon S. et al. (1993) вперше повідомив про можливість проникнення у ЦНС через ГЕБ імунокомпетентних клітин із подальшою модуляцією функціонального стану ряду нервових структур.

На ранніх етапах онтогенезу існує дві зустрічні хвилі міграції клітин: клітини нейроектодерми потрапляють у різні органи і тканини, а клітини крові – в паренхіму мозку, що розвивається. ЦСР і структурам ГЕБ у здійсненні та регуляції цього процесу належить першорядне значення.

Старченко А. А. (2001) на підставі власних клінічних досліджень і прикладів історичних відкриттів висловив припущення про перспективи клінічної медицини в цілому, а також окремих її галузей у майбутньому при вивченні психонейроімуноендокринних зв'язків цілісного організму.



Етіопатогенез неопластичного процесу в ЦНС і на периферії з сучасних позицій також пов'язують із дезінтеграцією нервової, імунної та ендокринної складових єдиної регуляторної системи. Про роль ЦСР і особливого імунного статусу мозку в протипухлинному захисті організму свідчить той факт, що пухлини, що знаходяться в імунологічно привілейованому місці організму, рідко виникають, рідко метастазують, не спричиняють ракової кахексії (їх зростання стримане).

Анатомічні особливості будови мікроциркуляторного русла ЦНС, зокрема, відсутність лімфатичних капілярів, також є однією з причин високої онкорезистентності головного і спинного мозку.

Наявність у ЦСР імунного бар'єра дозволяє використовувати пухлини ЦНС як моделі дослідження ефектів місцевих імунних процесів на онкогенез. На підставі даних фактів велике значення приділяється вивченню складу ЦСР з точки зору її участі у протипухлинних реакціях.

Імунобіохімічні зміни ліквору при пухлинах мозку також становлять значний інтерес, їх позначають терміном «імунобіохімічний неопластичний синдром». Саногенетична спрямованість реакцій місцевої імунної системи ліквору обумовлена наявністю достатніх адаптивних ресурсів. На розвиток потужної імунної реакції в ЦСР вказує багато авторів, які встановили наявність клітинно-гуморальної протипухлинної кооперації при розвитку новоутворень головного мозку, в чому бачать перспективу вирішення проблеми терапії.

З огляду на вищесказане була сформульована теорія пріоритету порушення центральної ланки регуляції в патогенезі злоякісних пухлин, а також пріоритету центральної ланки протипухлинного захисту в нормі. Ліквору належить основна захисна роль як середовищу, що містить гуморальні та клітинні імунні агенти.

Розвиток внутрішньочерепного інфекційного процесу також пов'язаний із виснаженням захисних факторів ЦСР. У міру розвитку реакції саногенезу, що виявляється у збільшенні інтратекального синтезу Ig G, досягається санація інфекційного вогнища.

Отже, інтегровані в єдиний блок нервова, ендокринна та імунна системи визначають найважливіші структурно-функціональні параметри життєдіяльності організму. Це «стовбур», основа існування організму, його адаптаційних можливостей.

Великий інтерес становить функціональна асиметрія нейроімуноендокринної системи, яка, у свою чергу, обумовлює структурну і функціональну асиметрію лікворної системи. Питання симетрії та асиметрії в науці аналізуються часто. Загальновідомо, що асиметрія головного мозку виявляється в тому, що півкулі мають різне значення в модуляції емоційної

поведінки, формуванні пам'яті, при адаптації; ліва півкуля відповідальна за аналітичне вирішення завдань, права – за образне. Нобелівський лауреат Л. Сперрі довів, що «кожна півкуля має власну пам'ять і досвід пізнання, які недоступні для відтворення іншою півкулею».

У контралатеральних ділянках ЦНС встановлено неоднаковий вміст медіаторів, нейрогормонів, нейропептидів, а також рецепторів до них. Описана роль спадкових, внутрішніх (статеві гормони) і зовнішніх (погодних, геомагнітних, гравітаційних) чинників, а також кольорових гам, латералізованих зорових подразників у виникненні функціональної асиметрії головного мозку. Статевий диморфізм міжпівкульної симетрії пов'язаний з пре- і постнатальним впливом статевих гормонів.

Оскільки нервова, імунна та ендокринна системи функціонують у вигляді єдиного блока, було висловлено і доведено припущення про асиметрію імунної та ендокринної систем. Так, клітини червоного кісткового мозку з лівої стегнової кістки і клітини лівої частки тимуса проліферативно більш активні, ніж аналогічні елементи протилежного боку. При введенні клітин різних часток тимуса, що мають різну активність у регуляції гуморальної імунної відповіді, ця активність залежить від домінантності півкулі головного мозку донорів, від яких були одержані клітини, а також від того, в організм яких реципієнтів вони потрапили – ліво- або правопівкульних.

Також одержано дані про функціональні асиметрії всіх ланок ендокринної системи: не тільки праві і ліві парні ендокринні залози асиметричні, але і опозитні частки непарних залоз внутрішньої секреції мають різну функціональну активність. Так, маса лівих наднирникових залоз дещо більша за масу правих, однак праві більш активно секретують кортикостерон.

Відома безліч даних, що свідчать не лише про тимчасову, а й про просторову узгодженість прегестаційних та гестаційних процесів, кожен із яких детермінований генетично і може бути реалізований тільки в континуумі індивідуального латерального фенотипу. Координатором цих процесів стає нервова система.

Нейроанатомічні і нейрофізіологічні особливості асиметрії півкуль головного мозку мають велике значення і в умовах патології, що визначає поліморфізм і гетерогенність синдромів при латералізованому церебральному ураженні, а також зумовлює появу в ЦСР фактора позиційної асиметрії. При введенні ліквору хворого з руховими порушеннями у здорового реципієнта виникають порушення, аналогічні таким у тварини-донора зі збігом сторони розладів.

З тонким хімічним складом ЦСР пов'язаний також феномен «спінальної пам'яті» – це перенесення навченого стану донорів ненавченим реципієнтам

ліквору, де діючим початком виявлялися регуляторні пептиди. За їх допомогою можна перенести локальні функціональні перебудови, стан аналгезії, імпринтингове навчання, умовні харчові рефлекси.

У цих роботах за основу функціональної асиметрії береться хімічна асиметрія мозку. При однобічному інсульті в ділянці кори мозку у ЦСР міститься інформація про місце ураження і якщо від такої тварини перелити ліквор здоровій, у останньої на тому самому боці розвинеться інсульт.

Нейропептиди – носії цієї інформації і мають високу специфічність: одні повідомляють про ураження правого боку, інші – лівого. Більшість авторів згодні з фізичною теорією індукування асиметрії організмів усіх рівнів розвитку, пояснюючи філогенетичний розвиток асиметрії взаємодією біологічних об'єктів з електромагнітним випромінюванням. Першоосновою у даному випадку є поляризація молекул води, формування третинної структури регуляторних білків у складі рідких середовищ організму, зокрема ліквору.

При підвищенні рівня організації живих організмів все більшого значення у формуванні асиметрії набувають внутрішні чинники, але у взаємодії з факторами довкілля. Механізм виникнення асиметрії полягає в нерівномірному прямому нейрогенному впливі на структуру органів або їх частин, що призводить до неоднакової їх чутливості до гормонів і медіаторів і до неоднакової утилізації ними поживних речовин, а також до асиметричних змін судинного тонуусу залоз та їх кровопостачання.

Таким чином, нервова, ендокринна та імунна системи асиметричні з цілої низки морфологічних і функціональних параметрів, причому асиметричні як «окремо», так і у складі єдиного блока. Явище функціональної асиметрії виявлене в нормі, патології та при експериментальних впливах. Враховування морфофункціональної асиметрії – класичний підхід до вивчення регуляторних систем, що набув потужного розвитку на сьогодні.

Відомо, що в мозку відсутня лімфоїдна система, а ГЕБ перешкоджає проникненню високомолекулярних білків та імунокомпетентних клітин із крові, тобто цей орган у нормі ізольований від імунної системи організму. Тому тривалий час залишалося невідомим, чи існує і якщо так, то як здійснюється імунний захист мозку (поза механізмами розвитку аутоімунних реакцій).

Упродовж останніх десятиліть з'явилися дані, що дозволяють частково відповісти на це питання. Виявилось, що мозок має свою, відносно автономну імунну систему. Це робить актуальною проблему взаємовідношень нервової та імунної систем як у теоретичному, так і в клінічному аспекті.

**Лімфоїдні клітини ЦСР і білки мозкової тканини.** У класичній неврології та імунології тривалий час імунні функції нервових клітин заперечувалися. Однак дослідження, проведені із застосуванням новітніх

методів, привели до несподіваних результатів. Насамперед виявилось, що в ЦСР містяться Т- і В-лімфоцити, що виконують специфічні імунні функції та здатні до розвитку локальної імунної відповіді.

З виявлених у лікворі лімфоцитів найбільшу роль в імунних реакціях відіграють Т-хелпери, Т-супресори, Т-ампліфікатори, Т-клітини-носії імунної пам'яті, цитотоксичні Т-клітини і довгоживучі Т-лімфоцити, а також В-клітини-попередники плазмоцитів, що реагують на тимуснезалежні антигени, В-клітини імунної пам'яті, В-супресори, В-клітини (клітини, що мають цитотоксичність *in vitro* щодо оброблених антитілами клітин-мішеней), НК-клітини (натуральні, тобто природні кілери).

При цьому була показана неможливість у нормі проникнення лімфоїдних клітин крові в ЦСР і толерантність лімфоцитів останньої до антигенів нервової тканини, тоді як лімфоцити крові толерантності до антигенів нервової тканини не мають і при контакті з цими антигенами вступають у відповідні імунні реакції.

У ЦСР як в нормі, так і при захворюваннях мозку виявлені імуноглобуліни всіх основних класів – М, А, G, D і Е. Одержані також дані про локальний синтез Ig G у мозковій тканині. Найбільше в осіб, у яких відсутні імуноглобуліни у крові, виявляється високий рівень Ig G у ЦСР, тобто мова йде про те, що виявлений генетичний дефект на рівні В-клітин крові та кісткового мозку не зачіпає імунної системи мозку, а наявні в лікворі попередники В-лімфоцитів проходять весь шлях диференціювання в імуносекретувальні клітини.

Синтез Ig G на рівні ЦНС відзначений більше ніж у 90 % хворих на РС і підгострий склерозивний паненцефаліт. Виявлена також висока концентрація деяких білків у нормальній ЦСР порівняно з іншими біологічними рідинами, що дало підставу припустити їх локальний синтез у мозковій тканині та лікворі, а також синтез безпосередньо клітинами його нейротрансмітерів.

Підсумовуючи викладене, можна зробити висновок, що наявні в ЦСР клітинні популяції і білки беруть участь в імунних реакціях, здійснюючи імунний нагляд у мозку і субарахноїдальному просторі, тобто утворюють імунний бар'єр мозку.

**Імунна функція гліальних клітин мозку.** В імунних реакціях на рівні мозку беруть участь не тільки лімфоцити, що знаходяться в ЦСР, а й нейрогліальні елементи самого мозку – астроцити, олігодендроцити і мікроглія. Змінилися колишні уявлення про астроцити, які тривалий час вважалися лише опорою для нейронів. Вивчення цих клітин у культурі тканини показало, що вони наділені численними функціями, насамперед імунними. Будучи похідними нейроектодерми, вони експресують антиген Thy-1 подібно до макрофагів,

здатні синтезувати і секретувати ІЛ-1 та інші цитокіни, що необхідні для індукції імунної відповіді на антиген і синтезу імуноглобулінів.

Встановлено, зокрема, що при РС астроцити можуть «представляти» антигени для Т-клітин, стимулювати їх сенсibiliзацію, проліферацію і перетворення на цитотоксичні лімфоцити. Астроцити також продукують простагландини (ПГ). Найбільш важливими сполуками цієї групи є ПГ E<sub>1</sub>, ПГ E<sub>2</sub>, ПГ E<sub>2a</sub>.

У зв'язку з особливим імунним статусом мозку становлять інтерес шляхи надходження імуноглобулінів (джерела лікворних антитіл). Поява антитіл у лікворі можлива двома шляхами: інтратекальний синтез клітинами місцевої імунної системи мозку або проникнення з сироватки крові при дисфункції ГЕБ. Важливо, що за відсутності імуноглобулінів у крові, виявляється високий рівень їх у ЦСР, тобто дефект В-клітин крові та кісткового мозку не торкається імунної системи ЦНС.

У регуляції функцій організму за участі ЦСР важливу роль відіграють простагландини як центрального, так і периферичного походження. Вони є модуляторами гормональної активності, а також можуть відтворювати ефекти аденогіпофізарних гормонів. При появі ПГ E<sub>2</sub> у шлуночках мозку вміст пролактину в крові зростає у 15 разів. Цей ефект опосередкований через гіпоталамо-гіпофізарну систему тому, що при внутрішньовенному введенні ПГ не збільшують секрецію пролактину.

Показано також, що  $\gamma$ -інтерферон, який продукується Т-лімфоцитами у досліджах *in vivo* та *in vitro* індукує підвищення експресії антигенів на гліальних клітинах мозку, зокрема деяких антигенів системи HLA II класу. У цьому разі гліальні клітини, індукуючи імунні реакції, одночасно можуть набувати чутливості до лізису цитотоксичними Т-лімфоцитами і, за деякими даними, самі здатні синтезувати інтерферони.

Крім того, в регуляції імунних реакцій бере участь фактор дозрівання глії, що ініціює розвиток гліальних елементів. Щодо здатності представлення антигенів астроцити подібні моноцитам, макрофагам і клітинам Лангерганса шкіри. Як відомо, в астроцитах трапляються обидва класи молекул головного комплексу гістосумісності, що забезпечує їм повний діапазон функціонування як клітин, що представляють антиген Т-лімфоцитам. Зв'язування фракції CD<sub>4</sub> Т-лімфоцитів із астроцитами є першою стадією імунної відповіді. Наступні стадії ще остаточно не визначені, але передбачається, що активовані CD<sub>4</sub>-клітини продукують  $\gamma$ -інтерферон, який, у свою чергу, стимулює астроцити до експресії антигенів HLA II класу, виділенню ІЛ-1, а останній активує нові Т-клітини, що сприяє посиленню імунних реакцій нервової тканини.

Олігодендроцити, як відомо, є мієлінпродукувальними клітинами. Хоча поки переконливих даних про їх імунні функції в нормі не існує, їх участь у цих процесах повністю виключити не можливо. Про це свідчить, зокрема, виявлення цитотоксичних цитокінів, які, мабуть, беруть участь у процесах демієлінізації при автоімунних захворюваннях.

Мікрогліальні клітини мають мезодермальне походження. Їх зараховують до клітин системи мононуклеарних фагоцитів і вважають попередниками макрофагів. Мікрогліальні клітини експресують на своїй поверхні рецептори для імуноглобулінів ( $F_c$ -рецептори). В умовах *in vitro* вони здатні трансформуватися в макрофагоподібні клітини з вираженою фагоцитарною активністю. Ці дані підтверджують гіпотезу про походження мікроглії від активованих макрофагів, що проникли у мозок.

***Молекули ендотеліальної адгезії, лейкоцитарна міграція через ГЕБ, цитокінова та пептидергічна системи мозку.*** Для реалізації багатьох імунних і біологічних функцій необхідний прямий взаємний контакт клітин. Зазвичай він забезпечується молекулами адгезії.

При різних захворюваннях ЦНС на лімфоцитах, макрофагах та ендотеліальних клітинах були виявлені різні типи молекул (антигенів) адгезії, що сприяють припливу лімфоцитів і гранулоцитів у вогнища запалення мозкової тканини. Найбільше вивчені антигени адгезії на мембранах лімфоцитів та ендотеліальних клітинах. При патології нервової системи (РС, нейропатії) їх експресія різко збільшується, що сприяє припливу імунокомпетентних клітин до вогнища запалення. Потужними індукторами експресії антигенів адгезії при імунній відповіді та запаленні є деякі цитокіни.

На відміну від інших судинних басейнів і систем, існують незначні особливості міграції лейкоцитів у ЦНС і нейромережу. Найзначною такою особливістю є вкрай мала кількість лейкоцитів у здоровій тканині мозку, що говорить на користь точки зору про імунологічну привілейованість ЦНС. Причиною для цього може бути низька стартова активність молекул ендотеліальної адгезії на поверхні ендотеліоцитів мозку. Характер задіяння лейкоцитів у ЦНС різниться порівняно з іншими тканинами, що генетично обумовлене, і проявляється рідкістю нейтрофільної інфільтрації. У дорослих здатність залучати нейтрофіли в ЦНС практично втрачається, що обумовлено змінами у здатностях мозку синтезувати певні цитокіни та хемокіни.

На додаток до цих особливостей існує безліч припущень, які стосуються ролі селективних у захопленні лейкоцитів у судинну систему ЦНС. Було встановлено, що початкова фаза Т-клітинної міграції через ГЕБ не має в собі селективних опосередкованих проникнення, але при цьому спостерігається інтегрин-опосередкована виражена адгезія.

За аналогією із судинним ендотелієм в інших тканинах, ступінь вираженості молекул суперсімейства імуноглобулінів, таких як ICAM-1 (міжклітинна молекула адгезії 1) та VCAM-1 (молекула адгезії судинних клітин), розміщених на поверхні ендотеліоцитів мозку, відіграє провідну роль у підтримці адгезії та міграції лейкоцитів. Важливість ролі церебральної ендотеліальної ICAM-1 у стимулюванні лімфоцитарної міграції в ЦНС проілюстрована на прикладі зниженої міграції, що спостерігалася *in vivo* й *in vitro* в ендотелії мишей, що страждали недостатністю ICAM-1.

Єдиною молекулою адгезії, виявленою на цей час, яка також значуща для полегшення процесу лімфоцитарної міграції, є ICAM-2 (молекула міжклітинної адгезії 2). Необхідно додати, що антитіла, які нейтралізують LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen – мембранний селектин)/Mac-1 (Macrophage-1 antigen – мембранний селектин), взаємодіють із ICAM-1, значною мірою знижуючи адгезію та міграцію лейкоцитів *in vivo* й *in vitro* через ГЕБ. Вищезазначені дані разом виразно демонструють важливість ICAM-1 для лімфоцитарної міграції через даний бар'єр.

На відміну від ICAM-1, що досить активна при низьких рівнях, VCAM-1 стимулює ендотеліоцити мозку лише після активації такими цитокінами як TNF- $\alpha$  і  $\gamma$ -інтерферон. На відміну від ICAM-1, VCAM-1 не відіграє важливої ролі в підтримці лімфоцитарної міграції, хоча і може бути корисною на ранніх стадіях адгезії. Однак особливою роллю цих адгезивних молекул суперсімейства імуноглобулінів є сприяння різним специфічним підкласам лейкоцитів. Зокрема, виявлено, що VCAM-1, але не ICAM-1, є найважливішим рецептором ініціації міграції моноцитів у головний мозок.

JAM B (Junctional adhesion molecule B, білок щільних контактів, що перетинає мембрану клітини) також може бути важливим для підтримки лейкоцитарної міграції в головний мозок, хоча і переважно на рівні твердої і м'якої мозкових оболонок. У той самий час дослідження з блокувальними антитілами на тваринних моделях менінгіту показали виснаження лейкоцитарного задіяння при його цитокиновій індукції. Втім, на моделях бактеріально- та вірусно-індукованих менінгітів анти-JAM антитіла не запобігали розвитку захворювання.

**Сигнальна трансдукція ендотеліальних клітин через ICAM-1.** З того часу, як ICAM-1 ендотеліоцитів стала ключовим гравцем у процесах адгезії та міграції лейкоцитів, її потенційне значення як сигнальної молекули стало об'єктом великої кількості досліджень. На перший погляд, ICAM-1 не є явним кандидатом у протеїни сигнальної трансдукції з її коротким цитоплазматичним хвостом, що позбавлений внутрішньої каталітичної активності. Також ICAM-1 не має канонічної консенсусної послідовності (послідовність нуклеотидів у

складі матричної РНК, що важлива для ініціації трансляції білка), як інші відомі протеїнові домени.

Однак гетерологічна експресія (при алотрансплантації) ICAM-1 в оваріальних клітинах китайських ховрахів недвозначно показала, що ICAM-1 за допомогою тільки одного свого цитоплазматичного хвоста здатна виявляти внутрішньоклітинні сигнали. У ендотеліоцитах мозку вираженість С-термінальних мутантів ICAM-1 послаблює ендотеліальний сигнал і трансендотеліальну лімфоцитарну міграцію. Аналогічним чином, введення пептидів, що імітують С-термінальний домен, також призводить до переривання ендотеліального зв'язку і значною мірою ускладнює лімфоцитарну міграцію. У серії експериментів отримані переконливі дані, що свідчать про пускову роль ендодому ICAM-1 у каскаді міжклітинної сигнальної трансдукції, що дуже важливе для успішної трансендотеліальної лімфоцитарної міграції.

Дійсно, лігування (з'єднання двох молекул нуклеїнових кислот за участі ферменту ДНК-лігази) ICAM-1 клітинних поверхонь призводить до появи безлічі внутрішньоклітинних сигналів, що безпосередньо беруть участь у здійсненні лейкоцитарної міграції. Здатність ініціювати внутрішньоклітинні сигнали має не тільки ICAM-1, але й ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1, МНС класу II (II клас головного комплексу гістосумісності, гени якого кодують білки, що локалізуються на клітинній мембрані) і CEACAM-1 (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1).

Імітація лейкоцитарної адгезії й активація ICAM-1 були головним чином досліджені *in vitro* шляхом рецепторного крос-лінкінгу (зшивання з утворенням полімерних ланцюгів): ендотеліоцити обробляються анти ICAM-1 антитілами з подальшою індукцією поверхневої агрегації комплексів «антитіло-ICAM-1» за допомогою вторинних анти-ізоопних антитіл. За альтернативу для активації ICAM-1 використовувався фібриноген. Цікаво, що виявлене за допомогою цих двох стимуляторів внутрішньоклітинне сигналізування різниться за якістю, дозволяючи припустити, що лейкоцити здатні індукувати диференційовану ендотеліальну відповідь, зв'язуючись через різні екстрацелюлярні домени ICAM-1, за допомогою особливих інтегринів (таких як LFA-1, що відіграє важливе значення в рекрутуванні лейкоцитів до вогнища запалення, і Mac-1, мембранний білок, рецептор комплементу лейкоцитів, що впливає на систему природженого імунітету). Більше того, виявилось, що шляхи сигналізування через ICAM-1 варіюють між ендотеліоцитами, які взяті з різних судинних русел, забезпечуючи широку пластичність і різноманітність на рівні однієї лише ICAM-1.



*Лейкоцитарні докінг-комплекси (метод стикувального молекулярного моделювання) та первинне сигналізування.* Відразу після захоплення та міцної адгезії лейкоцита ендотеліоцит частково охоплює лейкоцит у вигляді келихоподібної мембранної структури, що насичена високими концентраціями клітинних адгезивних молекул, субмембранозного актину й ERM (езрин, радиксин, мезин) протеїнів. Вважається, що скупчення ICAM-1 всередині цього стикувального модуля є важливим для поширення сигналу між ендотеліоцитами. Залишається погано вивченою природа первинної генерації сигналу, але цитоскелет безумовно, є центральним медіатором сигналу.

Відразу після крос-лінкінгу ICAM-1 продемонструвала поділ на очищені (або поверхнево-активні) нерозчинні субклітинні фракції. Це спостереження було інтерпретоване як підвищена асоціація ICAM-1 або з цитоскелетом, або з ліпідними містками мембранних доменів. У світлі складної та мінливої природи стикувальних модулів, обидві інтерпретації можуть бути істинними й описувати одні й ті самі клітинні структури. Цитоплазматичний хвіст ICAM-1 біохімічно здатний взаємодіяти з цитоскелетом за допомогою декількох цитоскелет-асоційованих протеїнів, включаючи актин-зв'язувальний протеїн альфа-актин; езрин, поряд із іншою родиною білків ERM, є організатором кортикального актину;  $\beta$ -тубулін так само як і GAPDH (фермент гліколізу, гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа), залучений до згортання мікротубул.

ICAM-1 розташовується поблизу з ERM-протеїнами та Р-актином (двониткова спіральна структура, що утворює мікрофіламенти клітин), хоча на відміну від ICAM-2, ERM-протеїни з мозкових ендотеліоцитів неможливо преципітувати антитілами до ICAM-1. Дійсно, молекули сигнальної трансдукції також взаємодіють із ICAM-1. Відповідно в імунопреципітаті ICAM-1, що одержані у результаті крослінкінгу екстрактів ендотеліоцитів, були виявлені тирозинкінази p60src (важлива ланка передавання сигналів у клітині шляхом перенесення фосфатного залишку від АТФ на тирозиновий залишок клітинного білка-мішені) та її фосфорильований субстрат кортактин (цитоплазматичний активатор полімеризації та модулювання актину клітинного цитоскелета).

У HUVEC (ендотеліальні клітини пуповинної вени людини) зв'язування фібриногену з ICAM-1 призводить до тирозинового фосфорильовання її трансмембранного домену та до підвищеної її асоціації з SHP-2 (Src-homology-2 protein – сімейство внутрішньоклітинних сигнал-передавальних протеїнів). Для порівняння ні крос-лінкінг ICAM-1 мозкових ендотеліоцитів за допомогою антитіл, ні лімфоцитарна адгезія не призводять до тирозинового фосфорильовання ICAM-1 або взаємодії з SHP-2. Це дозволяє припустити, що всі ці прояви специфічні для взаємодії фібриногену з ICAM-1

або є ще однією маніфестацією виборчого сигналізування, що бере початок у різних судинних басейнах.

Багато протеїнів взаємодіють із ICAM-1 *in vitro* та їх ідентифікація, безумовно, призведе до більш повного розуміння того, як ICAM-1 співвідноситься з цитоскелетом, і яким чином цитоскелет ремодулюється для забезпечення і підтримання ендотеліальних «стикувальних структур», що дозволяють ефективний лейкоцитарний діapedез.

**Явища вторинного сигналізування.** Десять років тому одним із перших ефектів, які супроводжували крос-лінкінг церебральних ендотеліоцитів, була досліджена активація тирозинкінази p60src із наступним тирозиновим фосфорилуванням актин-зв'язувального білка кортактину. Зараз вважається, що обидва асоціюються з активованою ICAM-1.

Лімфоцитарно- й антитіло-опосередкована кластеризація ICAM-1 призводить до формування докінг-комплексів, що багаті на цитоскелетну складову. Доведено, що ezrin та інші ERM-протеїни генерують і передають сигнал на Rho (сімейство клітинних сигнальних білків, які регулюють багато аспектів внутрішньоклітинної динаміки актину) або протеїнкінази C – сімейство протеїнокіназ людини – ферментів, що здійснюють фосфорилування білків і беруть участь тим самим у сигнальних каскадах клітин). Також була показана асоціація докінг-комплексів Src-протеїнокіназ (нерецепторні протеїнокінази ссавців), які можуть значно сприяти первинному сигналізуванню. Надалі цілий ряд основних сигнальних молекул трансдукції (ROS-, протеїнкіназа C, Src, Rho) поширюють ICAM-1- сигнал.

**Низхідне сигналізування і кінцева (завершальна) модуляція.** Первинне сигналізування, що запускається лігуванням (зшиванням) ICAM-1, веде до модуляції цитоскелета і, можливо, міжклітинних з'єднань, до активації ендотеліальних інтегринів, але також активує і транскрипцію.

Ці первинні дослідження проводилися на початку безлічі спостережень подій внутрішньоклітинного сигналізування, яке запускалося або через крос-лінкінг ICAM-1, або через лімфоцитарну адгезію, що надалі демонструвало здатність ICAM-1 ініціювати каскад внутрішньоклітинних подій. Останні полягають у посиленні тирозинового фосфорилування протеїнів кінази фокальної адгезії (FAK), паксилін (PAK, paxillin – допоміжний протеїн сигнальної трансдукції) і p130Crk-associated substrate (CAS допоміжні протеїни-регулятори низхідного сигналізування). Ці тирозин-фосфорильовані молекули організуються в мультимолекулярні комплекси в асоціації з PAK і CAS, зв'язуючись із допоміжним протеїном CRK (сімейство протеїнів, які пов'язані з деякими тирозин-фосфорилувальними білками), який, у свою чергу, комбінується з GTP (трифосфатна форма гуанозинових нуклеотид-зв'язаних

білків, що беруть участь у передаванні сигналу з навколишнього середовища в клітину), звільняючим фактором СЗГ (гуаніновий нуклеотид, який звільняє протеїн, що бере участь у сигнальній трансдукції та міграції клітин, зокрема у ЦНС).

Одним із низхідних ефектів цих змін є стимуляція мітоген-активованого протеїну (MAP) c-jun N-термінальної кінази (JNK, підсилювач перенесення сигналу в клітині). Додатково до фосфорилування тирозину, крос-лінкінг ICAM-1 також індукує формування актинових стрес-волокон (структури високого порядку, які регулюють адгезію і морфогенез нем'язових клітин) через протеїнкіназу С і Rho-залежний шлях (ню-фактор – це РНК-розмотуючий білок, що має нуклеазну активність, розриває зв'язок одного з ланцюгів РНК, що забезпечує розкручування її молекули, викликаючи термінацію транскрипції).

Повна фізіологічна значущість цих спостережень не зовсім зрозуміла, але хочеться думати, що важливі компоненти шляхів сигналізування також відповідальні за підтримання лімфоцитарної міграції, можливо, шляхом посередництва у розбиранні латеральних «клітина-клітина» сполук. Формування актинових стрес-волокон, що супроводжує крос-лінкінг ICAM-1 в ендотеліоцитах мозку, подібне до того, яке спостерігається у фібробластах при активації малих GTP-аз Rho-фактора.

Знаменно, що оброблення церебральних ендотеліальних моношарів бактеріальною екзотоксиною СЗ трансферазою, яка специфічно інгібує rho-протеїни шляхом АДФ-рибозилування (процес ковалентного зв'язування залишку АДФ-рибози з ендогенними макромолекулами, що обумовлює летальну дію токсину на клітині), не тільки запобігає ICAM-1-опосередкованій активації rho, подальшому формуванню стрес-волокон, але так само і всі низхідні події, такі як тирозинове фосфорилування FAK, CAS, пакциліну та JNK. Тому згідно з описами різних клітинних відповідей rho є основним регулятором ICAM-1-опосередкованого сигналізування. Так само істотно, що працюючий rho важливий для лімфоцитарної міграції в церебральних ендотеліальних моношарах, в яких Т-клітинна міграція вже знижена приблизно до 80 % впливом СЗ-трансфераз.

Хоча ICAM-1-зшивання веде до активації rho у більшості, але не в усіх клітинах, сигналізування через rho є не обов'язковим для лейкоцитарної міграції для всіх типів ендотеліоцитів. Наприклад, Т-клітинна міграція через макроваскулярні аортальні ендотеліоцити після попереднього оброблення СЗ-трансферазою не пошкоджується.

На сучасному етапі ще не зрозуміло, як саме rho-протеїни активують крос-лінкінг ICAM-1. У неендотеліоцитах описано шлях, що включає в себе протеїнкіназу С-опосередковані цитоскелетні перебудови. Ці процеси ведуть до

rho активації через p60src. На відміну від ERM протеїнів, чия активність у клітинній мембрані вимагає активованого rho, можна підтримувати тривалу rho-активність шляхом секвестрації інгібітора rho-активності, а саме – rhoGDI (протеїн, що відіграє важливе значення у генерації НАДФ-оксидаз фагоцитів). На завершення також описане утворення реактивних форм кисню, що супроводжує ICAM-1-зшивання, яке цілком може бути центральним тригером для активації rho- і MAP-кіназ.

На сьогодні стає чітко зрозумілим, що ICAM-1-опосередкована відповідь в ендотеліоцитах ЦНС, і унаслідок чого трансендотеліальна міграція Т-лімфоцитів надзвичайно залежить від функціональності rho-GTP-аз ендотеліоцитів. Далі це призвело до гіпотези про те, що фармакологічне інгібування rho-GTP-аз може, у свою чергу, інгібувати ICAM-1-сигнальні шляхи і, як наслідок, лімфоцитарну міграцію в мозок.

Є безліч робіт з моделюванням РС на тваринах, які досліджували можливість того, що таке інгібування rho-функції повинно знижувати лейкоцитарну міграцію через ГЕБ і послаблювати нейрозапальні захворювання. С3-трансфераза бактеріального екзотоксину, яка рибозилує й інактивує rho, не може бути використана *in vivo*, зважаючи на високу токсичність, що виключає її з ряду терапевтичних агентів. Альтернативним підходом до інгібування rho-протеїнів є запобігання їх посттрансляційній преніляції (посттрансляційна модифікація у вигляді приєднання залишків ізопреноїдів (фарнезену і геранілгераніла)), яка потрібна для мембранної локалізації та функціональної активації.

Компоненти ізопреноїду, що необхідні для преніляції, походять від фосфату ізопреноїду, синтезованого як частини шляху синтезу холестерину. Таким чином, інгібування шляхів синтезу холестерину через інгібітори HMG-CoA-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент редуктази – ферменту, що каталізує синтез мевалонової кислоти, лімітувальну стадію метаболічного шляху синтезу холестерину й інших ізопреноїдів) (статици) повинно знижувати продукцію фосфатів ізопреноїдів, запобігати преніляції rho і, як наслідок, – інгібувати ICAM-1-опосередкований шлях сигналізації.

Оброблення ендотеліоцитів статинами *in vitro* дійсно приводить до втрати преніляції rho-протеїнів і значному інгібуванню лімфоцитарної трансендотеліальної міграції. Ще більш переконливим було спостереження, в якому ектопічна експресія мутантних rho-протеїнів, які були штучно створені, щоб стати субстратом для міристоїляції (ациляції – незворотна модифікація протеїну через приєднання альфа-амінових груп, що має найважливіше значення в сигнальній трансдукції), яка імітує ефект ізопреніляції, приводячи

клітини в нечутливий стан до інгібуючих ефектів статинової обробки для обмеження трансендотеліальної міграції Т-лімфоцитів.

Ці спостереження чітко ставлять преніляцію ендотеліальних  $\rho$ -протеїнів у кандидати на пояснення механізму дії статинів при запаленні у ЦНС. Коли застосували статини *in vivo* на тваринних моделях РС і аутоімунної енцефалопатії, то було виявлене уповільнення захворювання і зниження міграції лейкоцитів у головний і спинний мозок. Хоча статини і впливають на ЦНС різними шляхами, які можуть відігравати роль у патогенезі нейрозапальних захворювань, інгібування ICAM-1-опосередкованого сигналізування, що необхідне для ефективної лейкоцитарної міграції через ГЕБ, є найбільшою мішенню впливу статинів.

Пряме інгібування преніл-трансфераз, відповідальних за преніляцію  $\rho$ , також показало інгібування лімфоцитарної міграції *in vitro* й інгібування аутоімунної енцефалопатії, надаючи чергові докази на користь важливості  $\rho$ -функцій при нейрозапаленні. Цікаво, що екстравазація лімфоцитів через інші судинні басейни менш схильна інгібіції  $\rho$ -преніляції, що індукована як пренілтрансферазами, так і статинами, може дати селективну перевагу швидше в боротьбі з нейрозапаленням, ніж із запаленням у периферичних зонах.

Індукція коливань кальцію в ендотеліоцитах під час їх взаємодії з поліморфноклітинними лейкоцитами або лімфоцитами є ключем до ще одної найважливішої події у відповіді ендотеліоцита на лейкоцитарну адгезію. Підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, що супроводжує ICAM-1-крос-лінкінг, так само було описане для цілого ряду культур, включаючи фібробласти й ендотеліоцити мозку. У них ICAM-1-крос-лінкінг призводить до тирозинового фосфорилування фосфоліпази C –  $\gamma$  (ензими, які відіграють важливу роль у сигнальній трансдукції), продукції інозитолфосфату (фосфоліпід, який має важливе значення у внутрішньоклітинних сигнальних шляхах) і підвищенню внутрішньоклітинного кальцію, що було зафіксоване через 2 хвилини.

Було припущено, що високий рівень внутрішньоклітинного кальцію через актиновий цитоскелет і протеїнкіназу C приводить до активації тирозин-кінази p60src і фосфорилуванню кортактину. Активація протеїнкінази C також вимагає описаної індукції актинових стресорних волокон, тирозинового фосфорилування PAK і пакциліну, й активації JNK, але не тирозинового фосфорилування p130-CAS або його асоціації з адапторним протеїном Crk.

Також накопичено багато доказів на користь ICAM-1-опосередкованого сигналізування в ядро через каскад MAP-кіназ. Усередині церебральних мікроваскулярних ендотеліоцитів існує активація JNK, у той самий час як активація p38 (мітоген-активована протеїнкіназа) виявлена в легневих

мікроваскулярних ендотеліоцитах, а активація позаклітинних сигнал-пов'язаних протеїнкіназ (ERK) у ендотеліоцитах людської пупкової вени (HUVEC) і неендотеліоцитах. У HUVEC крос-лінкінг ICAM-1 також індукує експресію VCAM-1, а також хемокінів IL-8 (інтерлейкін 8, один із основних прозапальних лейкінів, які утворені макрофагами, епітеліальними й ендотеліальними клітинами; належить до природженого імунітету) і RAN 1ES (Regulated on Activation. Normal T-cell Expressed and Secreted – відіграє ключову роль у рекрутуванні лейкоцитів до вогнища запалення), у той самий час як в астроцитах це приводить до вироблення прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1, IL-3, IL-6.

Виходячи з вищевикладеного, можна припустити, що результатом ICAM-1-опосередкованого сигналізуваня є такий залежний клітинний тип, в якому зростає можливість цільового фармакологічного впливу на запалення в даній тканині за допомогою інактивації унікального каскаду ендотеліального сигналізуваня. Ідентифікація ендотеліальної специфіки, а у разі з нейрозапаленням – церебральної ендотеліальної специфіки, сигнальних шляхів, таких як MAP-кіназний каскад та їх інгібіторів, будемо сподіватися надасть розвитку більш специфічній цільовій терапії при запальних захворюваннях.

Яким чином це досягається – поки що незрозуміло, але видається, що через залучення в активацію малих GTP-аз Rho і ремоделювання актинового цитоскелета. На додаток до Rho-активації, крос-лінкінг VCAM-1 також приведе до активації малих GTP-аз Rac 1 (внутрішньоклітинний білок із суперсімейства ГТФ-аз зв'язується в клітині з цілою низкою ефекторних білків і регулює багато клітинних процесів, таких як секреція, фагоцитоз апоптозних клітин, поляризація епітеліальних клітин та індуковане чинниками зростання утворення мембранних складок і виростів) і p38 MAPK (мітоген-активована білкова

кіназа – компонент декількох сигнальних шляхів, що регулюють запалення й імунітет), продукції ROS і втрати адгезії «клітина-клітина».

Ці дослідження демонструють, що сигналізуваня через VCAM-1 в ендотеліоцитах є ключовим компонентом підтримання рекрутування лейкоцитів, хоча розуміння таких сигнальних шляхів залишається обмеженим. Залучення поверхнево-клітинної PECAM-1 призводить до індукції різних сигнальних шляхів, що може регулювати лейкоцитарну адгезію та міграцію через ендотеліоцити. Після біохімічної та механічної стимуляції ендотеліоцитів, PECAM-1 продемонструвала проходження через фосфорилування набором тирозинових залишків за допомогою Immunoreceptor tyrosine-based activation motif (послідовність чотирьох амінокислот, важливих для сигнальної трансдукції в імунних клітинах) цитоплазматичного хвоста.

Це опосередковує селективний рекрутинг декількох сигнальних молекул, включаючи тирозинову фосфатазу SHP-1 і 2, інозитол-5-фосфатазу, фосфоліпазу C- $\gamma$ , фосфоінозитид-3-кіназу (P13K – бере участь у внутрішньоклітинному транспорті білків і везикул). Обидва  $\beta$ - і  $\gamma$ -катеніни також здатні асоціюватися з PECAM-1, і було запропоновано, що через асоціацію з  $\gamma$ -катеніном PECAM-1 може бути складовою і регулятором систем адгезії всередині ендотеліоцитів.

**Нейропептиди.** Нейропептиди є імуномодуляторами. Відкриття імуномодулювальних властивостей нейропептидів істотно змінило уявлення про механізми передавання сигналів від нервової системи до імунної. На клітинах імунної системи були виявлені рецептори для нейропептидів, що доводить їх участь у реалізації ефекторних ланок нейроімунної взаємодії. Проте довго залишалося невисвітленим питання про механізми зворотного зв'язку між імунною і нервовою системами.

Лише останніми десятиліттями виявлені конкретні медіатори, за допомогою яких здійснюється взаємозв'язок лімфоїдних і нервових клітин. На клітинах нервової системи були виявлені рецептори для імунопептидів і цитокінів, синтезованих клітинами імунної системи. Синтезовані імунною системою імунопептиди діють на рецептори нервових клітин.

Принципово важливими у плані вивчення активності синтезованих клітинами імунної та нервової систем цитокінів виявилися роботи останніх років. Було встановлено, що цитокіни регулюють активацію, диференціювання і проліферацію як імунокомпетентних, так й інших клітин. Такі цитокіни, як інтерферон, інтерлейкін, фактор некрозу пухлин та інші, беруть участь у регуляції функції ендокринної, нервової й імунної систем. Не лише імунна реактивність, але й імунна толерантність певною мірою опосередковуються взаємовідношенням антигенів і цитокінів.

Здебільшого це пов'язано з тим, що цитокіни, будучи низькомолекулярними білками (молекулярна маса 15 кД), вільно проходять через ГЕБ у обох напрямках. Тому порушення регуляторних процесів, в яких цитокіни відіграють вирішальну роль, може призводити до виникнення ряду найтяжчих захворювань нервової системи (демієлінізуючих та інфекційних).

Інтерферон був виявлений у сироватці крові та ЦСР ще у 1976 р. при РС та інших захворюваннях нервової системи. Виявлення його високих концентрацій у нормальному лікворі порівняно з іншими біологічними рідинами організму дозволило припустити, що він синтезується у мозковій тканині. До численних біологічних ефектів інтерферону відносять стимулювальну дію на нейрони, що відображається на поведінкових реакціях,

характері сну і на ЕЕГ. Високі концентрації інтерферону виявлені у хворих на гострий енцефаліт, вірусний менінгіт і РС.

**Інтерлейкіни (ІЛ).** З ІЛ особливий інтерес становлять ІЛ-1 та ІЛ-2, які є багатофункціональними неспецифічними цитокінами, що впливають на функцію нервової системи. При травмі мозку й при інсульті спостерігається посилений синтез ІЛ-1. ІЛ-1, який продукується макрофагами, астроцитами і мікроглією мозку, індукує секрецію гіпоталамічного кортиколіберину, що впливає на функціональну активність гіпофіза. ІЛ-1 має нейротропні властивості. Введення його в шлуночки мозку збільшує тривалість короткої фази сну і викликає пропасницю. Крім того, ІЛ-1- $\alpha$  викликає анальгезуючий ефект, у 1000 разів більш виражений, ніж у морфіну.

У тканині мозку (корі та гіпоталамусі) є специфічні рецептори для ІЛ-1- $\beta$ , причому в гіпоталамусі їх у 4 рази більше, ніж у корі. Кількість ІЛ-1- $\beta$  часто збільшується в ЦСР при асептичних і бактеріальних менінгітах (дуже висока його концентрація в лікворі в цьому разі свідчить про несприятливий прогноз). При травмі мозку й інсультах відбувається посилений синтез макрофагами ІЛ-1, він продукується також при хворобі Альцгеймера і РС. ІЛ-1 бере участь у презентації антигенів, стимулює метаболізм норадреналіну в мозковій тканині, впливає на рівень ендорфінів і АКТГ в крові, індукує продукцію астроцитами арахідонової кислоти.

Рецептори для ІЛ-2 вперше були виявлені в екстрактах клітин головного мозку при вірусних і автоімунних захворюваннях. Потім у тварин у головному мозку були знайдені клітини, що синтезують ІЛ-2. ІЛ-2 індукує проліферацію і диференціювання олігодендроцитів, підвищує реактивність нейронів гіпоталамуса, впливає на функціональну активність гіпофіза. Рецептори, що зв'язують ІЛ-2 на нервових клітинах, подібні (але не ідентичні) до специфічних рецепторів на Т-лімфоцитах. Підвищений рівень ІЛ-2 у сироватці крові та ЦСР виявляється при РС і синдромі Гійєна-Барре. Рівень ІЛ-2 при синдромі Гійєна-Барре корелює з тяжкістю перебігу патологічного процесу і може бути використаний для моніторингу ефективності лікування.

ІЛ-6 продукується клітинами різних типів, зокрема мозку і передньої долі гіпофіза. Він виявляється у ЦСР при бактеріальному менінгіті. ІЛ-6 сприяє диференціюванню В-клітин, що мігрують у вогнища вірусного та бактеріального ураження, і секреції ними противірусних антитіл. Підвищення концентрації ІЛ-6 у ЦСР виявлено у 80 % хворих із БАС.

**Фактор некрозу пухлин (ФНП)** має протипухлинну активність, ініціюючи лімфоцити і макрофаги ЦСР, індукує міграцію гранулоцитів у мозок і продукцію у них кисневмісних радикалів. Існує кілька хімічних варіантів ФНП, найбільший інтерес з яких для патології мозку становить ФНП- $\alpha$ . Він



продукується гліальними клітинами і визначається в ЦСР при вірусних і бактеріальних менінгітах, РС, пухлинах мозку, СНІДі та інших, відповідаючи загостренню і тяжкості перебігу деяких захворювань.

**Фактор росту нерва (ФРН)** – нейротрофічний фактор, який впливає на розвиток центральної і периферичної нервової системи і регулює функцію клітинних мембран. Встановлено можливість експресії (регуляції) гена ФРН у периферичній нервовій системі.

**Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ).** Припущення, що гліальні клітини мозку виконують імунні функції і беруть участь в утворенні імунного бар'єра мозку, довгий час було гіпотезою і не мало експериментального підтвердження. Підтвердженням правильності цієї гіпотези став трагічний для людства експеримент у вигляді СНІДу. Виявилось, що ВІЛ вражає виключно клітини, що мають CD<sub>4</sub>-рецептори, тобто в першу чергу клітини імунної системи: Т-хелпери, моноцити і макрофаги. Подальшими дослідженнями було показано, що, крім зазначених клітин, CD<sub>4</sub>-рецептори мають також гліальні клітини мозку і клітини чутливих гангліїв. Вони, як й імунні клітини, інфікуються ВІЛ. Він також може вражати церебральні ендотеліоцити, що мають CD<sub>4</sub>-рецептори і, можливо, виконують імунну функцію.

Це пояснює частоту ураження нервової системи при СНІДі: в субклінічній фазі захворювання – 20 % хворих, на стадії розгорненої клінічної картини хвороби – 40–50 %, на більш пізніх стадіях – 80–90 %. ВІЛ-асоційовані первинні ураження ЦНС із когнітивно-інтелектуальними (у вигляді деменції) порушеннями виділені як особливі форми ураження нервової системи без ознак імунодефіциту в крові та інших симптомів СНІДу.

Виділення ВІЛ із ЦСР «серонегативних» хворих без неврологічних симптомів дає підставу припустити, що вірус може знаходитися в гліальних клітинах у латентному стані. Деякі автори вважають, що така латентна інфекція з мінімальними когнітивними порушеннями є переважаючою нервовою формою захворювання. Обстеження груп ризику показало, що часто мінімальні когнітивно-інтелектуальні порушення розвиваються на тлі позитивних серологічних реакцій на ВІЛ. Діагностика їх вельми скрутна або неможлива без спеціальних досліджень клітин ЦСР. У Т-хелперах і макрофагах ЦСР виявляється ВІЛ.

Виявлено підвищення рівнів ФНП-α у ЦСР і сироватці крові хворих із ВІЛ-деменцією. У зв'язку з цим виникло припущення про можливу ефективність блокування ФНП-α у хворих на ВІЛ-інфекцію у плані попередження пошкодження нейронів.

Когнітивно-інтелектуальні порушення завжди пояснювали ураженням нейронів мозку. ВІЛ може вражати тільки клітини, що несуть на мембрані CD<sub>4</sub>-рецептори, а нейрони мозку, як відомо, таких рецепторів не мають і, отже, не можуть бути первинно ураженими ВІЛ.

При вивченні функції мозку в імунологічному аспекті важливим є питання про взаємовідношення нервової та імунної пам'яті і про участь імунної системи в патогенезі деменції. У механізмах нормального функціонування обох

форм пам'яті відіграють роль кодування, зберігання, вилучення та передавання інформації. Обидві системи пам'яті сприймають сигнали, що надходять як ззовні, так і від внутрішніх органів і тканин, адекватно реагують і забезпечують зворотний зв'язок. Для обох видів пам'яті характерні специфічність і пластичність. Вони формуються в онтогенезі і не передаються спадково. В імунній системі пам'ять забезпечується дозріванням і поділом імунокомпетентних клітин, а у нервовій – синаптичними перебудовами і зміною метаболізму білків у нейронах. Розлад одного з цих процесів призводить до порушення нервової або імунної пам'яті. При порушеннях функції клітин імунної пам'яті розвиваються інфекційні або аутоімунні захворювання або ж виникають злоякісні новоутворення.

Таким чином, одержані останніми двома десятиліттями дані підтверджують висунуте у 70-х роках ХХ століття припущення, що мозок не тільки бере участь у регуляції імунних відповідей, а й сам є органом імунітету. В зв'язку з цим поняття «нейроімунологія» наповнюється новим змістом. У цій відносно новій галузі великого значення набуває вивчення біологічно активних сполук, які опосередковують розвиток імунних реакцій мозку, зокрема медіаторів і цитокінів. Можна очікувати, що на даному шляху будуть досягнуті значні успіхи як в імунології, так і в нейробіології та клінічній неврології.

### **Транспортна система ГЕБ**

Транспорт медичних препаратів через ГЕБ залишається одним із найскладніших питань у лікуванні неврологічних захворювань. На сучасному етапі доставлення препаратів у мозок використовує як інвазивні, так і неінвазивні підходи.

Інвазивними процедурами в неврології є цистернальні, внутрішньомозкові та інтравентрикулярні ін'єкції, а також клітинна і тканинна трансплантація. Неінвазивні методи прискорення транспорту, які використовують міжклітинні та трансклітинні шляхи доставлення, здійснюють через фармакологічні та фізіологічні підходи. Різні транспортні ГЕБ-системи застосовуються у нових стратегічних розробленнях систем медикаментозного доставлення.

Провідними на сьогодні є три основні стратегії:

1. Харчові аналоги і замінники: при цьому препарати розробляються у вигляді аналогів та імітаторів нутритивних компонентів вивчених натуральних субстратів транспортних ГЕБ-систем. Прикладами таких сполук є нуклеозидні аналоги, нейтротрансмітери (амінокислоти), стироли, гормони ( $T_3$ ,  $T_4$  та ін.), леводопа, монохлороцтова кислота (прекурсор адреналіну), напівкомпонентні препарати (інгібітори гідроксиметилглутарил-кофермент А-редуктази, лімітуючої синтез холестерину та інших ізопреноїдів) і т. д.

2. Інгібітори клітинних насосів, які виводять препарати: розроблено цілий ряд інгібіторів вивідного транспорту, таких як MDR-1 P-gr (ген 7-ї хромосоми, що має відношення до «множинної лікарської стійкості»), MRP (Motility Related Protein, який відповідає за розвиток і ріст клітини), ABCG<sub>2</sub> (протеїн, блокуючий абсорбцію в структурі ГЕБ, будучи частиною транспортних систем внутрішньо- і позаклітинних мембран). Ці інгібітори, призначені спільно з лікарським субстратом під певний насос, підвищують доставлення в мозок (на моделях тварин). Цей підхід особливо важливий при лікуванні пухлин мозку, коли MDR-фенотипія призводить до підвищеної виразності вивідних pomp у паренхімі і судинній системі пухлин. У зв'язку з тим, що вивідний транспорт специфічний відразу для декількох препаратів, переважними є інгібітори з плейотропним ефектом відразу на кілька pomp.

3. Химерні (гібридні) пептиди: зараз особливо швидко розвивається стратегія гібридних пептидів для перенесення макромолекул через ГЕБ. Описаний метод використовує переваги різних рецепторів, переносників і насосів, розміщених на ендотелії церебральних капілярів, займаючи проміжну ланку в процесі трансцитозу (процесу, що об'єднує ознаки екзоцитозу і ендоцитозу) через ГЕБ найважливіших для мозкової діяльності протеїнів, таких як трансферин, інсуліноподібний фактор росту, ЛПНЦ. Доставлення макромолекул у мозок досягається шляхом поєднання пептидів, протеїнів і нуклеїнових кислот із модифікованими антитілами або агоністами переносників, які пов'язані з трансмітерними рецепторами, що запускають рецептор-опосередкований трансцитоз. Принципова можливість цього виду транспорту була доведена на прикладі використання антитіла до рецептора антитрансферину (OX-26), хімічно пов'язаного з пептидами, такими як ендорфін, вазоактивний інтестинальний пептид, мозковий нейротрофічний фактор або олігонуклеотидами і плазмідами ДНК (факторами спадковості, розміщеними в клітинах поза хромосомами).

Наявність різних транспортних систем у ГЕБ дуже важлива для підтримання гомеостазу в ЦНС. За таких патологічних станів, як інсульт, РС, хвороба Альцгеймера, АГ, онкопатологія, СНІД, епілепсія, пошкоджуються цілісність і функціональність бар'єра. Зміни в експресії та функціонуванні трансмітерів ГЕБ можуть сприяти розвитку і прогресуванню цих захворювань. Добре розуміння функціонування транспортних систем бар'єра в майбутньому будуть базовими у розвитку стратегії лікування неврологічних захворювань шляхом модулювання транспорту через бар'єр і впливу на його проникність.

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ДОСЛІДЖЕННЯ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО ПРОСТОРУ І ШЛУНОЧКОВОЇ СИСТЕМИ МОЗКУ

**Пневмоенцефалографія (ПЕГ) і вентрикулографія.** Контрастні методи дослідження лікворної системи головного мозку раніше широко застосовувалися в неврологічній і нейрохірургічній клініках, але впровадження в практику щадних неінвазивних досліджень (УЗЕГ, КТ, ЯМРТ) поступово витиснуло їх із плану обстеження хворих.

ПЕГ дозволяла одержувати важливу інформацію про стан субарахноїдального простору, шлуночкової системи і лікворних цистерн. Вона давала можливість встановити поширеність і ступінь вираженості анатомічних змін мозку, а також робити висновки про лікворообіг, процеси продукції і всмоктування ЦСР.

Показаннями до ПЕГ були: підозра на наявність об'ємного внутрішньочерепного процесу за відсутності симптомів підвищення ВЧТ і дислокації мозку, церебральний арахноїдит, гідроцефалія, епілепсія, ЧМТ та запальні захворювання мозку. Вона допомагала діагностувати атрофію головного мозку, спайкові процеси в мозкових оболонках.

Сутність методики ПЕГ полягала у виведенні близько 40 мл ліквору та введення замість нього 80–100 мл повітря. При деяких захворюваннях (церебральний арахноїдит, епендиміт) контролювалася швидкість резорбції повітря з лікворних шляхів, яка в нормі закінчувалася через 3–4 доби. Подовження часу розсмоктування (до 8–10 діб) свідчило про органічні зміни ліквороносних шляхів і зазвичай супроводжувалося порушенням резорбції ЦСР.

**Мієлографія** на сучасному етапі практично не застосовується в неврологічній і нейрохірургічній клініках. Розрізняють пневмомієлографію (ПМГ) і мієлографію з контрастними речовинами (водорозчинними й олійними йодовмісними).

У неврологічній практиці частіше застосовувалася ПМГ. Показаннями до неї були необхідність одержання додаткових даних при діагностиці патологічних процесів, що призводять до компресії, деформації та атрофії спинного мозку, а також зміни спінального субарахноїдального простору. ПМГ застосовувалася при підозрі на спінальні пухлини та арахноїдити, для уточнення стану підпаутинного простору при травмах хребта і спинного мозку, при сирингомієлії та інших захворюваннях і вадах розвитку спинного мозку.

**Ультразвукова енцефалографія (УЗЕГ)** є цінним неінвазивним методом дослідження, практично не має протипоказань. Особливо великого поширення в нейрохірургічній та неврологічній клініках дістав метод одномірної УЗЕГ. Суть методу полягає в напрямі ультразвукових імпульсів (зазвичай частотою 2 МГц) у порожнину черепа. Розрізняють початковий і кінцевий луна-комплекси, що виникають внаслідок відбиття ультразвуку від кісток черепа, і серединний луна-комплекс (М-ехо).

У формуванні останнього беруть участь епіфіз, III шлуночок, нижня частина серпа великого мозку і поздовжня щілина великого мозку. Найбільш точною ознакою УЗЕГ є зміщення М-ехо більше 1,5–2 мм, яке з урахуванням клінічної картини захворювання свідчить про вогнищевий характер патологічного процесу.

Разом із тим УЗЕГ дозволяє одержувати відомості про стан шлуночкової системи мозку (еховентрикулометрія). Найбільш чітко виявляє гіпертензивно-гідроцефальний синдром. Типовою ознакою ВЧГ є виникнення двозубчастого, багатопікового або розщепленого варіанта М-ехо з розширеною основою. ВЧГ закономірно виявляється в розширенні III шлуночка, що дозволяє використовувати УЗЕГ при підозрі на порушення ліквородинаміки головного мозку при різних патологічних процесах.

Метод двомірної УЗЕГ (ультразвукової томографії) дозволяє безпосередньо бачити контури шлуночкової системи. Він ґрунтується на просторовому переміщенні ультразвукового променя й одержання картини УЗЕГ, що складається з сукупності одновимірних зображень у вигляді сигналів, що світяться в напрямку зондувального пучка на екрані осцилографа з тривалим післясвітінням.

**Метод комп'ютерної томографії** вперше був використаний для дослідження головного мозку J. Ambrose (1973). Надалі були створені апарати для КТ всього тіла, зокрема хребта і спинного мозку, а також позитронна емісійна томографія. Будучи принципово новим методом, КТ мала і, очевидно, буде в майбутньому дуже суттєво впливати на вдосконалення діагностики, терапії, уточнення прогнозу при багатьох захворюваннях нервової системи.

Метод заснований на вимірюванні коефіцієнтів поглинання рентгенівських променів різними тканинами організму, зокрема структурними елементами головного і спинного мозку. Детекторами є кристали натрію йодиду, інтенсивність світіння яких пропорційна енергії непоглинання рентгенівського випромінювання. Показники поглинання обчислюються комп'ютером із формуванням зображення.

Оцінювання результатів дослідження проводиться візуально або сумісно з цифровими показниками ступеня поглинання. Завдяки високій спроможності

метод КТ дозволяє диференціювати тканини, якщо вони відрізняються одна від одної за щільністю всього лише на 0,5 %. Високий коефіцієнт поглинання має кісткова тканина (білі ділянки на томограмах). Щільність ліквору в шлуночковій системі мозку становить близько 0 (темні ділянки). Значення коефіцієнта щільності кори головного мозку вище, ніж білої речовини. У разі відмінності щільності патологічно змінених тканин на КТ фіксуються патологічні осередки.

КТ і ЯМРТ мають широкі можливості для дослідження лікворних шляхів. На томограмах можна спостерігати нормальну і патологічну картину шлуночкової системи (бічні, III і IV шлуночки), деякі цистерни мозку. Можна одержати інформацію про ступінь розширення різних ділянок лікворної системи, про динаміку розвитку гідроцефалії при запальних та інших захворюваннях.

Методи дуже цінні для діагностики внутрішньошлуночкових пухлин і крововиливів. При призначенні КТ і ЯМРТ з діагностичною метою неодмінно треба враховувати клінічну картину захворювання, у сумнівних випадках додатково використовувати контрастування.

Останніми роками дані методики широко застосовують у дослідженні хребта і спинного мозку, зокрема при процесах, що звужують субарахноїдальний простір (пухлини та ін.).

Таким чином, КТ та ЯМРТ є цінними, дуже інформативними методами дослідження лікворопровідних шляхів, особливо шлуночкової системи головного мозку.

У перспективі набуде поширення *позитронна емісійна томографія*, яка, головним чином, доцільна для дослідження мозкового кровообігу, тому що дозволяє вимірювати церебральний кровотік і регіонарну перфузію, але також може бути застосована для визначення порушення проникності ГЕБ, дослідження місцевого метаболізму глюкози та інших речовин у мозку.

## Розділ 5

### МЕТОДИ ВИЛУЧЕННЯ ЦСР

*Загальні рекомендації щодо проведення стандартного аналізу ЦСР.* Дослідження ліквору дає неоціненну діагностичну допомогу при запаленнях, інфекційних і неінфекційних процесах головного та спинного мозку, їх оболонках, а також у ситуаціях, коли КТ не виявляє САК і лептоменінгеальних метастазів.

Зміни у складі ліквору при різних захворюваннях можуть бути подібними, що значно ускладнює інтерпретацію результатів аналізу. Тільки

комплексна оцінка одержаних показників, таких як концентрація білка, альбуміну, імуноглобулінів, глюкози, лактату і клітинного складу, наявність специфічних антигенів і антитіл до збудників інфекцій значно підвищує точність діагнозу.

Дану процедуру рекомендується проводити відразу ж після отримання біологічного матеріалу (протягом години). Якщо виникає необхідність для його тривалого зберігання, 12 мл ЦСР розділяють на 3 – 4 порції в стерильні пробірки. Короткочасне зберігання ліквору рекомендується за температури 4–8 ° С, при – 20 ° С – більш тривало. У ЦСР, що зберігалася більше року, можуть бути проаналізовані (при відповідному приготуванні) тільки білкові компоненти і дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК).

Для загальних аналізів, посіву та дослідження під мікроскопом на наявність бактерій і грибів, тестування на антитіла, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) і виявлення антигенів забирається 3–4 мл ліквору, що зберігався за температури 4 ° С. Більший об'єм ЦСР (10–15 мл) необхідний для виявлення деяких патогенів, наприклад *Mycobacterium tuberculosis*, грибів або паразитів.

Для одержання ліквору частіше застосовують люмбальну, а рідше – субокципітальну і шлуночкову пункції.

Люмбальна пункція (ЛП) була розроблена Квінке в 1891 році. Існують діагностичні та лікувальні пункції, які найчастіше поєднуються. Метою діагностичної пункції є:

- 1) одержання ЦСР та дослідження її складу;
- 2) визначення лікворного тиску і проходження лікворних шляхів;
- 3) макроскопічне дослідження (визначення кольору, прозорості, домішків крові);
- 4) мікроскопічне дослідження (формені елементи, атипів клітини);
- 5) бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження;
- 6) біохімічне дослідження (визначення вмісту білка і його фракцій, ліпо- і глюкопротеїдів, вільних амінокислот, глюкози, ферментів, гормонів, біогенних амінів, електролітів тощо);
- 7) серологічне дослідження (реакція Вассермана, імунофлуоресценції, зв'язування комплекменту та ін.).

ЛП проводиться з лікувальною метою для такого:

- 1) зменшення ВЧТ при гідроцефалії, менінгітах, енцефалітах, пухлинах;
- 2) введення лікарських препаратів;
- 3) вилучення крові або ексудату з субарахноїдального простору.

**Психологічна підготовка хворого до майбутньої пункції** є одним із найважливіших умов її успішного проведення. Відсутність адекватної уваги до

підготовчого етапу може не тільки травмувати психіку хворого на тривалий період, а й сприяти виникненню різного роду ускладнень.

Лікар, що проводить пункцію, повинен не тільки знати всі деталі техніки цієї маніпуляції, але виходити з положення про те, що всяка фізична або психічна травма у збуджених і емоційно неврівноважених хворих може викликати ряд небажаних реакцій.

У літературі досить часто трапляється опис випадків розвитку явищ «менінгізму» психогенного походження у невропатичних суб'єктів, які «налаштувалися» вже до пункції відповідним чином.

Виникнення головного болю, запаморочення, місцевий біль у районі пункції та інші скарги різного роду у даної категорії хворих деформують клінічну картину, ускладнюють діагностику й адекватність лікувального процесу. Часто ці скарги тривають невизначено довгий час, зберігаються після виписування зі стаціонару і стають основою для виникнення конфліктних ситуацій та судових розглядів. Особливо часто подібні ситуації виникають при повторних пункціях, коли набуває чинності умовний рефлекс, пов'язаний із комплексом негативних емоцій, що мали місце при першій пункції.

Тому необхідно до пункції досягти контакту з хворим, здобути його довіру, за необхідності доступно ознайомити з анатомією ЦНС, уселити йому думку про безболісність і безпечність операції, всіляко берегти психіку пацієнта.

Багато хворих нерідко виявляють занепокоєння і страх перед цією порівняно простою маніпуляцією, що часто є причиною відмови від пункції. Необхідно з цими настроями хворих рахуватися і всіляко готувати їх психіку тому, що від цього залежить легке проведення пункції та відсутність ускладнень.

Необхідним доповненням до успішного проведення маніпуляції, як і інших процедур, є створення сприятливого морального клімату та впровадження в лікарні лікувально-охоронного режиму в цілому.

Отже, завданням лікаря, особливо в період проведення першої ЛП, є необхідність всебічного позитивного впливу на психіку хворого, скорочення до мінімуму передопераційного часу, виконання пункції безболісно.

**Забезпечення ЛП.** Для проведення маніпуляції необхідно мати стерильний перев'язувальний матеріал. Оператор повинен пам'ятати, що ЛП необхідно проводити за всіма правилами асептики і антисептики. Ця обставина, найімовірніше, гарантує від ускладнень після маніпуляції.

Бажано мати двох помічників: один готує операційне поле (медична сестра), інший (бажано лікар) фіксує хворого в належній позиції і стежить за ним під час пункції, здійснює проби Квекенштедта, Стукея та ін. Особливо



актуальна наявність помічників під час роботи з категорією хворих, які відмовляються від співпраці (алкогольне сп'яніння, психомоторне збудження, різні рівні порушення свідомості та ін.).

Для збирання ліквору рекомендується використовувати стерильні, хімічно інертні пластмасові пробірки або колбочки, що добре і герметично закриваються. Можливе застосування скляного посуду, але він повинен бути добре відшліфованим, щоб не виникла абсорбція клітин та окремих білків. Вельми бажано використовувати градуйовані пробірки, щоб бути завжди орієнтованим у тому, скільки ЦСР точно випущено на даний момент, а не визначати кількість «на око». Оптимальна кількість стерильних пробірок не менше трьох: для підрахунку формених елементів, для поставлення реакції Вассермана або бактеріологічного дослідження і для проведення інших реакцій.

Важливе значення під час проведення ЛП має вибір голки. Існуючі моделі пункційних голок не відрізняються особливою різноманітністю. Обов'язковою умовою будь-якої моделі є наявність добре підбраного, але не тугого мандрена, зріз голки під  $45^\circ$  та її загостреність, тому що при проколі шкіри тупою голкою через зсув її оператор втрачає орієнтування в правильному напрямку голки. В окремих випадках наявність крана на канюлі та варіанти форми мають принциповий характер. Вимоги до довжини і товщини пункційної голки досить варіабельні.

Згідно з рекомендаціями Народи з лікворної діагностики, що відбулася у 1978 р. у Марбурзі, ЛП необхідно проводити за допомогою прямої канюлі довжиною 190 мм і товщиною 0,35 мм із мандреном. Потрібно враховувати, що занадто довгі і тонкі голки легко гнуться і навіть ламаються під час проколів щільних міжкостистих зв'язок і особливо при попаданні на кістку. Товсті голки, крім болючості, ще й залишають широкий дренажний отвір, що обумовлює значну подальшу втрату ЦСР і може викликати ускладнення після пункції. Відповідно чим тонша голка, тим легший прокол і менший отвір у твердій мозковій оболонці вона залишає після пункції.

Найчастіше практично використовують голки довжиною від 90 до 120 мм і товщиною від 0,5 до 1,5 мм, що цілком пояснюється глибиною занурення голки в межах 5–7 см при ЛП у дорослого хворого.

Не треба використовувати голки, що призначені для внутрішньом'язового введення. Це обумовлено тим, що міцність даних голок значно нижча, порівняно з голками для ЛП, і вони можуть ламатися під час контакту з кістковими утвореннями. Крім того, загострення кінця внутрішньом'язової голки виконується таким чином, що при їх використанні м'які тканини ріжуться, і дефект у твердій мозковій оболонці може досягати значних розмірів.

Загостреність голки для ЛП розрахована на те, що дефект в оболонці після її проколу відповідає діаметру голки.

Розміри довжини і товщини пункційної голки доцільно підбирати індивідуально з урахуванням віку, конституції, локальних проявів патології (спондиліоз, звапніння задніх зв'язок, хвороба Бехтерева, сколіоз).

**Техніка ЛП.** Маніпуляція виконується у сидячому або лежачому положенні хворого. Лежаче положення використовують, головним чином, при тяжкому стані пацієнта з підвищеним лікворним тиском і під час оперативних втручань, а також у дітей. Для правильного виконання пункції необхідно, щоб хворий зайняв таке положення, при якому досягається максимальне віддалення хребетних відростків.

У сидячому положенні голова хворого дуже нахилена вперед, а у лежачому – він лежить на лівому боці, підборіддя притиснене до грудей, ноги зігнуті у колінних, кульшових суглобах і максимально приведені до живота. Проводиться лінія, що об'єднує верхні частини гребенів двох клубових кісток (лінія Quincke або Якобі) (рис. 20). Вона проходить між III і IV поперековими хребцями, де найчастіше і проводять пункцію. Пунктувати можна також у проміжках  $L_4-L_5$ ,  $L_5-S_1$  і з особливою уважністю – у  $L_2-L_3$ . Місце проколу дезінфікують спиртовим розчином йоду і етиловим спиртом. Прокол проводиться в сагітальному напрямку за допомогою спеціальної пункційної голки (рис. 21). Довжина голки 10–12 см, товщина 0,5–1 мм. Верх її зрізаний під кутом  $45^\circ$ . Під час проколу твердої мозкової оболонки виникає відчуття «провалювання», після чого ліквор починає витікати краплями. Голка занурюється на глибину 5–7 см у дорослих хворих, на 2–5 см у дітей молодшого віку і на 1–2 см у грудних. ЛП триває 1–5 хвилин.

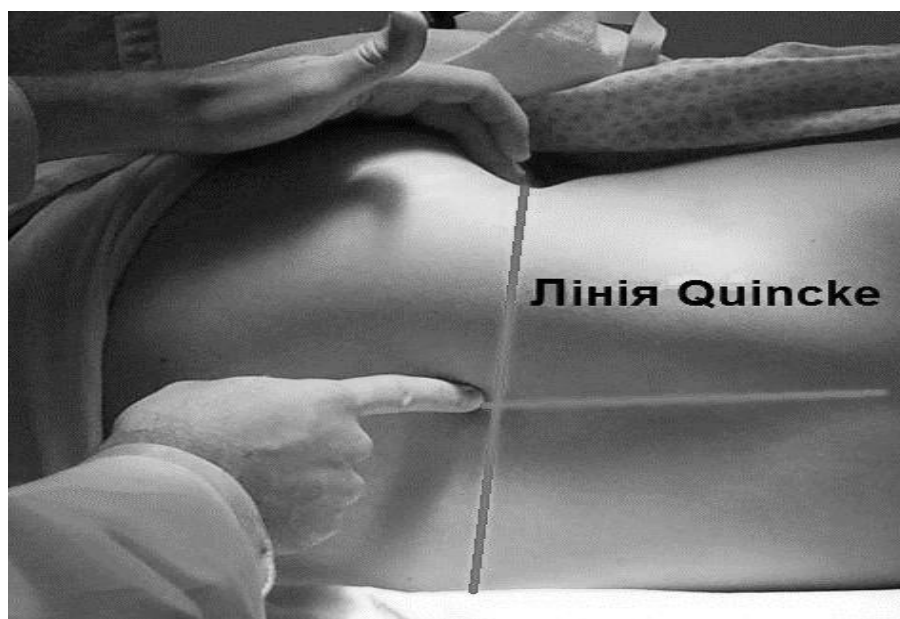


Рисунок 20 – Лінія Quincke

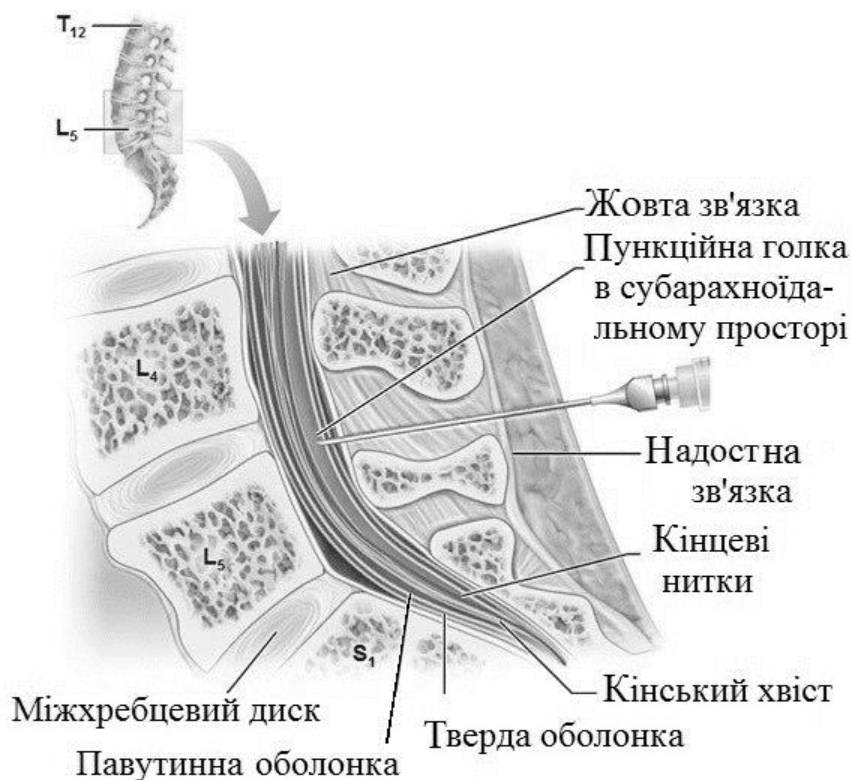


Рисунок 21 – Положення пункційної голки під час проведення ЛП  
([www.mainlinehealth.org](http://www.mainlinehealth.org))

Після ЛП необхідно уникати вібрацій і значних змін температури, тому що це може змінити результати аналізу. Пробірки з ліквором необхідно пронумерувати і щільно закрити. Необхідно оформити направлення, в якому зазначаються:

1. П. І. П/б хворого, його вік.
2. Відділення, номер палати, номер історії хвороби.
3. Дата і час пункції, обов'язково вказується звідки взято ліквор.
4. Мета дослідження (необхідні дослідження).
5. Попередній або клінічний діагноз.
6. П. І. П/б лікаря, який направив матеріал для дослідження.

Труднощі можуть виникати при спондиліозі, хворобі Бехтерева, попаданні в епідуральні судинні сплетіння та ін. Кількість вилученого ліквору залежить від мети пункції та стану хворого.

Після пункції хворий повинен лежати 24 години, з яких 2 години без подушки на боці з піднятими нижніми кінцівками. Після проведення пункції 3–5 % хворих скаржаться на головний біль, нудоту, блювання, запаморочення. Ці явища нетривалі і зникають через 1–2 дні.

Перші 5 крапель ліквору зливають, після чого збирають три його порції в стерильні, хімічно чисті пробірки, що герметично закупорюють. Кожна порція

маркується (порядковий номер, прізвище хворого, час пункції, діагноз, необхідні дослідження).

Особливої уваги потребує питання про наявність небезпеки при проведенні ЛП. Вона виникає при тяжких масивних крововиливах у мозок і ішемічних вогнищах із швидким розвитком перифокального набряку, який поширюється навіть на неуражені зони мозку з одночасним погіршенням ліквороциркуляції і венозного відтоку, збільшуючи тиск у черепі. У цьому разі створюються умови, за яких навіть незначні втручання у вигляді ЛП часто провокують дислокацію мозкових структур із розвитком синдромів «верхнього» і «нижнього» вклинення. Клінічним критерієм у таких випадках є швидкий розвиток мозкової коми.

Необхідно вважати за правило не проводити пункцію хворому до проведення КТ або ЯМРТ головного мозку.

Існують абсолютні та відносні протипоказання для проведення ЛП. Абсолютним протипоказанням є лише об'ємний процес задньої черепної ямки або скроневої частки мозку. У цьому разі незалежно від стадії захворювання, виведення навіть невеликої кількості ліквору може призвести до дислокації мозку з вклиненням його у великий потиличний отвір або щілину Буша (при пухлинах скроневої частки). З особливою обережністю повинна проводитися пункція у хворих із застійними явищами на очному дні. У цьому разі виводиться 1–2 мл ліквору під мандреном.

Відносними протипоказаннями до проведення ЛП є:

- 1) кахексія;
- 2) свіжий масивний крововилив;
- 3) сирингомієлія з бульбарними явищами;
- 4) гнійні процеси на шкірі та у поперекових хребцях внаслідок небезпеки занесення інфекції в субдуральний і субарахноїдальний простори;
- 5) глибока кома (передагональний стан);
- 6) тяжка серцево-судинна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, стенокардія, церебральна форма гіпертонії;
- 7) активна форма туберкульозу;
- 8) порушення згортання крові або якщо на час пункції проводиться терапія антикоагулянтами;
- 9) тромбоцитопенія ( $<50,0 \times 10^9$  /л);
- 10) неоклюзійна гідроцефалія.

На межі між абсолютними і відносними протипоказаннями знаходяться БАС і тетанус. Аналогічні протипоказання мають місце при спондиліті з викривленням хребта, при паралічі Ландрі, міастенії та ін. Погано переносять пункцію також хворі на базедову хворобу (з їх вкрай вираженою лабільністю

вазомоторів), аддісонову хворобу, РС, психоневрози у тяжких формах (Фрідман А. П., 1971).

**Небезпека і ускладнення при ЛП.** Ускладнення після маніпуляції можуть виникнути:

1. З вини оператора – недотримання усіх правил техніки пункції, порушення асептики й антисептики, відсутність вказівок хворому, як поводитися під час та після пункції.

2. З вини хворого – недотримання всіх вказівок лікаря щодо поведінки до та після пункції.

3. Внаслідок зазначеної вище індивідуальної непереносимості хворого до ЛП або інших нез'ясованих причин.

Після маніпуляції можуть спостерігатися найрізноманітніші симптоми: від легкого головного болю, запаморочення, місцевого болю або навіть «корінцевих» болей до явища «менінгізму» і навіть менінгіту.

Після ЛП можуть бути ускладнення у вигляді ураження черепно-мозкових нервів, особливо відвідного нерва (Kestenbaum, 1946; П. Гольдберг і Е. Кісін, 1953; Е. Ж. Трон, 1966 та ін.).

Особливості постпункційного парезу VI пари: він виникає зазвичай через 5–14 днів після ЛП і повністю проходить через 4–6 тижнів. Ураження нерва виявляється у вигляді двоїння в очах внаслідок парезу зовнішнього прямого м'яза. Рухи очного яблука обмежені назовні.

Lundberg і West (1960) відзначають, що витікання ліквору в екстрадуральний простір давно визнавалося причиною ускладнень після ЛП. Вони нагадують, що Sicard ще у 1902 р. припускав, що постпункційний головний біль провокує великий витік ліквору після пункції.

Ingwar (1932) дав переконливий доказ того, що ЦСР може просочуватися кілька днів після ЛП, викликаючи пізні ускладнення у вигляді зниження лікворного тиску і, навіть нерідко, вклинення довгастого мозку у великий потиличний отвір із летальним кінцем у віддаленому періоді.

До подібного Ingwar (1932) висновку дійшов Lasser E. C. (1968), який зробив повідомлення про декілька випадків розвитку ліквореї після ЛП. Дефекти у твердій оболонці в діаметрі до 1,5 мм закриваються до 12 діб. Якщо діаметр дефекту більший, то формуються інтра- або екстраканальні лікворні кісти.

Є свідчення про випадки абортів після ЛП і передчасну появу menses. Кількість ускладнень збільшується при технічних труднощах під час проведення ЛП. Труднощі виникають при спондильозі, звапнінні задніх зв'язок, хворобі Бехтерева, попаданні в епідуральні судинні сплетіння, пошкодженнях корінців, перетинанні лікворного струму і «сухій» пункції.

Кількість виділеного ліквору залежить від мети пункції і стану хворого. Для звичайних досліджень беруть 8–10 мл, рідко 10–12 мл у дорослих, 5–7 мл у дітей молодшого віку і 2–3 мл у грудних дітей. Кількість ЦСР, що взята під час діагностичної пункції, не відображає справжніх втрат ліквору через перфорований дуральний мішок.

До пункції хворому очищають клізмою шлунково-кишковий тракт, пункція проводиться натще (Фрідман А. П., 1971). Хворий після ЛП перевозиться до палати обов'язково на каталці. Після маніпуляції хворий повинен лежати 24–48 годин, з яких перші 2 – без подушки з трохи піднятими нижніми кінцівками (Цветанова Є. М., 1986).

Відсутність вказівок хворому, як поводитися під час та після пункції або ослаблений контроль за виконанням розпоряджень лікаря загрожує виникненням грізних ускладнень, аж до летального результату.

Якщо голка на глибині 1–2 см впирається в кістку, її потрібно злегка витягнути, залишивши вістря у підшкірно-жировій клітковині, і дещо змінити напрямок голки, повернувши вістря її незначно догори (дещо опустити донизу зовнішній кінець). Якщо це не досягає мети, треба витягти голку і спробувати знову ввести її у тому самому або в іншому проміжку. При цьому необхідно перевірити, чи не набилася у голку кісткова тканина або кров. Якщо голка в крові або забита шматочками тканини, її потрібно змінити. Якщо голка проникла в субарахноїдальний простір, а рідина не витікає, треба, не чіпаючи голки, знову ввести в неї і знову витягти мандрен – тоді рідина може витікати.

Якщо це не допомагає, повертають голку навколо її осі один або декілька разів. Якщо і це не призводить до мети, проштовхують голку ще на кілька міліметрів вперед або, навпаки, трохи відтягують її до себе. При негативних результатах всіх цих маніпуляцій треба проводити пункцію повторно.

Терміном «*punctio sicca*» (суха пункція) позначають ті випадки, коли голка начебто б проникла в субарахноїдальний простір, а рідина не витікає. *Punctio sicca* – це здебільшого невдала пункція, при якій голка не введена в субарахноїдальний простір внаслідок тієї або іншої причини, не відомої лікарю.

Частим і прикрим ускладненням ЛП є наявність у голці крові. Якщо з голки витікає чиста кров без усякої домішки ліквору, отже, голка потрапила у венозне сплетення хребцевого каналу. У цьому разі голку треба витягти і зробити прокол в іншому місці та іншою голкою. Якщо ж із голки витікає кров, змішана з ЦСР, необхідно трохи почекати. Нерідко рідина стає все більш і більш прозорою, і тоді в одну з пробірок можна зібрати зовсім чисту рідину, придатну для дослідження. Домішки крові до ліквору – дуже неприємне ускладнення ЛП тому, що це різко знижує діагностичну цінність дослідження ліквору.

Щоб уникнути менінгізму, потрібно користуватися якомога більш тонкою і досить гострою голкою, що зменшує травматизацію оболонок і розміри отвору, проводити прокол в умовах повної асептики й антисептики, випускати невелику кількість рідини, регулювати мандреном швидкість витікання ліквору під час проколу (щоб уникнути великого коливання тиску в субарахноїдальному просторі), вимагати дотримання хворим суворого постільного режиму після проколу.

Ускладнення ЛП найчастіше є безпосереднім наслідком гострих, швидко зростаючих порушень ліквородинаміки, що викликаються витіканням ліквору. При набряку мозку, різкій лікворній гіпертензії навіть незначні втручання в сформовані патологічні умови ліквородинаміки і ліквороциркуляції можуть швидко викликати синдром вклинення. Ризик ускладнень ЛП найбільш значний та гостро проявляється при пухлинах мозку, великих геморагічних або ішемічних вогнищах внаслідок порушень мозкового кровообігу, травматичних (епідуральних і субдуральних) гематомах і забитті мозку. Усі перелічені ураження об'єднуються принципово важливими ознаками – наявністю вогнищевої неврологічної симптоматики (а у ряді випадків і судомним синдромом) за нормальної температури тіла або при невисокій гарячці.

На відміну від перелічених патологічних процесів може бути виділена група невідкладних станів, при яких домінують загальноінфекційні, загально-мозкові й оболонкові симптоми, температура тіла може бути підвищеною; чіткі неврологічні симптоми, що вказують на опосередковане (об'ємне) ураження мозку, відсутні. До даної групи невідкладних станів відносять менінгіти, САК, різні інтоксикації. На таблиці 1 показано, яким чином за наявності або відсутності вогнищевих симптомів і за температурою тіла у хворих із пригніченою свідомістю можна орієнтовно оцінити ступінь небезпеки ЛП.

При патологічних процесах, що явно пов'язані з небезпекою ускладнень внаслідок ЛП, доцільно від неї утримуватися і використовувати так звані «альтернативні» методи обстеження, що дозволяють уникнути дислокації та защемлення стовбура: ехоенцефалоскопія, ангіографія, КТ, ЯМРТ. Якщо результати перелічених альтернативних ЛП методів досліджень виявляються недостатніми для встановлення діагнозу, може все-таки виникнути питання про дану маніпуляцію. При цьому необхідно ретельно зважити і зіставити пов'язаний із нею ризик і можливу діагностичну результативність.

Якщо під час ЛП стан хворого погіршується, може використовуватися рекомендоване Н. С. Мисюк із співавт. (1979) негайне, до вилучення пункційної голки, введення в субарахноїдальний простір ізотонічного розчину натрію хлориду (до 20 мл). Ефективність даного методу підтверджена Н. С. Мисюк у

1984 р. Потім внутрішньовенно вводиться 10–20 мг дексаметазону, а услід за ним упродовж 20–30 хвилин внутрішньовенно маніт (з розрахунку 1–1,5 г/кг).

**Таблиця 1 – Оцінювання ступеня небезпеки проведення люмбальної пункції у хворих із пригніченою свідомістю за симптомами (за Б. С. Віленським, 1986)**





Знаком оклику і напівжирним шрифтом виділені стани, за яких ризик ускладнень після ЛП дуже високий.

Необхідно мати на увазі, що синдроми вклинєння можуть розвиватися поступово, через деякий час після пункції, зазвичай у разі, коли відбувається повільне витікання ліквору через пошкоджену пункційною голкою тверду мозкову оболонку. Частіше це спостерігається при використанні для пункції голки великого діаметра. Післяпункційного витікання ліквору можна уникнути, якщо користуватися голками діаметром не більше 1,5 мм і з кутом заточення 45 °. Виходячи з наведених даних, необхідне пильне спостереження за станом хворих через кожні 15 хвилин протягом 3 – 4 годин після пункції. Тільки у процесі такого динамічного контролю можуть бути виявлені симптоми, які вказують на розвиток вклинєння мозку.

Такими симптомами є зростаюче пригнічення свідомості; зміна частоти пульсу (брадикардія або тахікардія); посилення вираженості наявної неврологічної симптоматики; виникнення анізокарії (мідріазу, міозу), пригнічення реакції на світло одної або обох зіниць, поява відсутніх до того симптомів. При появі перелічених симптомів необхідно екстрене введення протинабрякових засобів (дексаметазон, лазикс, маніт).

**Таблиця 2 – Клінічні дані, що дозволяють орієнтовно оцінити небезпеку ЛП у хворих із вогнищевими симптомами (за Б. С. Віленським, 1986)**

Температура тіла	
нормальна	підвищена
Пухлини мозку, що гостро проявляються (!)	Абсцес мозку (!)
Масивні вогнища крововиливів або забиття (!)	Тромбоз мозкових синусів, менінгоенцефаліт
Травматичні гематоми та забиття мозку (!)	

Примітка. Знаком оклику відзначені стани, за яких ризик ускладнення після ЛП дуже високий.

**Субоқципітальна пункція** введена в практику в 1920–1923 рр. Ауером. Пунктується мозочково-довгасто-мозкова цистерна (рис. 22). Ця пункція дає менше ускладнень, тому деякі автори їй віддають перевагу. Вона рідко буває «сухою», менш болюча і легше переноситься хворими. Але небезпека

проникнення у довгастий мозок і верхні сегменти спинного мозку обмежують її застосування. Дана маніпуляція рекомендується через неможливість виконання ЛП, дослідженнях із важкими контрастними речовинами, блокуванні субарахноїдального простору, для введення певних лікарських засобів і в деяких інших випадках.

Пункція проводиться в сидячому і лежачому положеннях залежно від стану хворого. Використовують прямий метод, метод Ауера або їх комбінацію. Пункція проводиться між основою черепа та I шийним хребцем на висоті лінії, що з'єднує соскоподібні відростки. Проколювання задньої атланта-потиличної зв'язки відчувається як подолання еластичного опору. Голка вводиться на глибину 4,5–5 см у чоловіків, 3–3,5 см – у жінок і 2–2,5 см – у дітей. Найтяжчими ускладненнями є ушкодження мозкового стовбура і потрапляння в судини задньої черепної ямки.

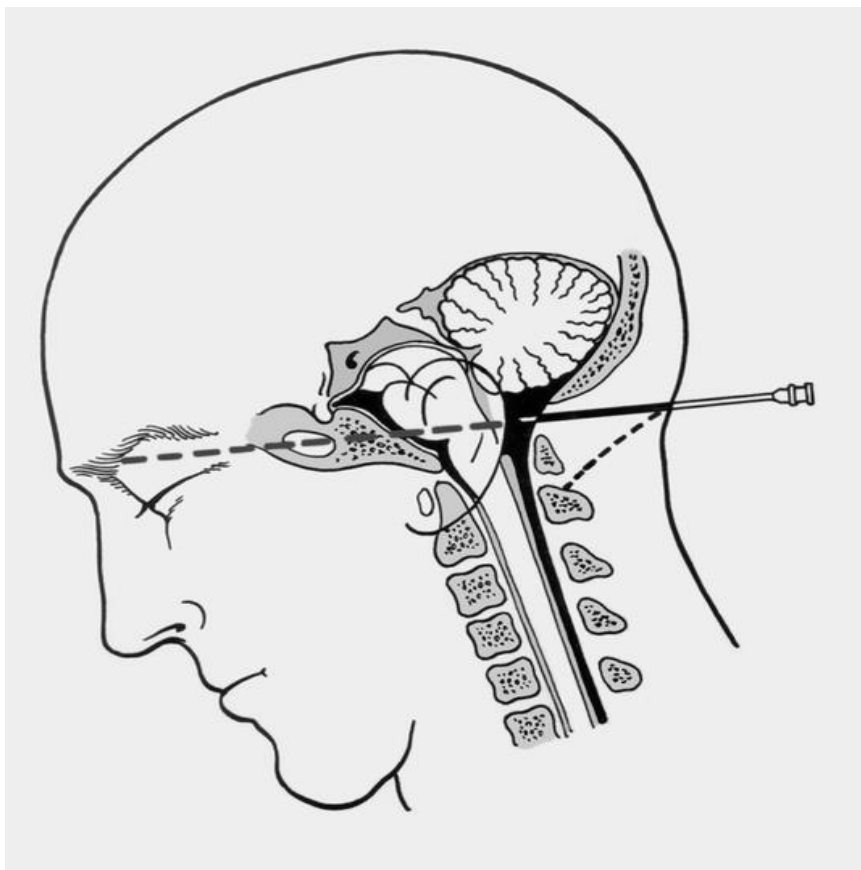


Рисунок 22 – Схема субокципітальної пункції ([www.omor.su](http://www.omor.su))

**Вентрикулярная пункція** певною мірою є хірургічною маніпуляцією. Вона виконується у тих випадках, коли інші види пункцій протипоказані. Пунктується передній, задній або нижній кути одного з бічних шлуночків.

**Постпункційний синдром.** Пункція, проведена за показаннями і технічно грамотно, як правило, добре переноситься хворими і не є причиною ускладнень. Проте ж у деяких випадках розвивається так званий

постпункційний синдром, що клінічно проявляється помірним, рідше вираженим головним болем, іноді нудотою і блюванням.

Характерно, що вертикальне положення хворого сприяє посиленню головного болю, який зменшується у лежачому положенні. Біль може супроводжуватися легкими оболонковими симптомами. Виникнення болю істотно не залежить від вікового чинника, проте частіше він трапляється у жінок. Кількість добутої ЦСР не позначається на частоті виникнення постпункційних цефалгій, так само як повторність пункцій і поява шляхової крові.

Поява постпункційного синдрому не пов'язана з характером патології нервової системи. Зазвичай він виражений легко або помірно і проявляється рідко (у 6 % хворих). Тривалість його, як правило, не перевищує 2–3 діб, іноді він триває тиждень. Результати численних досліджень свідчать, що виникнення постпункційних цефалгій пов'язане з тимчасовою лікворною гіпотензією, яка у деяких хворих виникає у зв'язку із закінченням ліквору, що витікає впродовж деякого часу через отвір пункції у твердій мозковій оболонці в епідуральний простір.

Зміна тону та кровонаповнення мозкових судин не відіграє істотної ролі в патогенезі постпункційного синдрому. Тому заходом профілактики названого синдрому є постільний режим протягом доби після пункції, причому (обов'язково!) протягом 2 годин – на животі. Доцільне часте пиття.

Безсумнівне значення має застосування для пункції одноразових, тонких, добре загострених голок із правильно підігнаним мандреном.

У разі виникнення постпункційного синдрому необхідні лікувальні заходи: внутрішньовенне вливання реологічних засобів. Застосовують анальгетики, барбітурати, малі транквілізатори.

## Розділ 6

### **МОНІТОРИНГ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНОГО ТИСКУ**

Нейромоніторинг є важливим компонентом інтенсивної терапії хворих із катастрофами ЦНС і сукупністю клініко-інструментальних методів оцінювання стану головного мозку. Однією з основних методик нейромоніторингу є вимірювання ВЧТ.

***Показання та протипоказання до проведення моніторингу ВЧТ.*** Проведення моніторингу ВЧТ показано хворим із нейротравмою (оцінка за шкалою Глазго менше 8), за винятком наявності ушкоджень, які несумісні з життям. Багатьма авторами рекомендується проводити моніторування ВЧТ хворим із оцінкою за шкалою Глазго понад 8 у тому випадку, якщо вдається

виявити при первинному КТ-дослідженні патологічні зміни (ділянки зниженої або підвищеної щільності, що відповідають вираженому набряку мозку, забитті або гематомі, а також ознаки компресії базальних цистерн мозку).

У тих випадках, коли вік хворого перевищує 40 років, спостерігається децеребраційна або декортикаційна ригідність, або рівень систолічного АТ нижче 90 мм рт. ст., можливе проведення моніторингу і за відсутності патологічних ознак на КТ. Необхідно підкреслити цінність КТ-дослідження для прийняття рішення про моніторинг ВЧТ. За наявності змін на КТ ВЧГ діагностується у 60 % таких пацієнтів, за відсутності – лише у 13 %.

Іншим поширеним показанням для проведення моніторингу ВЧТ є пухлинні захворювання ЦНС. У той самий час моніторинг ВЧТ найчастіше застосовується з метою контролю за рівнями ВЧТ під час вступного наркозу і на початкових етапах нейрохірургічних операцій, в ранньому післяопераційному періоді у хворих у коматозному стані органічного або фармакологічного генезу (барбітуратова кома). Якщо застосовується вентрикулостомія, то за її допомогою можна провести дренування шлуночкової системи при швидкопрогресуючій обструктивній гідроцефалії.

Часто до моніторингу ВЧТ доводиться вдаватися і у разі гідроцефалії, особливо для контролю ефективності шунтуючих операцій та ранньої діагностики синдрому надлишкового дренування. До показань для проведення тривалого моніторингу ВЧТ відносять багато патологічних станів, що супроводжуються розвитком ВЧГ, коли дані неінвазивних методів діагностики не дають точної інформації: інфекційні захворювання (тропічна малярія), фульмінантні форми вірусного гепатиту або печінкова енцефалопатія, барбітуратна кома, при епілептичному статусі та інші.

Враховуючи особливу важливість інформації, що одержується під час проведення інвазивного моніторингу ВЧТ, всі протипоказання до його проведення мають відносний характер. Недоцільно проводити моніторинг ВЧТ у хворих із ясною свідомістю і коагулопатією (в останньому випадку краще використовувати субарахноїдальний «гвинт» на тлі максимальної агресивної терапії з метою нормалізації функціонування системи згортання). Тривалість моніторингу ВЧТ диктується клінічною ситуацією, але, на думку багатьох авторів, його можна припинити через 48–72 години після нормалізації або значного поліпшення показників ВЧТ.

**Методи вимірювання та моніторингу ВЧТ.** За останні 30 років було запропоновано та впроваджено в клінічну практику велику кількість різноманітних методик вимірювання і моніторингу ВЧТ. На сучасному етапі вибір того чи іншого засобу залежить від клінічної ситуації і багато в чому від досвіду і переваг лікуючого лікаря.

Незважаючи на те, що техніка тривалого моніторингу ВЧТ увійшла в широку практику відносно недавно, цікавість вчених до патофізіології ВЧГ простежується впродовж більше 200 років. Ще 100 років тому робилися спроби вимірювання ВЧТ із використанням простих манометричних систем.

Концепція стадій розвитку ВЧГ – фаза компенсації при поступовому розвитку патологічного процесу всередині черепа з подальшою різкою декомпенсацією в результаті виснаження компенсаторних механізмів, зокрема, вільного інтракраніального простору – була сформульована ще наприкінці минулого століття. В першій половині ХХ століття американські автори Weed, Evans, Ryder проводили класичні дослідження з вивчення впливу на ВЧТ штучної зміни потоку ліквору, зміни концентрації  $\text{CO}_2$  в артеріальній крові. Ними також було закладено основи терапії ВЧГ.

Вагомий внесок у вивчення проблеми зробили французи Guillaume і Janny. Вони вперше в нейрохірургічній практиці провели моніторування ВЧТ, використовуючи імплантований у порожнину черепа катетер, об'єднаний із трансд'юсером (пристрій для перетворення сприйнятого тиску в електричний сигнал), підсилювачем електричного сигналу. У результаті автори одержали криву змін ВЧТ у часі.

У 1960 р. швед Lundenberg опублікував роботу під назвою «Тривалий контроль інтравентрикулярного тиску в нейрохірургічній практиці». У своїй монографії Lundenberg розвинув вчення Janny, докладно описуючи техніку пункції бічних шлуночків мозку і подальшого запису внутрішньошлуночкового тиску. У роботі він використовує дані, одержані при обстеженні 143 пацієнтів, більшість із яких мали інтракраніальні пухлини. До групи увійшли також пацієнти з ЧМТ, інфекційними захворюваннями ЦНС, аномаліями розвитку лікворопровідних шляхів, доброякісною ВЧГ.

Lundenberg ясно показав, що незалежно від характеру патологічного процесу ВЧТ може досить швидко підвищуватися до дуже високого рівня. При цьому контролюючи тільки неврологічний статус пацієнта, практично неможливо передбачити цей стрибок, незважаючи на те, що деяка кореляція між станом пацієнта і критичним підвищенням ВЧТ все ж таки є.

Мабуть, основним внеском вченого у розвиток проблеми була демонстрація можливих змін ВЧТ у часі при його тривалій реєстрації. Тим самим він показав, наскільки важливе проведення саме моніторування ВЧТ, а не його одномоментна реєстрація. Автор описує чотири можливих патерни ВЧТ.

Нормальна крива ВЧТ (рис. 23) спостерігається при нормальному АТ і відсутності ВЧГ. У лікувальній практиці вона трапляється рідко тому, що моніторинг ВЧТ проводиться тільки тоді, коли воно підвищене. Характер

варіацій, що спостерігаються на нормальній кривій, є предметом обговорення. Одне з пояснень, що описує два типи реєстрованих кривих:

1. Невеликі пульсації, що передаються від коливань системного АТ в порожнину черепа, складаються з такого:

а) великих (1–2 мм рт. ст.) зубців із слабкою дикротичною вирізкою (відповідають кривій артеріального систолічного тиску);

б) за ними йдуть менші та не настільки чітко виражені;

в) потім ідуть зубці відповідно до зубця «А» кривої центрального венозного тиску правого передсердя.

2. Пульсації кров'яного тиску накладаються на більш повільні дихальні коливання. Під час видиху тиск у верхній порожнистій вені підвищується, що зменшує повернення венозної крові з черепа, викликаючи підвищення ВЧТ. У пацієнтів, що перебувають на ШВЛ, може спостерігатися зворотна картина.

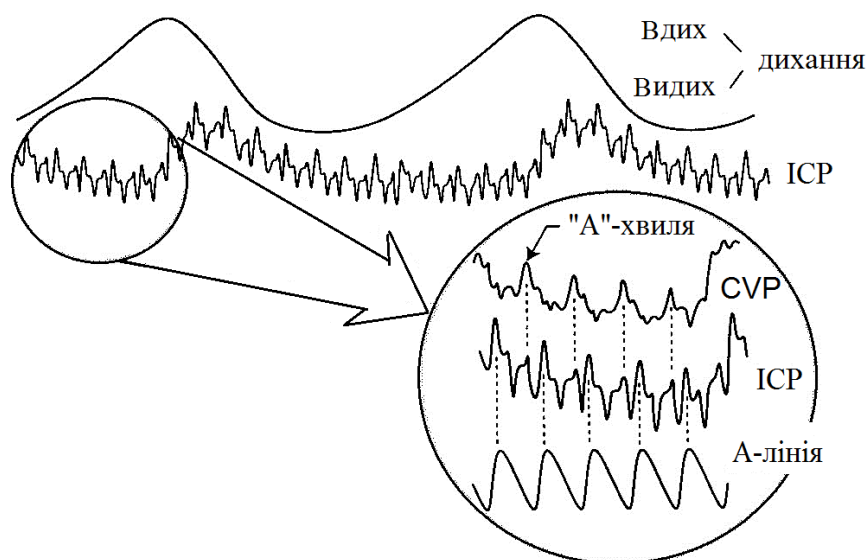


Рисунок 23 – Нормальні криві ВЧТ (за М. С. Грінбергом, 2010)

Найбільш важливим патерном є плато, або А-хвилі. Вони виникають під час швидкого підвищення ВЧТ з нормального рівня до пікового (50 мм рт. ст.). При цьому фаза плато може тривати від 5 до 20 хвилин і навіть більше, після чого плато раптово обривається, і ВЧТ наближається до нормального рівня (рис. 24).

Другий різновид патерну – гострі В-хвилі, коли ВЧТ з нормального рівня швидко підвищується до 30 мм рт. ст. і вище, а потім негайно ж швидко знижується знову до нормального рівня. В-хвилі можуть повторюватися кожні 1–2 хвилини. Виникнення цих хвиль автор пов'язує з фазами дихання пацієнта, проте вони з'являються не у всіх випадках. Третій варіант патерну ВЧТ – С-хвилі, що виникають 5–6 разів на хвилину і корелюють зі зміною АТ

(виникнення

C-хвиль узгоджене з виникненням хвиль Traube-Hering-Mayer). C-хвилі можуть спонтанно з'являтися і зникати у пацієнтів із будь-якою інтракраніальною патологією.

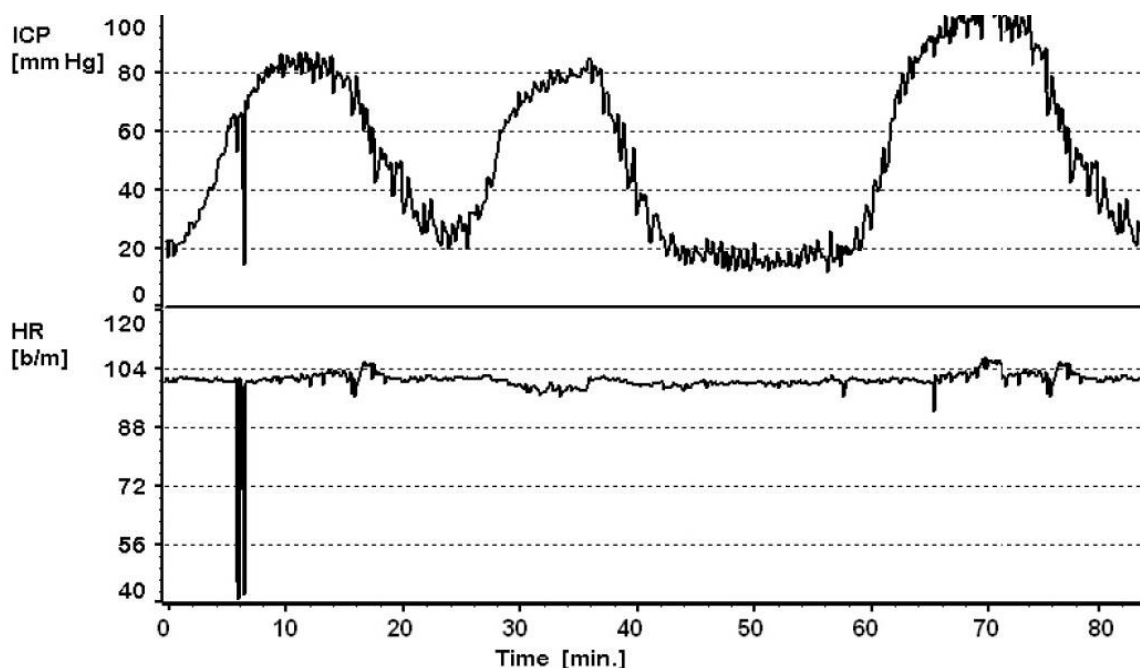


Рисунок 24 – Патерни ВЧГ ([www.neuromonitoring.ru](http://www.neuromonitoring.ru))

У своїй монографії автор підкреслює, що, незважаючи на велику кількість обстежених хворих, відсоток виникнення інфекційних ускладнень був мінімальним.

У період з 1964 по 1969 роки Langfitt і Kassell з Пенсільванського університету опублікували результати спостережень про ліквородинаміку у експериментальних тварин, яким штучним шляхом створювали додатковий об'єм у порожнині черепа. Досліджуючи динаміку розвитку стиснення мозку, вчені ввели термін «вазомоторний параліч».

Останній спостерігався на пізніх стадіях розвитку ВЧГ, коли резистивні судини головного мозку повністю були дилатованими, а ВЧГ – великим, що припинявся артеріальний кровотік. На цій стадії судини мозку є нечутливими до таких ендогенних стимуляторів, як зниження  $p\text{CO}_2$  у крові.

У результаті ВЧГ залежав практично тільки від зміни системного АТ. Вчені також показали динаміку зміни ВЧГ в субтенторіальному просторі (вимірювався у великій цистерні або люмбальному мішку) під час розвитку супратенторіального об'ємного процесу. На першому етапі субтенторіальний тиск підвищується, далі виникає фаза плато, після чого субтенторіальний тиск знижується. Ця ситуація пояснюється тим, що у процесі захворювання скронева частка утворює кільцеподібне випинання у прилеглу цистерну, унаслідок чого відбувається роз'єднання супра- і субтенторіальних просторів. Патогенез

розвитку кили скроневої частки з її впливом на середній мозок і знічними порушеннями до цього часу вже описав Jefferson.

У 1970 році вийшла у світ монографія Brian Jennett із Глазго, в якій автор описував зміни ВЧТ при ЧМТ. Jennett показав цінність моніторингу ВЧТ для встановлення сутності патологічного процесу та його динаміки. Ним було доведено, що бувають ситуації, коли у пацієнта має місце клініка ВЧГ при нормальному ВЧТ, і навпаки – при досить вираженій ВЧГ клініка відсутня. Тривале спостереження за змінами ВЧТ дозволило автору адекватно підбирати терапію, передбачати результати лікування і попереджати ускладнення у пацієнта.

У 70-ті роки минулого століття Shapiro і Margrou опублікували результати дослідження ВЧТ при ЧМТ і розробили поняття «краніоспінального» комплаєнсу (податливість внутрішньочерепного вмісту). Блінков С. М. і Смирнов Н. А. описали патофізіологію дислокаційного синдрому, цим підтвердили необхідність постійного моніторингу ВЧТ і своєчасної корекції ВЧГ.

У 80-ті роки Plum і Posner сформулювали основні закономірності розвитку та еволюції коматозного стану. У 90-ті роки Czornyk опублікував серію робіт із зв'язків краніоспінального комплаєнсу із авторегуляцією мозкового кровообігу.

На даний час найбільш перспективними напрямками у розвитку нейромоніторингу є створення комбінованих багатофункціональних моніторів (наприклад, дозволяють одночасно в on-line режимі вимірювати ВЧТ і ЦПТ, визначати краніоспінальний комплаєнс, оксигенацію і метаболізм головного мозку, оцінювати мозковий кровотік), а також розроблення неінвазивних методів визначення ВЧТ.

У цілому всі методики можуть бути поділені на інвазивні (залежно від ділянки вимірювання – супратенторіальні (інтравентрикулярні, субарахноїдальні, інтрапаренхіматозні, епідуральні), інфратенторіальні, люмбальні) та неінвазивні. Інвазивні методики проводяться за допомогою фіброоптичних, гідравлічних і пневматичних систем (табл. 3). Сьогодні найчастіше використовують супратенторіальні системи моніторингу ВЧТ різних типів.

При статичному вимірюванні тиску ліквору у хворих проводиться ЛП у лежачому положенні при дотриманні повного спокою. Після видалення мандрена до голки негайно підключається апарат для вимірювання лікворного тиску. Необхідно стежити за тим, щоб не було втрат ліквору. Тиск вимірюється впродовж 1–3 хв.



**Таблиця 3 – Інвазивне вимірювання ВЧТ**

Моніторинг внутрішньошлуночкового тиску	
<p><b>Переваги</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Можливість дренивання ліквору.</li> <li>• Можливість введення медичних препаратів.</li> <li>• Низька вартість</li> </ul>	<p><b>Недоліки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Неможливість використання, коли шлуночки спалися.</li> <li>• Можливість пошкодження функціонально значущих ділянок мозку та кровоносних судин.</li> <li>• Ризик гнійно-септичних ускладнень.</li> <li>• Обструкція катетера згустками крові.</li> <li>• Необхідність частого калібрування вимірювального пристрою (при використанні гідравлічних систем)</li> </ul>
Вимірювання ВЧТ у субдуральному та епідуральному просторах	
<p><b>Переваги</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкість установлення датчика.</li> <li>• Низька ймовірність травматизації речовини мозку.</li> <li>• Субдуральне вимірювання ВЧТ практично відповідає внутрішньошлуночковому</li> </ul>	<p><b>Недоліки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Використання епідуральних пристроїв не дає необхідної точності, зважаючи на неоднорідність простору над твердою мозковою оболонкою.</li> <li>• Ризик гнійно-септичних ускладнень.</li> <li>• Обструкція катетера згустками крові.</li> <li>• Необхідність частого калібрування вимірювального пристрою (при використанні гідравлічних систем)</li> </ul>
Інтрапаренхіматозне вимірювання ВЧТ (датчики Camino, Codman)	
<p><b>Переваги</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проста установка.</li> <li>• Низький рівень травматизації речовини мозку.</li> <li>• Відсутність у необхідності перекалібрування.</li> <li>• Низький ризик гнійно-септичних ускладнень</li> </ul>	<p><b>Недоліки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ламкість датчиків.</li> <li>• Висока вартість</li> </ul>

Вимірювати тиск можна за допомогою скляної градуйованої трубки діаметром 2 мм і довжиною 50–60 см (Карагбозов Л., 1962; Fishman R., 1980) або за допомогою ртутних манометрів Kroning, Fleischer, водяного манометра Claude, лікворографа (Угрюмова) або лікворного тонографа, електронних та

інших манометрів. Для динамічного стеження та реєстрування лікворного тиску останніми роками використовують електронні трансдюсерні системи (Мемов М., Шотеков П., Язов Л., 1979).

Вимірювання тиску «на око» за витіканням ліквору (підрахунок крапель або цівкою) є вкрай наближеним і не може достовірно вказувати на кількісні значення.

Після вилучення потрібної кількості ЦСР доцільно повторно виміряти лікворний тиск, що майже завжди виявляється нижче початкового рівня. Практичне значення може мати визначення **індексу Айала (J)** за такою формулою:

$$J = V \cdot P_r / P_i,$$

де  $V$  – кількість взятого ліквору, мл;  $P_r$  – залишковий тиск ліквору, мм вод. ст.;  $P_i$  – початковий тиск ліквору, мм вод. ст. У здорових осіб індекс коливається у межах 5,5–6,5. При індексі вище 7 можна припускати розвиток гідроцефалії або серозного менінгіту, індекс менше 5 характерний для блока субарахноїдального простору.

«Золотим стандартом» у визначенні величини ВЧТ залишається один з перших методів із застосуванням вентрикулостомії з установленням інтравентрикулярного катетера (зовнішній вентрикулярний дренаж) (рис. 25). Найчастіше при цьому гнучкий пластиковий катетер вводиться у передній ріг бічного шлуночка у безпосередній близькості від отвору Монро.

Для досягнення адекватного рівня вимірювань трансдюсер повинен бути встановлений на рівні зовнішнього слухового проходу (кінець катетера). При правильному встановленні та калібруванні системи буде одержана трифазна крива коливань ВЧТ. Усі маніпуляції з системами цього типу повинні проводитися з додержанням правил асептики у зв'язку з ризиком інфекційних ускладнень.

Незважаючи на відносну безпеку і надійність, впровадження інтравентрикулярних систем довгий час затримувалося. Причинами були інвазивність методу, можливість пошкодження функціонально важливих ділянок мозку і кровоносних судин при встановленні катетера.

Але потенційні переваги методу, такі як низька вартість, можливість дренажу ліквору або введення медичних засобів (наприклад, антибіотиків) безпосередньо в шлуночкову систему, зробили цей метод моніторингу найбільш поширеним.

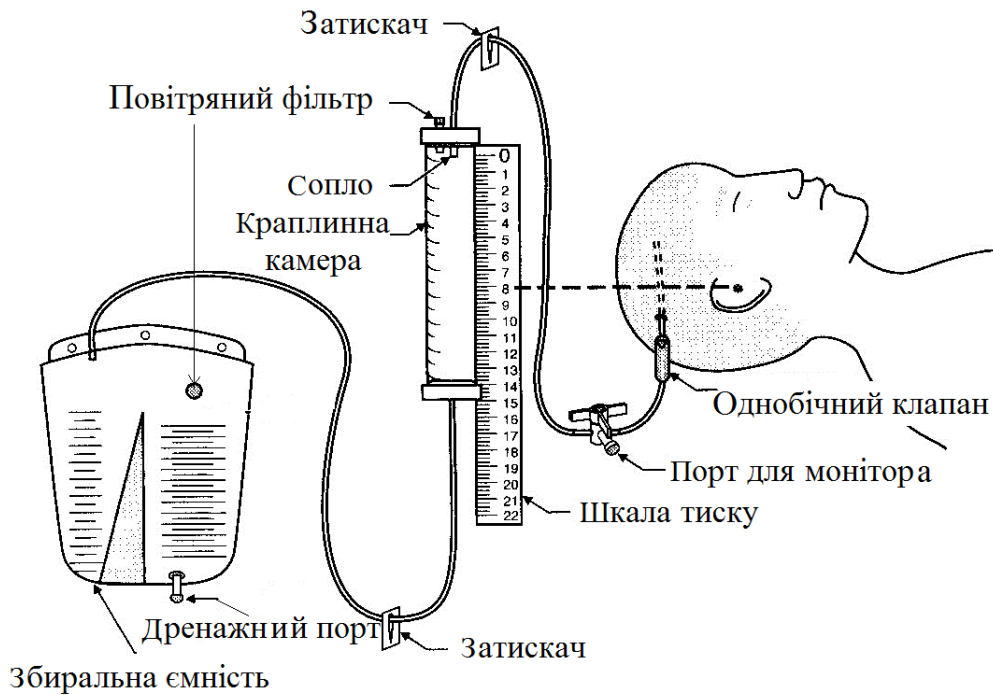


Рисунок 25 – Типова система зовнішнього вентрикулярного дренажа / внутрішньошлуночкового катетера для моніторингу (за М. С. Грінбергом, 2010)

На даний час особливою популярністю користуються гідравлічні системи вимірювання ВЧТ. Принцип роботи такої системи заснований на передаванні тиску стовбура ЦСР на тензометричний датчик тиску. В шлуночок головного мозку встановлюють звичайний стерильний дренажний катетер, з'єднаний із тензорним датчиком (наприклад, PvV або Portex) і через нього по трубці зі спеціальною градуйованою склянкою. Калібрування тензометричного датчика проводять за атмосферним тиском за допомогою крана. Після перемикавання його на режим вимірювання рідина по внутрішньошлуночковому катетеру надходить у систему і заповнює градуйовану склянку. При перевищенні певної величини ВЧТ відбувається скидання надлишку рідини у дренажну ємність, що візуально визначається реаніматологом.

Для правильного вимірювання ВЧТ тензорний датчик тиску, а також мірна склянка повинні бути закріплені на рівні отвору Монро пацієнта (проекується на середину відстані між зовнішнім отвором зовнішнього слухового проходу і зовнішнім кутом очниці) (рис. 26). Якщо датчик (або мірна склянка) розміщений нижче рівня отвору Монро, то значення ВЧТ буде завищене, а якщо вище – то занижене.

Перевагою використання даного методу є можливість одночасного вимірювання / контролю ВЧТ і дренажування ЦСР, наприклад, при внутрішній гідроцефалії або при вираженій ВЧГ (як метод екстреної корекції підвищеного ВЧТ).

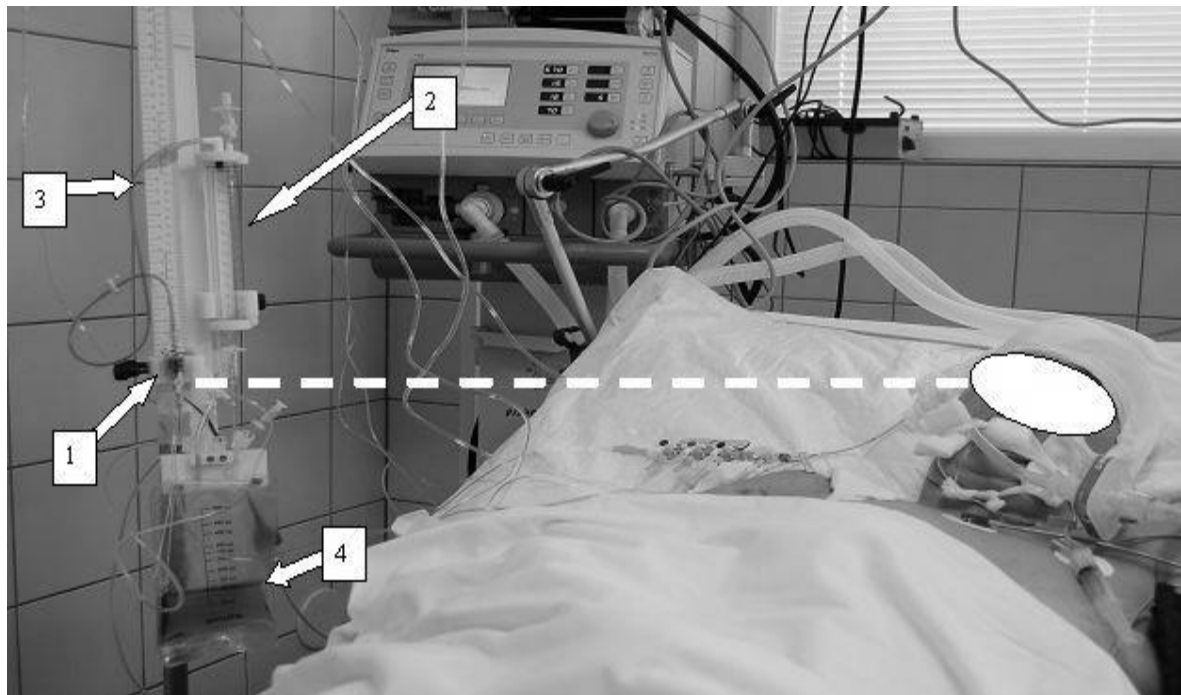


Рисунок 26 – Закрита система для вимірювання ВЧТ і дренування ЦСР «Nanni-Set»: 1) тензометричний датчик для вимірювання ВЧТ, що встановлений на рівні отвору Монро (проекція зазначена пунктиром); 2) мірна колба для збирання ЦСР; 3) лінійка для визначення рівня ліквору, що градуйована у см вод. і мм рт. ст.; 4) мішок для збирання ліквору ([www.neuromonitoring.ru](http://www.neuromonitoring.ru))

Використання гідравлічних систем має і ряд недоліків. Основними з них є небезпека розвитку гнійно-септичних ускладнень і велика ймовірність блокування катетера через зростання компресії шлуночків та обтурації його просвіту згортком крові. Необхідне періодичне калібрування зовнішнього вимірювального пристрою через коливання атмосферного тиску. При вираженому набряку головного мозку, великих зонах ураження мозку встановлення вентрикулярного катетера часто взагалі неможливе через невеликі розміри шлуночків, що спалися.

На даний час існують одноразові системи для одночасного вимірювання ВЧТ і контрольованого дренування ліквору. Виробляють їх різні підприємства, такі як Spiegelberg, Codman, Integra, Smiths (Portex) та ін. Використання подібних систем дозволяє не тільки ефективно контролювати ВЧТ, але й зменшувати частоту розвитку інфекційних ускладнень, пов'язаних із вентрикулостомією.

**Монітор вимірювання ВЧТ Spiegelberg.** Принцип роботи монітора Spiegelberg заснований на вимірюванні ВЧТ, що передається за допомогою повітряного стовпчика по трубці, що є одночасно частиною вимірювального катетера, встановленого у шлуночок мозку.

На кінці катетера розміщений латексний балончик, сполучений з повітряною трубкою із вимірювальним манометром всередині монітора (рис. 27). ВЧТ передається через тонку стінку балончика, змінюючи в ньому об'єм і тиск повітря, які реєструються манометром. Після підключення катетера до монітора і увімкнення живлення монітор за допомогою вбудованого в нього компресора заповнює балончик повітрям. На цифровому дисплеї монітора Spiegelberg відображаються середній ВЧТ і амплітуда його хвильових коливань.

У клінічній практиці популярнішим є двоканальний датчик (вимірювальний катетер) Spiegelberg (рис. 27). Перший канал використовується для передавання тиску від балончика катетера до манометра приладу. Другий канал катетера використовується для одержання ЦСР (рис. 27).

На даний час розроблений спеціальний двоприсвічувальний катетер Spiegelberg із термодатчиком, що додатково дозволяє вимірювати температуру головного мозку. При підключенні такого катетера до системи керування температурою пацієнта Blanketrol II можна проводити контрольовану гіпотермію, орієнтуючись на температуру головного мозку.

Безумовною перевагою методу вимірювання ВЧТ за допомогою повітряного балончика є можливість додатково вимірювати церебральний комплайнс.

Використання монітора Spiegelberg не вимагає проведення ручного калібрування вимірювального пристрою перед установленням катетера. При вмиканні монітор сам, автоматично, проведе калібрування вимірювального пристрою щодо атмосферного тиску. Кожні 60 хвилин монітор Spiegelberg автоматично проводить калібрування відповідно до атмосферного тиску (для виключення «дрейфу нуля»).

Розподіл каналів для реєстрації ВЧТ і скидання ЦСР дозволяє вимірювати тиск навіть в умовах обтурації або дислокації вентрикулярного катетера, що принципово неможливе при використанні простих гідравлічних систем (рис. 28).

За допомогою вимірювальних катетерів Spiegelberg можливе вимірювання ВЧТ в паренхімі головного мозку, а також у субдуральному, субарахноїдальному й епідуральному просторах (рис. 29). Перевагами останніх перелічених методів вимірювання є простота встановлення датчиків і низька ймовірність травматизації речовини мозку. Варто пам'ятати, що дане вимірювання ВЧТ досить часто не дає необхідної точності.

При вираженому набряку головного мозку, травматизації речовини мозку, коли шлуночки мозку деформовані та значно звужені – бажано встановлювати паренхіматозні датчики вимірювання ВЧТ.

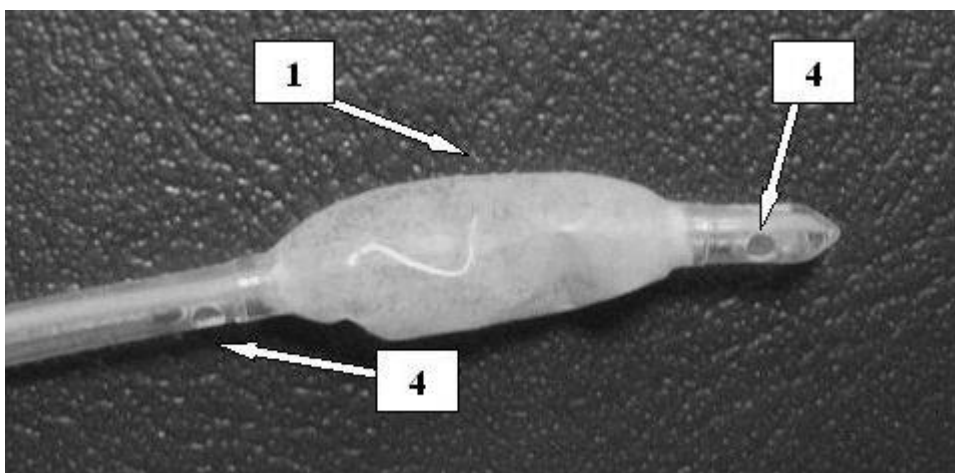
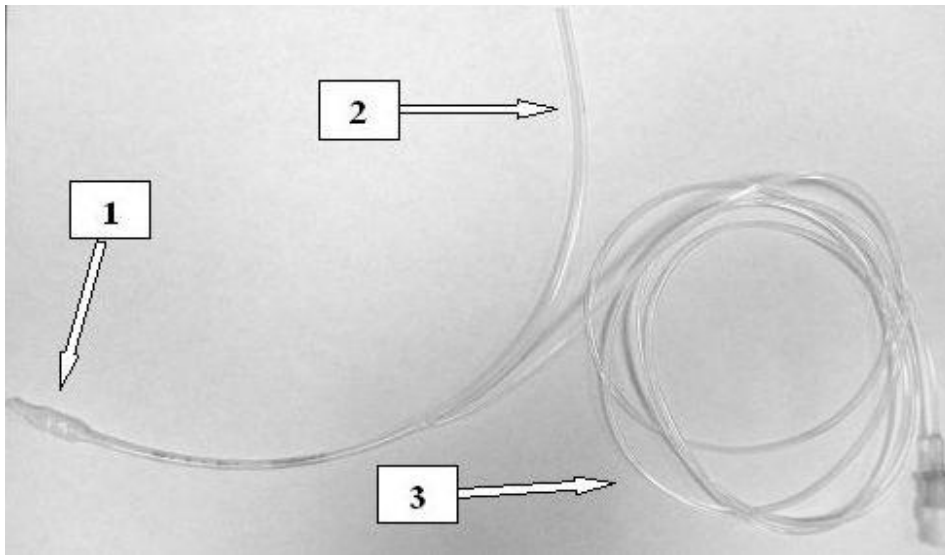
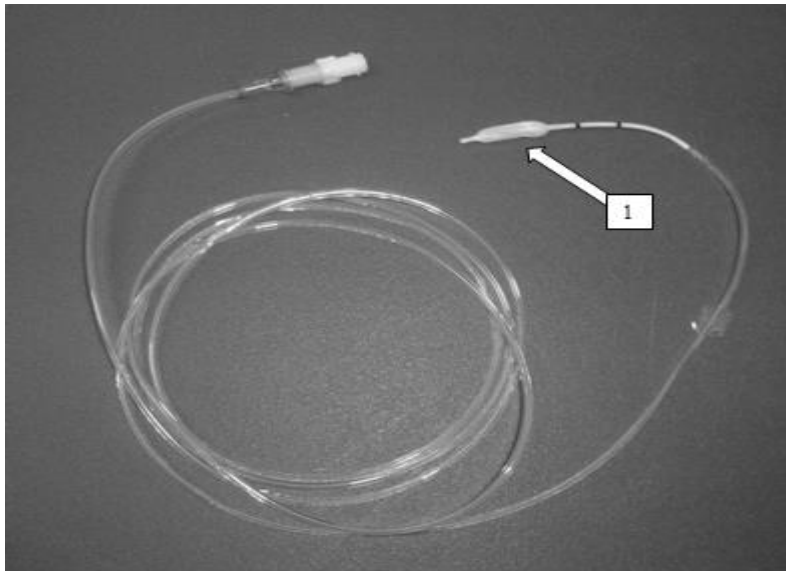


Рисунок 27 – Зовнішній вигляд датчика для вендрикулярного вимірювання ВЧТ монітором Spiegelberg: 1) балончик для вимірювання тиску; 2) канал для дренажу ЦСР; 3) канал, що під'єднаний до монітора ВЧТ; 4) отвір для дренажу ліквору ([www.spiegelberg.de](http://www.spiegelberg.de))

Усі різновиди датчиків Spiegelberg встановлюють або безпосередньо під фрезований отвір із подальшим тунелюванням, або через спеціальний пристрій типу «гвинт».

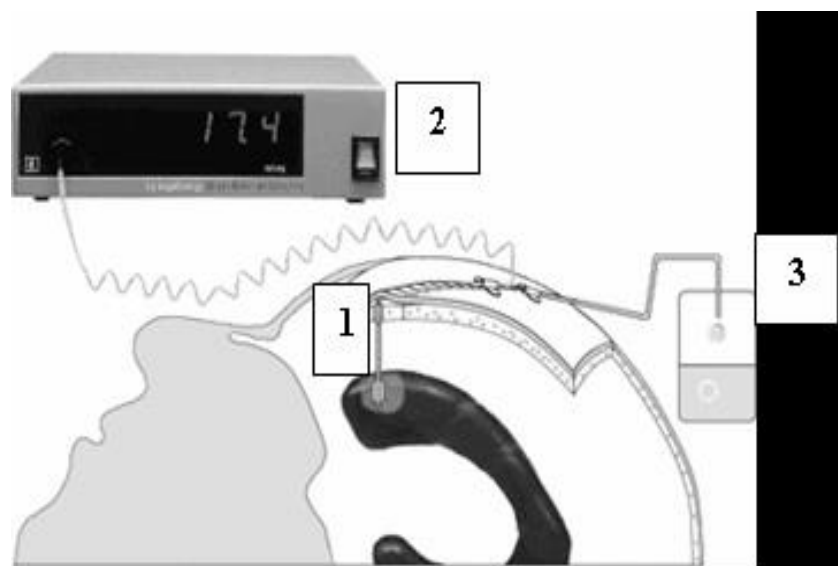
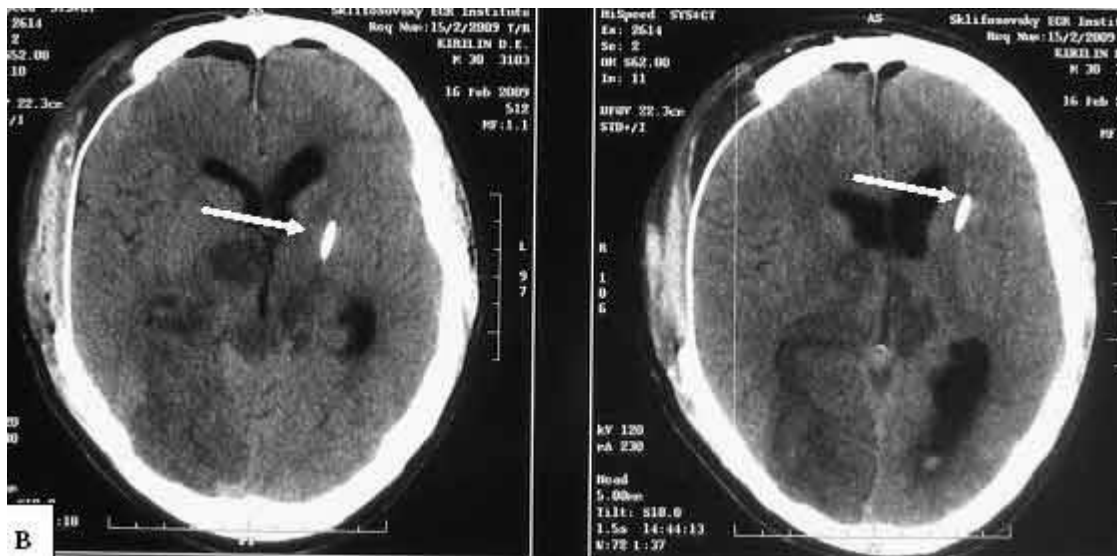
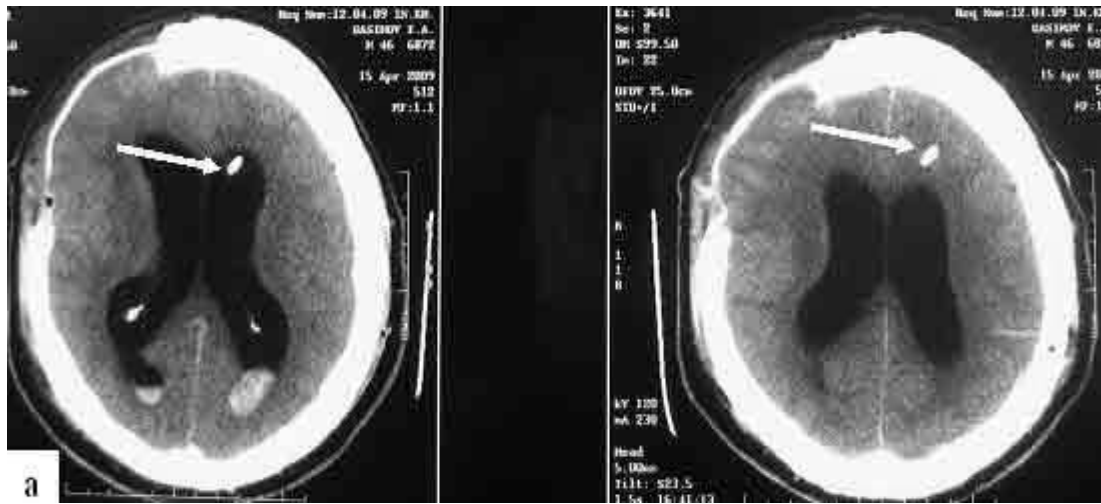


Рисунок 28 – Схема внутрішньошлуночкового вимірювання ВЧТ монітором Spiegelberg: вентрикулярний катетер із балончиком на кінці (1), встановлений у передній ріг бічного шлуночка і приєднаний до монітора (2); додатковий канал катетера дозволяє дренажувати ЦСР (3) ([www.spiegelberg.de](http://www.spiegelberg.de))

Субарахноїдальні системи моніторингу ВЧТ на сьогодні є, мабуть, найбільш поширеними у клінічній практиці. Після накладання фрезового отвору проводиться встановлення спеціального пристрою «гвинта», з'єданого із мембранним трансдюсером. При цьому кінець «гвинта» повинен стояти в субдуральному або субарахноїдальному просторі (залежно від мети дослідження). До переваг методу можна віднести легкість встановлення і низьку небезпеку травмування тканин мозку.

Як і у випадку з інтравентрикулярними пристроями, субарахноїдальні системи схильні до обструкції (тканинами мозку, згортками крові після САК). При цьому різко знижується точність вимірювань найчастіше в бік зниження реально існуючого рівня ВЧТ. Останніми роками з'явилася низка повідомлень про застосування інтравентрикулярних систем моніторингу ВЧТ з фіброоптичними датчиками, що не вимагають повторного калібрування після кожної зміни положення тіла пацієнта.

Більш сучасним методом моніторингу рівня ВЧТ є системи з застосуванням інвазивних інтрапаренхіматозних датчиків. Найбільш поширена модель «Саміно», що складається з тонкого фіброоптичного дроту, з'єданого з мініатюрним трансдюсером на кінці. Подібні системи відрізняються легкістю установки і низькою можливістю пошкодження мозку.





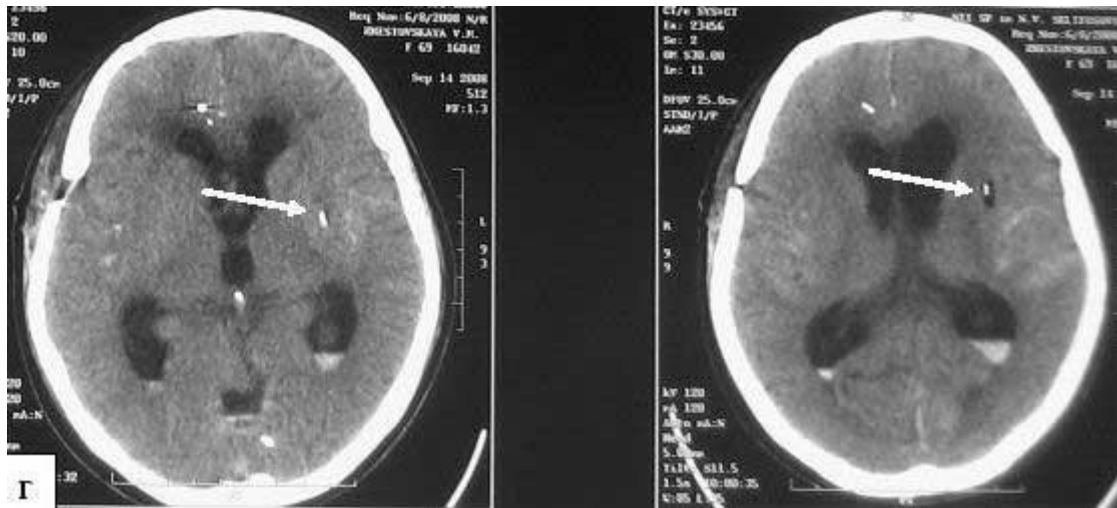


Рисунок 29 – Приклади внутрішньошлуночкового вимірювання ВЧТ за допомогою гідравлічної системи (а, б, в) і монітора Spiegelberg (г): а) правильне встановлення катетера у передній ріг лівого бічного шлуночка (стрілка) – ВЧТ можна вимірювати; б) катетер установлений у правий боковий шлуночок (стрілка), проте у зв'язку з вираженим набряком мозку бічні шлуночки значно звужені, що не дозволить вимірювати ВЧТ за допомогою гідравлічної системи; в) невдала спроба дренивання переднього рогу лівого бокового шлуночка – катетер установлений у речовину мозку (стрілка), вимірювання ВЧТ неможливе; г) невдала спроба дренивання переднього рогу лівого бокового шлуночка – датчик монітора Spiegelberg установлений у речовину мозку (стрілка), однак балончик на кінці датчика дозволяє визначати ВЧТ інтрапаренхіматозно ([www.spiegelberg.de](http://www.spiegelberg.de))

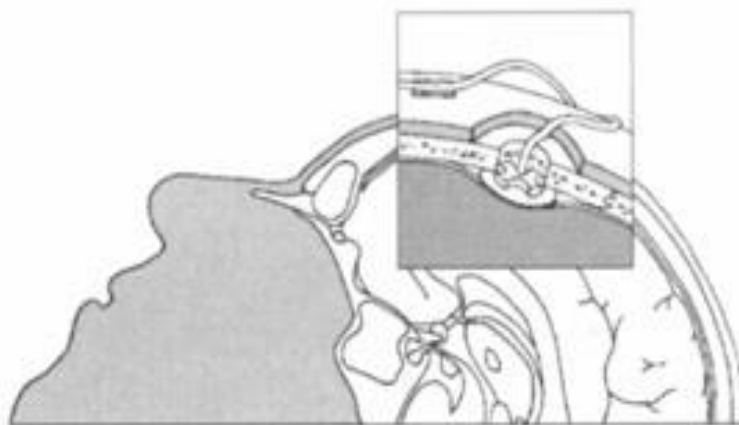


Рисунок 30 – Схема розміщення датчика вимірювання ВЧТ в епідуральному просторі ([www.spiegelberg.de](http://www.spiegelberg.de))

Додатковими перевагами даного методу є можливість моніторингу ВЧТ в умовах вираженого набряку мозку і компресії шлуночків, легкість в роботі (калібрування проводиться одноразово) і відносна безпека методу. Незважаючи на це, необхідно пам'ятати, що практично всі моделі інтрапаренхіматозних

моніторів рівня ВЧТ досить крихкі і схильні до певного дрейфу при вимірах, що може призводити до спотворення значень ВЧТ. У ряді досліджень повідомляється про необхідність заміни фіброоптичних систем у зв'язку з надмірним спотворенням реального рівня ВЧТ або іншими механічними проблемами аж до 38 % випадків.

Принцип роботи монітора «Codman» ґрунтується на реєстрації ВЧТ через спеціальне вимірювальне обладнання (мікрочип), що розміщене на кінці датчика (рис. 31). В основу роботи мікрочипа покладено принцип тензорного датчика Сімонса-Рюджі, широко використовуваного у різних областях техніки. Одержана з мікрочипа інформація перетворюється в електричний сигнал і виводиться на екран монітора.

Особливістю монітора Codman Express ICP є необхідність у калібруванні на межі водяного та повітряного середовищ перед установленням в речовину мозку. Крім того, тензорний датчик Сімонса-Рюджі чутливий до коливань температури і має високу ймовірність «дрейфу нуля».

Датчики «Codman» можуть встановлюватися в усі можливі зони головного мозку для вимірювання ВЧТ – паренхімі, шлуночках, епідуральному просторі.

Як і у випадку інших моніторів (Spiegelberg, Ventrrix, Camino), датчики «Codman» встановлюють або через фрезований отвір, або через спеціальні пристрої (провідники, «гвинти») для фіксації в речовину лобної чи скроневої частки, на протилежній осередку основного ураження на глибину 1–1,5 см (рис. 32). Для правильного вимірювання ВЧТ локалізація датчика в речовині мозку повинна бути наближена до рівня отвору Монро.

Для точного оцінювання ступеня ВЧТ необхідно спочатку встановлювати датчик ВЧТ, а потім розпочати основний етап операції. Моніторинг ВЧТ продовжують у відділенні реанімації та інтенсивної терапії для нейрохірургічних хворих. Вимірювання ВЧТ припиняють, якщо впродовж 24–48 годин ВЧТ перебував у нормальних межах і не перевищував 20 мм рт. ст.

Останнім часом моніторинг ВЧТ у ділянці задньої черепної ямки не користувався популярністю у зв'язку з труднощами під час встановлення катетерів або «гвинта». Не набуло поширення й інтраопераційне встановлення систем для вимірювання ВЧТ здебільшого у зв'язку з ризиком можливих ускладнень, наприклад формуванням псевдоменингоцеле. Повідомляється про успішне застосування фіброоптичної системи моніторингу ВЧТ у ділянці задньої черепної ямки в післяопераційному періоді. Більше того, було встановлено статистично достовірну різницю між рівнями ВЧТ на супратенторіальному і інфратенторіальному рівнях, нехтування якою при рутинних методах моніторингу ВЧТ здатне впливати на результати лікування.

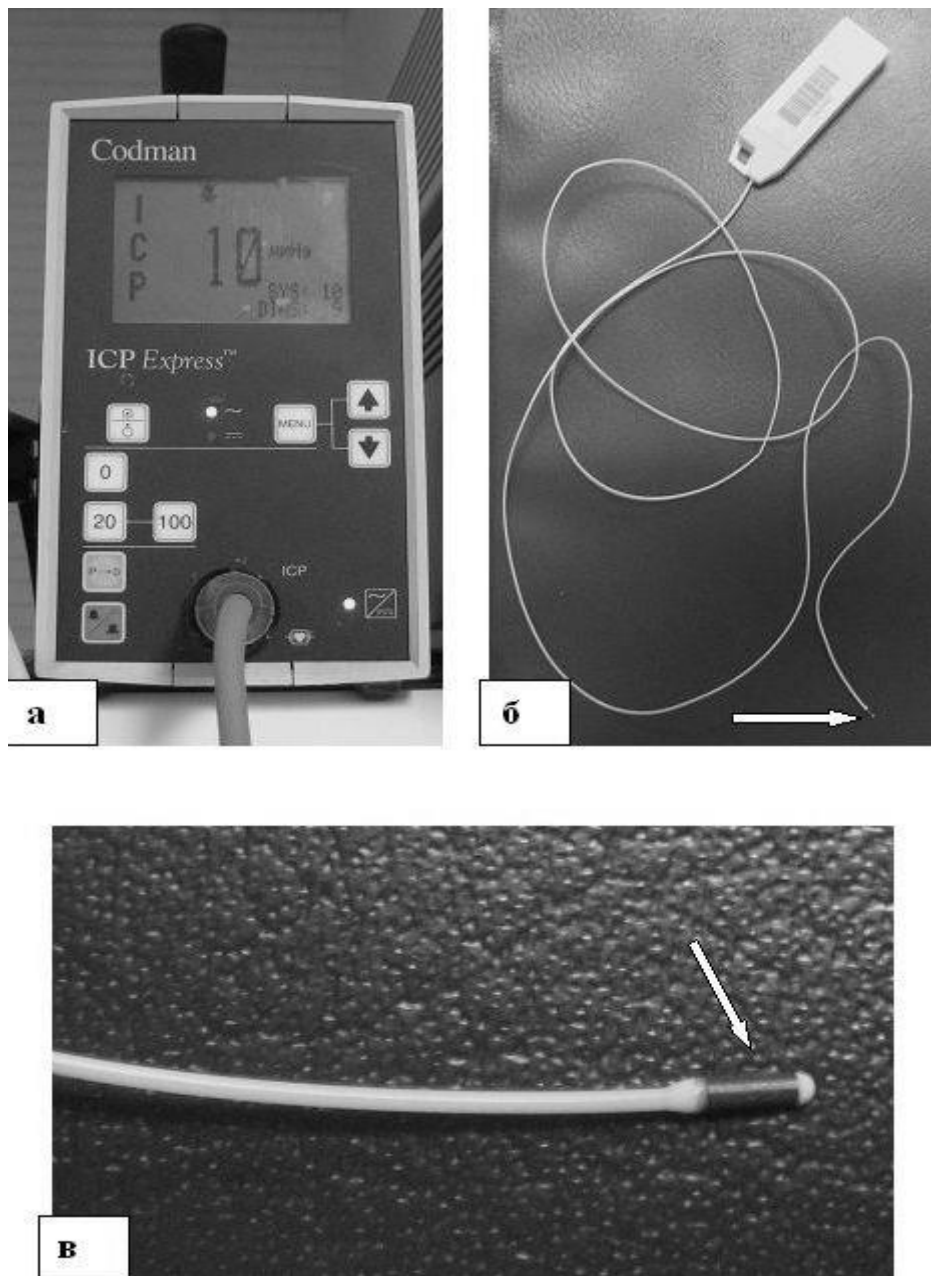


Рисунок 31 – Вигляд монітора «Codman» із паренхіматозним датчиком:  
 а) зовнішній вигляд монітора «Codman»; б), в) датчик для паренхіматозного вимірювання ВЧТ (стрілкою позначений мікрочип, що вимірює ВЧТ)

Ранні спроби оцінити величину ВЧТ шляхом вимірювання тиску ЦСР були безуспішними і, отже, нерідко призводили до погіршення стану хворих. У наш час постійні люмбальні катетери використовують в основному для дренажу ЦСР в післяопераційному періоді для профілактики ліквореї або з метою релаксації мозку під час нейрохірургічних втручань. У той самий час в деяких клінічних ситуаціях, при яких ризик вклинення невисокий (менінгіт, комунікантна форма гідроцефалії, доброякісна ВЧГ), вимірювання рівня тиску ЦСР може використовуватися для непрямого визначення ВЧТ.

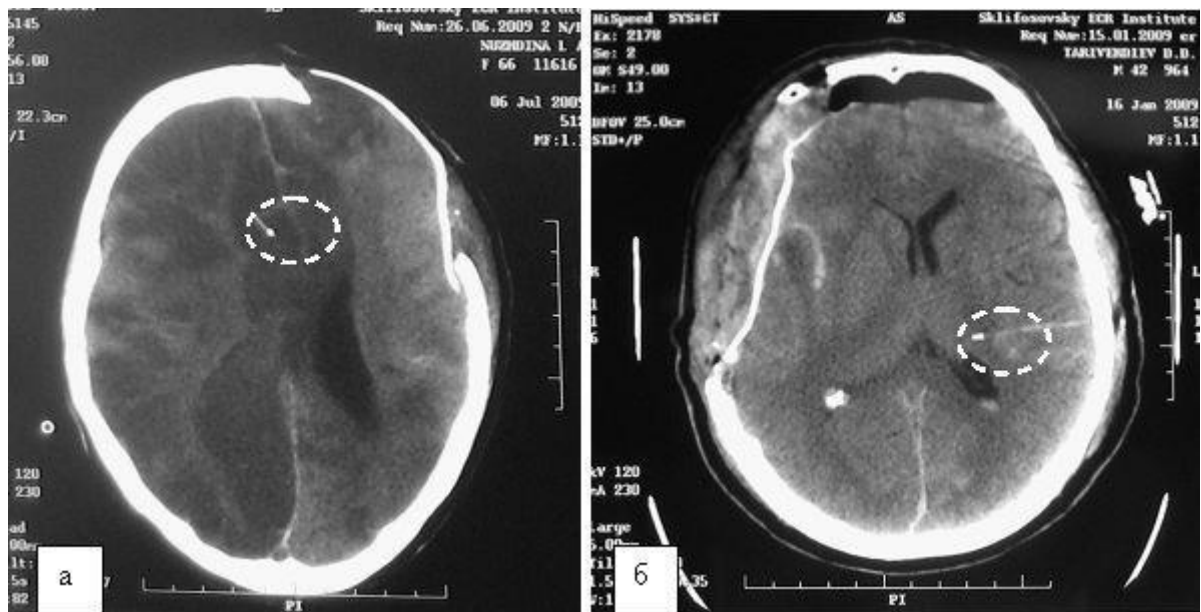


Рисунок 32 – Вимірювання ВЧТ із встановленням датчика в паренхіму мозку: положення датчиків для вимірювання ВЧТ позначене пунктирною лінією: а) правильне встановлення; б) датчик встановлений нижче отвору Монро, що може призвести до завищення значень ВЧТ

Останнім часом з'явилися повідомлення про можливість проведення неінвазивного моніторингу ВЧТ за допомогою так званого тесту на зсування барабанної перетинки. Як відомо, при зміні рівня ВЧТ відбувається і зміна рівня тиску перилімфи в лабіринті завитка, що, у свою чергу, призводить до зсуву (деформації) барабанної перетинки. Найбільш достовірні дані були одержані у групі хворих молодого віку на гідроцефалію або доброякісну ВЧГ. Обов'язковою умовою застосування цієї методики є збереження структур середнього вуха і стовбура мозку. Ця методика дозволяє проводити неінвазивний моніторинг ВЧТ хворих на гідроцефалію після шунтуючих операцій.

На даний час запропоновано методи вимірювання ВЧТ у дітей через велике джерельце (джерельцева тонометрія) (рис. 33). Прилад спирається на черепні кістки навколо джерельця. Ступінь вдавлення стрижня, що обумовлений шкалою вимірювального приладу, відображає напруженість джерельця, за якою можна робити висновок про показники лікворного тиску.

#### ***Ускладнення та проблеми під час проведення моніторингу ВЧТ***

Використання моніторингу ВЧТ може супроводжуватися різними ускладненнями (табл. 4). До найчастіших відносять інфекційні. При цьому найбільша частота інфекційних ускладнень спостерігалася при застосуванні інтравентрикулярних (у середньому 10–17 %) та інтрапаренхіматозних систем (12–17 %).



Рисунок 33 – Тонометрія джерельця

Таблиця 4 – Частота ускладнень при різних видах датчиків ВЧТ

Тип датчика	Бактеріальна колонізація*	Крововилив	Неправильна робота або закупорювання
Внутрішньошлуночковий катетер	Середня – 10–17 %, межі – 0–40 %	1,1 %	6,3 %
Субарахноїдальний «гвинт»	Середня – 5 %, межі – 0–10 %	0	16 %
Субдуральний	Середня – 4 %, межі – 1–10 %	0	10,5 %
Паренхіматозний	Середня – 14 %, межі – 12 % і 17 %)	2,8 %	0–40 %

\* У деяких дослідженнях це вважається інфікуванням, але без чіткого розмежування між інфекцією, що клінічно проявляється, і простим обсіменінням датчика

На відміну від них при використанні субдуральних і субарахноїдальних систем ці показники були істотно нижчими (5 і 4 % відповідно). Необхідно відзначити, що частота серйозних інфекційних ускладнень (вентрикуліт) була дуже низькою, і в багатьох випадках до інфекційних ускладнень приєднувалася наявність бактеріальної контамінації.

Серед чинників, що призводять до розвитку інфекційних ускладнень, при проведенні моніторингу ВЧТ виділяють: рівень ВЧТ понад 20 мм рт. ст., наявність ВМК із проривом крові в шлуночки, супутні інфекції, нейрохірургічне втручання, тривалість інвазивного моніторингу більше 5 діб. Принаймні, за даними Cholavey, тривалість моніторингу істотно не впливала на частоту інфекційних ускладнень.

Автору також здаються необґрунтованими рекомендації щодо необхідності заміни інвазивних датчиків кожні 5 діб. Головним, на його думку, фактором ризику для розвитку інфекційних ускладнень в ході моніторингу ВЧТ є недодержання правил асептики при первинному установленні системи. При підозрі або підтвердженні розвитку інфекційного процесу, пов'язаного з проведенням інвазивного моніторингу ВЧТ, необхідно видалити всю систему і призначити курс антибіотикотерапії.

Іншим ускладненням інвазивного моніторингу ВЧТ є ВМК. Середня частота цього ускладнення становить 1,4 % для всіх способів моніторингу, але тільки у 0,5 % випадків була необхідна евакуація гематоми.

Однією з найбільш поширених проблем, що виникають при експлуатації систем інвазивного моніторингу ВЧТ, є обструкція інтракраніальних частин системи (до 16 % у разі субдуральної локалізації катетера).

**Ліквородинамічні проби** застосовують для оцінювання прохідності лікворних шляхів, визначення наявності/відсутності спінального субарахноїдального блока.

Пробою Квекендштедта вимірюється лікворний тиск у горизонтальному положенні тіла хворого. Рукою стискають яремні вени протягом 5–10 секунд, і обчислюють зміну тиску. Про підвищення венозного тиску в порожнині черепа роблять висновок за набуханням лицевих і скроневих вен, гіперемії і ціанозу шкіри обличчя й ін'єкції склер. Якщо після стискання яремних вен на шії тиск підвищиться у 2–3 рази порівняно з вихідним, вважають, що проба негативна, якщо тиск не зміниться – проба позитивна. При стисканні яремних вен відбувається застій у венозній системі головного мозку, збільшується його об'єм і підвищується тиск. Після припинення стискання вен лікворний тиск швидко знижується до початкового рівня. Все це відбувається при прохідному субарахноїдальному просторі. При повній непрохідності лікворних шляхів у межах спинного мозку при стисканні шийних вен ВЧТ не підвищується. При частковому блоці лікворний тиск підвищується незначно і повільно знижується після припинення стискання. Щодо патологічних процесів, що порушують відтік ЦСР, проба є позитивною (пухлини спинного мозку, тромбоз v. jugularis та ін.).

При пробі Стукея лікворний тиск також вимірюється в горизонтальному положенні тіла. Активно чи пасивно стискаються м'язи живота хворого, і враховуються зміни тиску. У нормі після стискання мускулатури живота тиск підвищується в 1,5–2 рази – проба вважається негативною. Якщо тиск не змінюється, то проба вважається позитивною. Це пояснюється таким чином. Стискання мускулатури викликає застій крові у венах живота, збільшує тиск в епідуральному просторі, що, у свою чергу, підвищує тиск в субарахноїдальному. При блокуванні поперекової ділянки спинномозкового каналу проба завжди є позитивною.

Результати ліквородинамічних тестів прийнято зображувати графічно: по осі абсцис позначають фазу того чи іншого моменту дослідження, а по осі ординат – величину лікворного тиску (рис. 34).

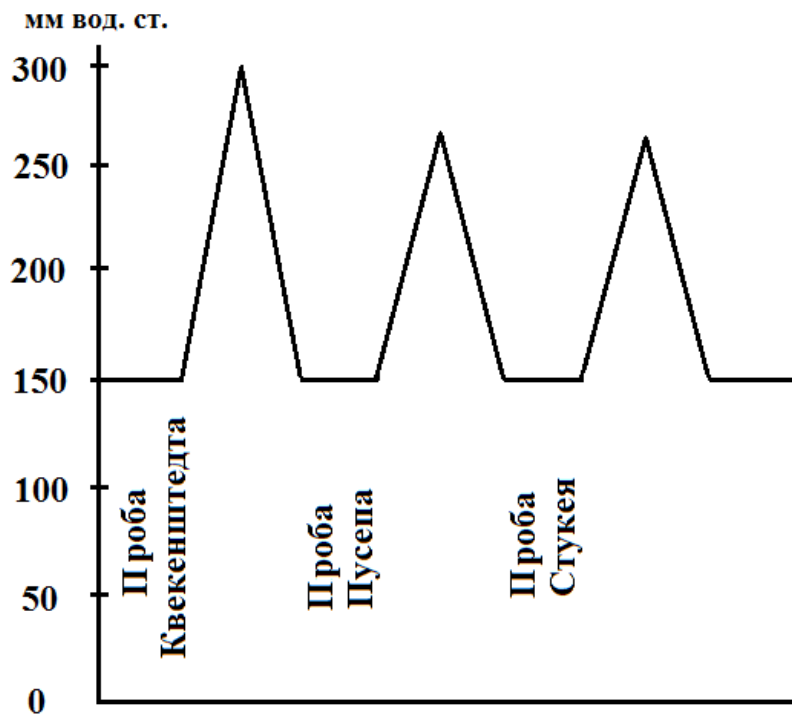


Рисунок 34 – Крива реєстрації ліквородинамічних проб (за Скоромцем О. А., 2007)

Розуміння основ регуляції ВЧТ у нормі та при різних патологічних станах, здатність адекватно інтерпретувати дані інвазивного моніторингу ВЧТ у поєднанні з результатами клінічних, лабораторних та рентгенологічних методів дослідження, безумовно, можуть надати істотну допомогу в лікуванні хворих на ВЧГ.

Незважаючи на півстолітню історію вимірювання ВЧТ, тривають пошуки і розробляються нові методи вимірювання ВЧТ. При лікуванні пацієнтів на гостру церебральну патологію одним із найважливіших завдань залишається лікування ВЧГ. Моніторинг ВЧТ забезпечує швидку і точну діагностику

патологічних станів і дозволяє проводити спрямовану патогенетичну терапію, що сприятливо позначається на результатах лікування.

## Розділ 7

### ЛІКВОРНИЙ ТИСК І ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИЙ ГОМЕОСТАЗ

Лікворний тиск є значно нижчим, ніж кров'яний, тому він вимірюється у мм вод. ст., а не у мм рт. ст. У нормі у дорослих у лежачому положенні лікворний тиск коливається в межах 0,68–1,96 кПа або 70–200 мм вод. ст. (5–15 мм рт. ст.), у новонароджених – 1,5–6 мм рт. ст., у дітей – 3–7 мм рт. ст. (табл. 5). При вертикальному положенні тіла можуть відмічатися негативні значення ВЧТ.

**Таблиця 5 – Нормальні показники ВЧТ**

Вікова група	Нормальні показники, мм рт. ст.
Дорослі та старші діти*	< 10–15
Маленькі діти	3–7
Доношені малюки**	1,5–6

\* Вікова межа переходу від «маленьких» до «великих» дітей не визначена.  
\*\* У новонароджених може бути субатмосферним

ВЧТ коливається залежно від пози (наприклад, у лежачому положенні – 150 мм вод. ст., у сидячому – 400 мм вод. ст.), кров'яного тиску і факторів, що змінюють потік ліквору.

Похибка під час вимірювання тиску виникає при посиленні дихання, яке викликає гіпокапнію, а остання призводить до вазоконстрикції мозкових судин і хибного заниження тиску ліквору. Коливання тиску в межах 5–10 мм вод. ст. трапляється під час звичайного дихання.

Нормальні показники лікворного тиску у здорової людини можуть коливатися у значних межах (від 70–400 мм. вод. ст.). Умовно прийнято вважати, що ВЧТ в основному відповідає гідростатичному тиску ліквору, хоча ЦСР являє собою лише малу частину внутрішньочерепного вмісту.

Тиск навіть у порожнині черепа неоднаковий і підвищується від лобового полюса до потиличної ділянки (Bradley K., 1970). Міркування про ВЧТ при вимірюванні лікворного в арахноїдальному мішку більш ніж відносно. Це пояснюється похибкою обліку різних факторів, що впливають на показання рахіметрії: величини просвіту і положення голки, діаметра трубки манометра, в'язкості ліквору, положення хворого під час пункції, порушення



ліквородинаміки (у разі блокади у ділянці спинного мозку, при дислокаціях або оклюзії лікворопровідних шляхів у ділянці головного мозку).

Лікворний тиск, виміряний при ЛП, не може достовірно відображати справжні показники ВЧТ.

Після вилучення 5 мл ліквору тиск у нормі знижується на 30–35 мм вод. ст., тобто приблизно на 20 %.

Вимірювання тиску ліквору має велике значення для діагностики. При різних патологічних станах він різко змінюється.

### **Лікворна гіпотензія**

Лікворна гіпотензія (ЛГ) може спостерігатися при стійкому зниженні ВЧТ (нижче 80–100 мм вод. ст. за даними вимірювання у поперековій ділянці). Однак у зв'язку з істотними індивідуальними особливостями нижньої межі лікворного тиску зазвичай він виникає лише при показниках нижче 60–70 мм вод. ст. Можлива і так звана помилкова гіпотензія – в результаті блокади лікворних шляхів ЛП виявляє знижений тиск при нормальному або підвищеному ВЧТ. Гіпотензивний синдром трапляється значно рідше, ніж гіпертензивний, і гірше діагностується.

Зниження лікворного тиску з 65 до 0 мм вод. ст. трапляється при арахноїдитах, розривах з'єднань між різними відділами лікворної системи, в результаті видалення пухлин, у пізній період закритих ЧМТ, при циркуляційному колапсі, тяжкій дегідратації, спінальному блокуванні, гострій гіпотензії.

Виділяють 5 етіопатогенетичних факторів ЛГ:

1. Терапевтичні та діагностичні втручання на лікворній системі, зокрема витікання ліквору через пункційний отвір у твердій мозковій оболонці.
2. Лікворна нориця із ліквореєю.
3. Порушення водно-сольового обміну (часте блювання, діарея, форсований діурез).
4. Зменшення продукції ліквору після ЧМТ на фоні склерозу судин хоріоїдного сплетення, внаслідок вегетативної дизрегуляції.
5. Артеріальна гіпотонія (зазвичай у молодих жінок).

Найчастіше гіпотензія розвивається після ЧМТ. Нерідко причиною ЛГ є і артеріальна гіпотонія, обумовлена соматичними, ендокринними захворюваннями, крововтратою. Очевидно, мають значення артеріальний спазм при судинних захворюваннях, вегетативна судинна дистонія. У цих хворих лікворна гіпотензія зазвичай не розпізнається.

Трапляється і так званий синдром первинної ЛГ. Етіологія його до кінця не з'ясована. Допускається, що вона не пов'язана з ЧМТ, виникає в результаті

зниження продукції ЦСР хоріоїдальними сплетеннями або збільшення її абсорбції.

Клінічними проявами ЛГ є головний біль різної інтенсивності (зазвичай стискаючого характеру), нудота, блювання, іноді оболонкові симптоми, загальна слабкість, тахікардія, вимушене положення тіла. Вищезазначені симптоми найбільш виражені у вертикальному положенні хворого й істотно зменшуються у положенні лежачи або при нахилі тіла.

Діагностика ЛГ утруднена насамперед через подібність клінічних проявів із ВЧГ. Об'єктивна діагностика синдрому неможлива без ЛП і визначення ступеня вираженості гіпотензії. При низькому лікворному тиску виводиться мінімальна кількість рідини. Лікворологічне дослідження дозволяє вирішувати питання про адекватну терапію (часте пиття, внутрішньовенне введення ізотонічних розчинів).

Заслуговує на особливу увагу ЛГ, обумовлена ліквореєю, що завжди повинна розглядатися як фактор ризику в зв'язку з можливістю проникнення інфекції в порожнину черепа і розвитку при цьому менінгіту або менінгоенцефаліту.

Постпункційна ЛГ звичайно нормалізується спонтанно. Сприятли цьому можуть гідратація і постільний режим. Хворому необхідно уникати фізичного напруження, натужування. У разі формування посттравматичних лікворних нориць деякий час хворий може перебувати на такому самому режимі, проте якщо лікворея зберігається, потрібно розглянути питання про нейрохірургічне лікування, що повинно забезпечити закриття дефекту в твердій мозковій оболонці. Ліквідація лікворної нориці необхідна не лише для нормалізації ВЧТ, а й, що особливо важливо, для профілактики проникнення інфекції в порожнину черепа.

### **Внутрішньочерепна гіпертензія**

Внутрішньочерепна гіпертензія (ВЧГ) трапляється при пухлинах головного мозку, ГПМК, мозкових абсцесах, гідроцефалії, менінгітах, ЧМТ, тромбозі венозних синусів, гострій гіпотензії, набряку мозку, епілепсії, уремії та інших захворюваннях (рис. 35). Набряк мозку входить також у структуру синдрому Рейне, при якому відзначається жирове переродження внутрішніх органів, особливо печінки та нирок.

Підвищення лікворного тиску розвивається у таких випадках:

- 1) підвищенні утворення ЦСР (гострі запальні процеси в ЦНС);
- 2) зменшенні її резорбції (хронічні запальні процеси);

3) частковому або повному блокуванні лікворних шляхів і порушенні відтоку ЦСР (неопластичні або запальні процеси у ділянці водопроводу головного мозку, серединного і латеральних отворів IV шлуночка);

4) збільшенні об'єму головного мозку (при набряку мозку, крововиливі, венозному застої);

5) водно-електролітних порушеннях (при судинних та ендокринних захворюваннях).

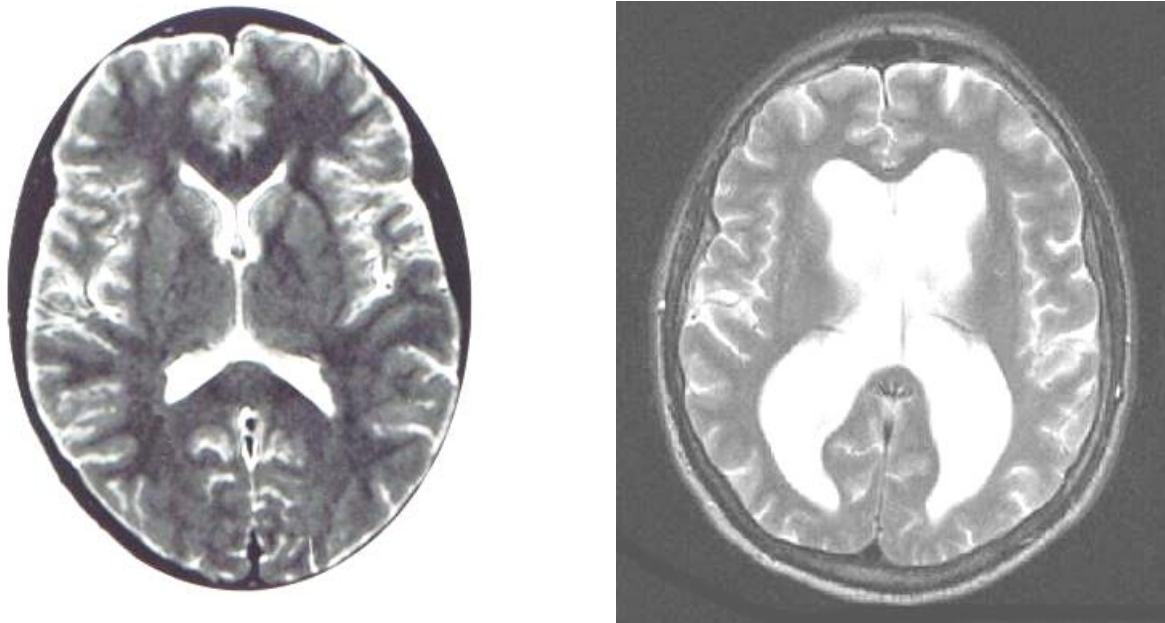


Рисунок 35 – ЯМРТ шлуночкової системи головного мозку в нормі та при гідроцефалії

Набряк головного мозку являє собою збільшення кількості внутрішньоклітинної та / або позаклітинної рідини, що збільшує об'єм мозку і призводить до підвищення ВЧТ. Формування найнебезпечнішого ускладнення ГПМК та іншої патології ЦНС відбувається поетапно.

Через кілька хвилин після початку ішемії (при зниженні мозкового кровотоку до 50 %) у результаті пошкодження клітинної мембрани і накопичення води у клітині формується цитотоксичний церебральний набряк. Він зумовлений запусканням процесів ексайтотоксичності, порушенням активного транспорту іонів натрію через мембрани клітин, в результаті чого  $\text{Na}^+$  вільно входить у них і удержує воду. ГЕБ і ендотеліальні клітини мозкових судин залишаються ще неушкодженими. На цьому етапі страждає переважно сіра речовина мозку (кора і підкіркові ганглії).

Впродовж кількох діб поступове порушення функції ГЕБ призводить до розвитку вазогенного набряку, що характеризується збільшенням об'єму позаклітинної рідини, переважно у білій речовині, в результаті підвищення

проникності капілярів за рахунок: а) метаболічних порушень транспортних систем ендотеліоцитів церебральних судин; б) структурних ушкоджень ендотелію капілярів, які призводять до розривів щільних міжендотеліальних зв'язків самих клітин, зростання швидкості піноцитозу (рис. 36).

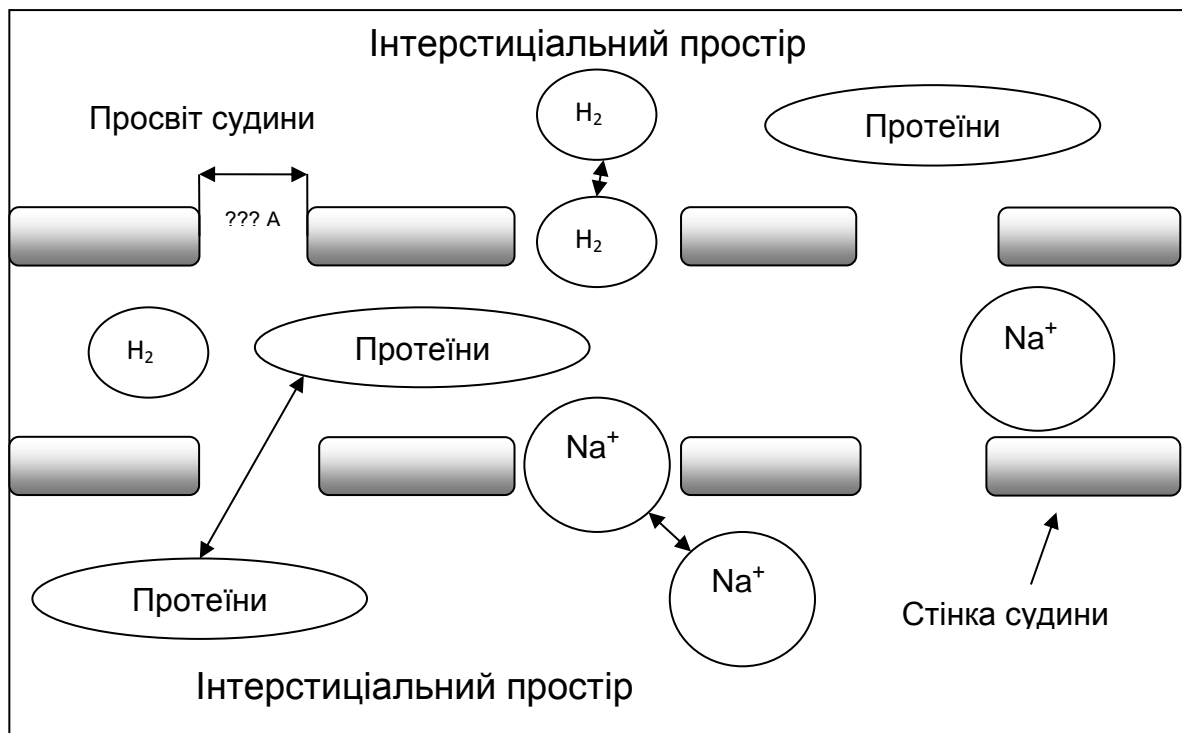


Рисунок 36 – Проникність стінки церебрального капіляра при пошкодженні ГЕБ

Набряк головного мозку погіршує стан хворих за рахунок процесів, що відбуваються у двох напрямках. З одного боку, він спричиняє подальше погіршення кровотоку, збільшуючи тиск на судини, що призводить до їх перенаповнення і геморагічної трансформації. З іншого – викликає збільшення маси мозку, дислокацію і вклинення його структур (максимум його припадає на 6–10-ту добу захворювання). Вираженість набряку головного мозку напряму залежить від розмірів осередку ішемії, тому він максимальний при масивних атеротромботичних, кардіоемболічних інфарктах і практично відсутній при лакунарній ішемії.

ВЧТ є результатом взаємодії трьох внутрішньочерепних об'ємів: речовини мозку (80–85 % від загального внутрішньочерепного об'єму), ЦСР (7–10 %) і об'єму крові (5–8 %) у середині жорсткої черепної коробки. Підвищення або зниження ВЧТ є результатом коливання одного з цих внутрішньочерепних об'ємів (гіпотеза Монро-Келі). Виходячи з цього, зміна об'єму однієї зі складових впливає на об'єм інших, що відображається рівнянням

$$V_{\text{мозку}} + V_{\text{крові}} + V_{\text{ЦСР}} + V_{\text{об'ємного процесу}} = V_{\text{черепа}} \cdot$$

Більшість науковців вважають критичним рівень ВЧТ близько 20–25 мм рт. ст. Оцінюючи взаємозв'язок змін об'єму і тиску в цереброспінальній системі, у літературі вживають три основні терміни:

1. Еластичність цереброспінальної системи, тобто зміна тиску у відповідь на зміну об'єму. Нормальним рівнем еластичності вважають показник 2 мм рт. ст. і менше, якщо показник дорівнює 5 мм рт. ст. і вище, то можна вважати, що здатність цереброспінальної системи до компенсації додаткового об'єму вичерпана.

2. Податливість цереброспінальної системи, або індекс «тиск-об'єм», являє собою додатковий внутрішньочерепний об'єм, що збільшує ВЧТ у 10 разів. Патологічним цей додатковий об'єм необхідно вважати при зниженні його менше 18 мл, 13 мл і нижче. Це свідчить про критичне зниження податливості мозку.

3. Ємнісний опір характеризує внутрішньочерепні взаємозв'язки між об'ємом та тиском і є тимчасовою характеристикою здатності цереброспінальної системи адаптуватися до додаткового внутрішньочерепного об'єму, величину якого варто враховувати при прогнозуванні клінічних наслідків розвитку ішемічного процесу. Концепція ємнісного опору передбачає оцінювання внутрішньочерепних об'ємів до виникнення додаткового об'єму, швидкість формування набряку речовини мозку, швидкість лікворопродукції і лікворорезорбції, переміщення ліквору з порожнини черепа у спинномозковий простір, середній артеріальний тиск, рівень  $\text{PaCO}_2$ , положення тіла, вплив медикаментів на внутрішньочерепний об'єм крові, швидкість формування додаткового об'єму, локалізацію додаткового об'єму.

Доктрина Монро-Келі існує більше 200 років, чудово поєднуючись із концепцією попередження вторинної ішемії мозку. Схематично послідовність процесів виглядає так. Ішемія мозку викликає його набряк зі збільшенням об'єму церебральної тканини. Збільшення мозкового об'єму супроводжується підвищенням ВЧТ. ВЧТ перешкоджає адекватному кровотоку, знижуючи церебральний перфузійний тиск (ЦПТ), що являє собою різницю між середнім системним артеріальним тиском ( $\text{AT}_{\text{СЕР}}$ ) і ВЧТ:

$$\text{ЦПТ} = \text{AT}_{\text{СЕР}} - \text{ВЧТ}.$$

У тому разі, коли набряк мозку розвивається на тлі гемодинамічної нестабільності та гіпотензії, ЦПТ страждає ще більше. Мозковий кровотік відповідає потребам мозку в кисні. У стані спокою він становить 50 мл/хв/100 грам мозкової речовини.

Підтримка постійних значень мозкового кровотоку називається його авторегуляцією, або ефектом Остроумова-Бейліса. При зниженні  $AT_{\text{СЕР}}$  виникає дилатація мозкових судин, а при підвищенні – констрикція. Межі авторегуляції в осіб із нормальним АТ становлять 50–150 мм рт. ст. Тому при зниженні його нижче 40 мм рт. ст. порушується мозковий кровотік, і виникають ознаки ішемії мозку.

У нормі ЦПТ становить 75–80 мм рт. ст. Вогнищеві некрози утворюються при зниженні його нижче 25 мм рт. ст. та його збереженні на цьому рівні впродовж 15 хвилин. При цьому мозковий кровотік стає нижче критичного рівня, який становить 18–20 мл/хв/100 грам мозкової речовини. У разі зниження мозкового кровотоку до 10–12 мл/хв/100 грам порушується діяльність іонних насосів, і розвивається цитотоксичний набряк мозку.

ЦПТ нижче 10 мм рт. ст. призводить до смерті мозку в результаті вирівнювання  $AT_{\text{СЕР}}$  і ВЧТ та повного припинення капілярного кровотоку мозку. Іншим катастрофічним наслідком підвищення ВЧТ є утворення порочних мозкових кіл.

Для того щоб описати вплив лікарських засобів на мозковий кровотік, їх необхідно поділити на дві групи речовин – вазодилататори і вазоконстриктори. Усі вазодилататори розширюють судини мозку у тих ділянках, де вони не пошкоджені, збільшуючи у них кровообіг, забираючи кров із пошкоджених ділянок, де судини не реагують на терапевтичні стимули. Це називається феноменом судинного обкрадання.

Всі вазоконстриктори, навпаки, звужують судини непошкоджених ділянок мозку, чим перерозподіляють кровотік у пошкоджених зонах мозку – феномен зворотного обкрадання (Робін Гуда).

На підставі вищевикладених даних були визначені безпечні параметри  $AT_{\text{СЕР}}$ , ВЧТ і ЦПТ.  $AT_{\text{СЕР}}$  рекомендується підтримувати на рівні 60–90 мм рт. ст., ВЧТ – нижче 20 мм рт. ст., а ЦПТ – вище 50–70 мм рт. ст.

При таких показниках мозковий кровотік підтримується вище критичного рівня.

Наведені вище принципи підтримки внутрішньочерепного гомеостазу укладаються в так звану концепцію Рознера. Тобто при зниженні ЦПТ відповідно до принципів авторегуляції мозкового кровотоку виникає вазодилатація, що викликає збільшення внутрішньочерепного об'єму крові та подальше зростання ВЧТ. Збільшення  $AT_{\text{СЕР}}$  викликає вазоконстрикцію і зниження внутрішньочерепного об'єму крові, отже, зниження ВЧТ і підвищення ЦПТ. Крім того, спрацьовує механізм зворотного обкрадання, і поліпшується перфузія пошкоджених ділянок мозку. Тому як терапевтична

стратегія запропонована «три Г-терапія»: гіперволемія, гіпертензія, гемодилуція.

Але ця концепція ефективна тільки за таких умов:

- 1) при збереженій авторегуляції;
- 2) у межах авторегуляції (АТ<sub>СЕР</sub> 50–150 мм рт. ст., ЦПТ 60–100 мм рт. ст.);
- 3) якщо не пошкоджений ГЕБ.

У той самий час такі умови далеко не завжди існують у клініці. Більше того, найважчий контингент хворих – це хворі, у яких авторегуляція мозкового кровотоку відсутня, а ГЕБ пошкоджено, і він може проводити електроліти.

Ступені ВЧГ залежно від рівня ВЧТ:

- відсутня (3–15 мм рт. ст.);
- слаба (16–20 мм рт. ст.);
- середня (21–30 мм рт. ст.);
- виражена (31–40 мм рт. ст.);
- значно виражена (понад 41 мм рт. ст.).

При підвищенні рівня ВЧТ понад 15 мм рт. ст. включаються компенсаторні механізми, що підтримують сталість інтракраніального об'єму. Показанням до терапії як у дітей, так і у дорослих є стійке збільшення ВЧТ понад 20 мм рт. ст.

На першому етапі (компенсація) гомеостаз підтримується за рахунок переміщення ЦСР з краніального відділу у спінальний із одночасним збільшенням об'єму резорбції ліквору (швидкість продукції ЦСР залишається постійною). Ізобарна компенсація ефективна на рівні ВЧТ не більше 30 мм рт. ст., при подальшому підвищенні тиску компенсація починає здійснюватися шляхом скорочення об'єму інтракраніальної крові.

Компресія вен, з'єднаних із системою сагітальних синусів, призводить до збільшення гідростатичного тиску в капілярах, зростання об'єму інтракраніальної крові та посилення вазогенного набряку мозку. Паралельно з цим зниження ЦПТ викликає включення механізмів авторегуляції, розширення артеріол і додаткове збільшення інтракраніального об'єму артеріальної крові.

Поступово зростає компресія венозних судин, що призводить до колапсу мікроциркуляторного русла з подальшим зниженням рівня мозкового кровообігу і церебральної перфузії, зростанням глобальної та локальної ішемії мозку. Природно, що ці зміни мають лише патологічний характер. У результаті відбувається зрив авторегуляторних механізмів, розвивається стан вазомоторного паралічу, спостерігаються серйозні розлади гемодинаміки і дихання. Саме на цьому етапі клінічно спостерігається класична триада Кушинга: АГ, брадикардія і порушення дихання.

Динаміка змін рівня ВЧТ перебуває у певній залежності від величини об'ємного утворення і швидкості його зростання. Сформульовано концепцію мозкового комплаєнсу (розтягнення). Комплаєнс визначається як похідне відношення величини зміни об'єму до величини зміни тиску  $V / P$  і відображає поточний стан компенсаторних можливостей внутрішньочерепного вмісту з підтримання постійного рівня ВЧТ на тлі зростання одного або декількох компонентів інтракраніального об'єму. При цьому різке зниження комплаєнсу є ознакою швидкої декомпенсації.

Можливість визначення цього моменту в клінічній практиці могла б істотно полегшити ведення хворих на ВЧГ, зокрема це стосується питання про необхідність нейрохірургічного втручання. Перші спроби якісного оцінювання рівня мозкового комплаєнсу проводилися Міллером. На тлі постійного інвазивного моніторингу ВЧТ пацієнтам проводилася інтратекальна ін'єкція декількох мілілітрів 0,9 % розчину NaCl, і фіксувалися зміни величини ВЧТ.

Ці зміни одержали назву реакції об'єм-тиск (VPR) і виражалися як зміна ВЧТ після ін'єкції 1 мл 0,9 % розчину NaCl протягом 1 секунди. У нормі VPR дорівнює 2 мм рт. ст. / мл, а VPR, що становить або перевищує 5 мм рт. ст. / мл, є ознакою різкого обмеження буферних можливостей внутрішньочерепного вмісту незалежно від базового рівня ВЧТ.

Marmarou A. намагався ввести ще один показник мозкового комплаєнсу, так званий індекс об'єм-тиск (VPI). Він являє собою певний обчислюваний інтракраніальний об'єм, при додаванні якого відбуватиметься десятикратне збільшення ВЧТ. VPI, що становить 22–30 мл, відповідає нормі, а нижче 15 мл – свідчить про критично низький рівень мозкового комплаєнсу.

На жаль, обидва показники мають досить низьку специфічність і чутливість, їх визначення вимагає складних маніпуляцій з інтравентрикулярними дренажами, що завжди підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень. Тому останніми роками неодноразово робилися спроби розробити більш надійні та більш безпечні методики оцінювання комплаєнсу. Великі надії покладаються на методи якісного оцінювання стану мозкового комплаєнсу за допомогою аналізу частотних характеристик хвильових коливань ВЧТ.

Величина комплаєнсу індивідуальна у кожної людини. Вона залежить від ступеня заповнення речовиною мозку об'єму міжщільних просторів і збільшується при атрофії головного мозку або після резекції мозкової речовини під час нейрохірургічних втручань. Вона також залежить від стану лікворної системи.

Церебральний комплаєнс знижується при гострій появі патологічних внутрішньочерепних компонентів або набряку мозку. При повільно



прогресуючих процесах, наприклад зростаючій пухлині головного мозку, комплаєнс значний час залишається нормальним, що пояснює тривале збереження внутрішньочерепної нормотензії.

Роботи А. Marmarou показали, що знання краніоспінального співвідношення об'єм / тиск допомагає прогнозувати можливість підвищення ВЧТ у хворих на ураження головного мозку. Необхідно зазначити, що похибка методу, яким користувався автор, була досить велика, оскільки неможливо було вручну швидко нагнати або забирати ЦСР з шлуночків в однакових кількостях. Відповідно для одержання більш або менш точного результату було необхідно провести велику кількість вимірювань. Крім того, між тестами у одного того самого пацієнта повинно було пройти багато часу, щоб кількість ліквору досягла вихідного рівня.

Сучасний метод визначення церебрального комплаєнсу відрізняється від способу вимірювання індексу тиск / обсяг, який використовував А. Marmarou. Сам принцип вимірювання комплаєнсу ґрунтується на фундаментальному фізичному законі Бойля-Маріотта, відкритому ще у XVII ст. Закон Бойля-Маріотта свідчить, що за постійної температури і маси ідеального газу добуток його тиску і об'єму постійні:

$$P \cdot V = \text{const},$$

де  $P$  – тиск газу;  $V$  – об'єм газу.

Щодо системи, утвореної головним мозком і лікворними цистернами, розміщеними у черепній коробці, тиск газу у формулі замінюється на ВЧТ, а об'єм – на об'єм ЦСР. Змінюючи об'єм рідини всередині черепа і реєструючи динаміку зміни тиску, одержуємо фізичну величину, що визначає взаємозв'язок між об'ємом і тиском, і називається комплаєнс:

$$dV / dP = \text{Compliance} = \text{Elastance}^{-1}.$$

Показник, зворотний величині комплаєнсу, має назву «еластичності».

Необхідно зауважити, що через відсутність лінійної параметричної залежності між величинами ВЧТ і краніальним комплаєнсом (лінійна кореляція низька або відсутня) зміна комплаєнсу не призводить до адекватної зміни ВЧТ, і ці два показники відображають абсолютно різні стани комплексу «головний мозок-церебральне судинне дерево-лікворні шляхи».

Вимірювання комплаєнсу є необхідною діагностичною (моніторинговою) процедурою, що дозволяє визначити зміни у стані тканин мозку пацієнта задовго до того, як показники ВЧТ почнуть змінюватися.

На даний час монітор комплаєнсу Андреаса Шпігельберга (Spiegelberg compliance monitor (CMP)) є єдиним апаратним рішенням, що дозволяє досить просто в умовах нейроанестезії вимірювати податливість головного мозку (краніоспінальний комплаєнс).

Зв'язок між ВЧТ і комплаєнсом мозку має характер негативної експоненційної. Формула, що описує цей взаємозв'язок, була наведена авторами Yau Y., Piper I. та ін. у 2000 році на основі експериментальних даних на тваринах у вигляді рівняння експоненційної регресії.

Графічне зображення кривої, що була одержана за допомогою цієї формули, запропоноване на рис. 37.

Формула, що описує дану залежність, має експонентний вигляд (рис. 38):

$$\text{Compliance} = 0,6905; \text{ICP} - 0,6643, \\ \text{ICP} = 0,572647; \text{Compliance} - 1,50534.$$

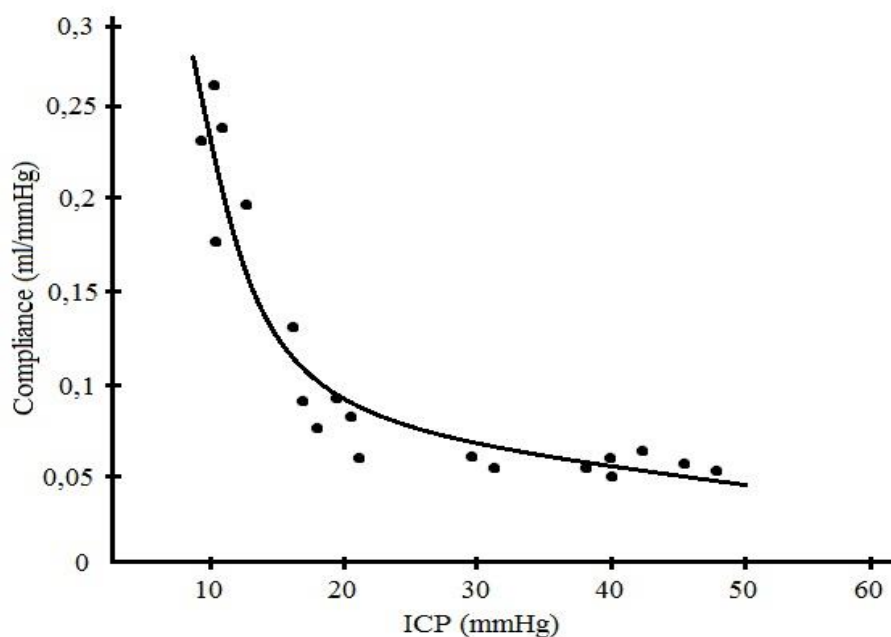


Рисунок 37 – Залежність ВЧТ від церебрального комплаєнсу (Yau Y., Piper I., Clutton R., Whittle I., 2000)

Монітор комплаєнсу Шпігельберга (рис. 39) являє собою складну систему автоматичного керування мікрокомпресором, встановленим у моніторі ВЧТ Шпігельберга, оснащеного реєструвальними пристроями: вбудованим принтером і картою РСМСІ на 2 мБ. Комплаєнс-монітор і монітор ВЧТ складають разом систему вимірювання церебрального комплаєнсу.

Для вимірювання комплаєнсу до каналу катетера, по якому одержують ЦСР, приєднують компактний гідравлічний датчик тиску або манометр, підключений до монітора комплаєнсу. Монітор ВЧТ через компресор нагнітає 0,2 мл повітря у балончик, а монітор комплаєнсу одночасно фіксує зміну ВЧТ у дренажному каналі.

Комплаєнс-монітор дає сигнал монітору ВЧТ вводити додатковий об'єм повітря (0,2 мл) в резервуар кожні п'ять секунд і видаляти його через 2,5 секунди. ВЧТ при цьому контролюється як за допомогою зовнішнього датчика, який з'єднаний із дренажним просвітом катетера, так і за допомогою

манометра, встановленого в корпусі монітора ВЧТ. Шляхом повторення циклів ін'єкцій та вилучень і оцінки реакції тиску стає можливим зафіксувати навіть незначні зміни тиску.

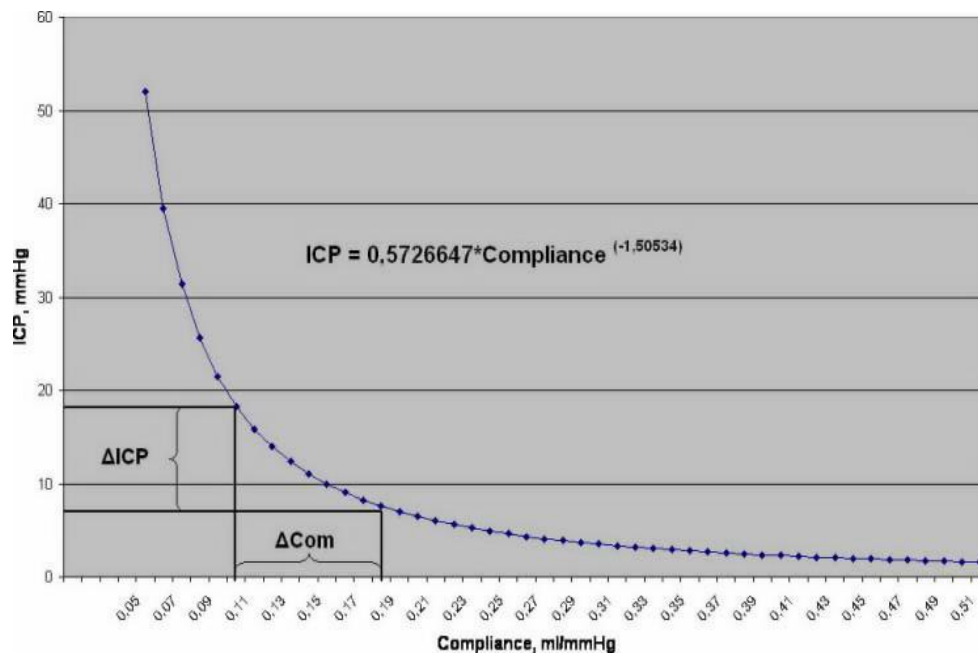


Рисунок 38 – Зміни ВЧТ під час змін церебрального комплаєнсу



Рисунок 39 – Монітор комплаєнсу Шпігельберга ([www.spiegelber.de](http://www.spiegelber.de))

Комплаєнс розраховують процесором монітора як середнє значення, виходячи з 200 циклів вимірювання, дані про які зберігаються у тимчасовій пам'яті монітора. Додатково до комплаєнсу процесор розраховує індекс «тиск-об'єм».

Даний монітор здатний вимірювати артеріальний і внутрішньочерепний тиски, автоматично розраховувати ЦПТ.

Крім вимірювання податливості головного мозку, монітор комплаєнсу Шпігельберга дозволяє здійснювати автоматичний контроль дренажу шлуночків мозку за величиною ВЧТ за допомогою спеціального магнітного клапана і системи для скидання ЦСР (модифікація Шпігельберга) (рис. 40), пристосованої для одночасного видалення ліквору і вимірювання комплаєнсу.



Рисунок 40 – Магнітний клапан із системою для скидання ЦСР (модифікація Шпігельберга) ([www.spiegelber.de](http://www.spiegelber.de))

У комбінації з монітором комплаєнсу Шпігельберга клапан дозволяє одночасно здійснювати дренажу шлуночків і вимірювати церебральний комплаєнс. Клапан відкривається на 10 секунд для скидання ЦСР кожну хвилину, а інші 50 секунд – перекриває дренаж. У момент відкриття клапана вимірювання ВЧТ і комплаєнсу переривається. Останні значення ВЧТ і комплаєнсу запам'ятовуються монітором. Після закриття клапана вимірювання показників тиску і комплаєнсу поновлюється.

Силіконова дренажна трубка вкладається у фітинг клапана. Клапан можна використовувати спільно з гідравлічними системами (EVD) для видалення ЦСР різних виробників. Фітинг на трубці гідравлічної системи оптимально розміщується у зоні між тензометричним датчиком тиску і мірною ємністю гідравлічної системи.

Підключення клапана до монітора комплаєнсу Шпігельберга не вимагає спеціального налаштування. Штатний кабель, що з'єднує монітори ВЧТ і комплаєнсу, замінюють на спеціальний Y-подібний кабель, один із трьох роз'ємів якого під'єднують до гнізда клапана.

Після вмикання моніторів ВЧТ і комплаєнсу починається циклічне умикання / вимикання клапана. Магнітний дренажний клапан встановлюється на стандартному штативі і затискує дренажну трубку системи для скидання ЦСР, відкриваючись тільки при спрацьовуванні автоматики монітора комплаєнсу Шпігельберга.

Відомо, що при ВЧГ відбуваються не тільки зміни амплітуди і конфігурації хвиль ВЧТ, а й значні зрушення в спектрі їх базових і гармонійних частотних складових. У роботі Брея наведені результати клінічних випробувань комп'ютерної системи моніторингу ВЧТ із одночасним аналізом частотних характеристик коливань ВЧТ. Було встановлено, що існує домінуючий діапазон частот (у нормі 6,5–7 Гц) в спектрі частот ВЧТ (так званий високочастотний центроїд (high frequency centroid, HFC). При різкому підвищенні ВЧТ і відповідно рівня мозкового комплаєнсу HFC зміщувався в область вищих частот 9 Гц і більше.

Подібного роду хвилі високої амплітуди виникають при значному підвищенні рівня ВЧТ на тлі різкого зниження опору судин мозку і збільшення об'єму інтракраніальної крові. Як вже згадувалося, ВЧТ часто розглядається як якийсь рівномірно розподілений тиск у межах порожнини черепа. Природно, що це не зовсім відповідає істині. Внутрішньочерепний вміст неоднорідний і є комплексом іррегулярних порожнин, пов'язаних між собою. Більше того, через наявність об'ємних утворень створюється додатковий елемент асиметрії.

Намет мозочка поділяє супра- та інфратенторіальний простори. Останній є замкненою порожниною, що має обмежені зв'язки з супратенторіальним простором у районі тенторіальної вирізки зі спінальним субарахноїдальним простором через *foramen magnum*.

Супратенторіальний простір поділяється на дві симетричні частини щодо ригідного бар'єра – серпом мозку (*falx cerebri*).

На додаток до цього передні відділи скроневи часток також розміщені у власному просторі, створеному скроневи кістками, основною кісткою і наметом мозочка. У кожному з цих просторів містяться не тільки речовина мозку, але й кровоносні судини з елементами шлуночкової системи.

Крім того, на рівень комплаєнсу в різних відділах може впливати і варіабельність співвідношення між білою і сірою речовинами мозку. Все це призводить до того, що досить часто підвищення (або зниження) ВЧТ в одному з інтракраніальних просторів може не відображати загальний рівень ВЧТ.

Найчастіше це спостерігається при обструкції шляхів відтоку ліквору об'ємними утвореннями. При цьому формується градієнт тиску між ураженою ділянкою та іншими частинами інтракраніального простору. Після досягнення величини градієнта тиску, що перевищує опір мозкової тканини, відбувається

зрушення інтракраніальних структур і розвивається дислокаційний синдром. Зрушення триває аж до зникнення градієнта тиску або до того моменту, коли фізичні властивості вклиненої ділянки не почнуть обмежувати подальший зсув навіть при високому градієнті тиску.

Також можливі такі ситуації, за яких критичний стан хворого розвивається, незважаючи на нормальні показники ВЧТ за даними моніторингу, якщо шлуночковий катетер розміщується в передньому розі бічного шлуночка. Тому особливо важливо при установленні й аналізі результатів інвазивного моніторингу ВЧТ орієнтуватися на дані КТ і МРТ.

Доведено, що рівень рідини в судинному руслі залежить від різниці концентрацій білка в плазмі крові та в інтерстиціальному просторі, тобто від онкотичного тиску. Для підтримання позаклітинного об'єму рідини принциповою є різниця концентрацій електролітів і глюкози у внутрішньосудинному і інтерстиціальному просторах, з одного боку, і внутрішньоклітинному – з іншого.

Таким чином, розподіл води між поза- і внутрішньоклітинними секторами залежить від ефективного осмотичного тиску. Винятком із цієї системи є ГЕБ. Електроліти не дифундують через бар'єр, тому різниця між їх концентрацією в крові й інтерстиції визначає ступінь гідратації інтерстиціального простору мозку.

Наявність в ендотеліоцитах судин мозку безперервних щільних з'єднань, відсутність розривів між клітинами, наявність каналів і ланцюжків везикул, що утворюють трансендотеліальний шлях передавання (розмір щілин тут менше та становить лише  $7 \text{ \AA}$  (у судинах інших тканин –  $65 \text{ \AA}$ )), які робить ГЕБ непроникним не тільки для колоїдних молекул, але й для іонів натрію. Вивчення реакції різних тканин на зміну осмотичного і онкотичного тиску показало таке:

1. Зниження осмолярності призводить до утворення набряку в усіх тканинах, включаючи нормальний мозок.
2. Зниження онкотичного тиску супроводжується набряком тільки периферичних тканин, крім мозку.
3. При ураженні мозку зниження осмолярності викликає набряк у непошкодженій його частині.
4. Зниження онкотичного тиску не викликає посилення набряку в пошкодженій його частині.

Показано, що існує пряма кореляція між кількістю введеної вільної води і зростанням ВЧТ та зворотна кореляція між осмолярністю сироватки крові та ВЧТ. Отже, саме ці механізми можуть ставати нездійсненними як в окремих ділянках мозку, так і в усій мозковій тканині.

Подальші події відбуваються у рамках концепції Лунда, що ґрунтується на припущенні про те, що переміщення рідини через ГЕБ стає залежним не від осмотичних сил, а від градієнта гідростатичного тиску в капілярах мозку і мозковому інтерстиції. Таким чином, АТ<sub>СЕР</sub> повинно «виштовхувати» рідину в інтерстицій, посилюючи набряк мозку в тих випадках, коли авторегуляція кровотоку відсутня.

Якщо оцінювати ці дві концепції, то вони відповідають різним фазам патологічного процесу й адекватно визначають лікувальну тактику, не заходять у суперечність між собою. Важливо лише точно встановити, чи збережені авторегуляція та структура ГЕБ або ні.

Таким чином, від сьогодні очевидно, що тільки підтримання ефективного мозкового кровотоку і контроль за ВЧГ можуть обмежити масштаби неврологічного дефіциту і поліпшити результат лікування.

### **Синдром доброякісної ВЧГ**

Серед патологічних станів, що проявляються підвищенням ВЧГ, особливе місце займає синдром первинної доброякісної ВЧГ (синдром псевдопухлини головного мозку, *pseudotumor cerebri*). Він характеризується помірним гіпертензійним головним болем, підвищенням ВЧГ до 250–500 мм вод.ст., що виявляється при діагностичному поперековому проколі. При задовільному загальному стані розвиваються застійні диски зорових нервів. У 5 % хворих на цьому тлі з часом формуються ознаки вторинної атрофії дисків зорових нервів, що поєднується з незворотними розладами зору. При ангіографії зазвичай вдається виявити ознаки вираженого венозного застою в порожнині черепа. На КТ і ЯМРТ голови бачимо нормальні за розміром і формою або дещо розширені шлуночки мозку і субарахноїдальні простори, іноді – зони набряку у великих півкулях головного мозку.

Синдром доброякісної ВЧГ проявляється зазвичай у віці 20–45 років, частіше у жінок із надмірною масою тіла, при цьому збільшення маси тіла нерідко відбувається незадовго до розвитку застійних дисків зорових нервів. Це дозволяє пов'язувати появу ознак доброякісної ВЧГ із підвищенням синтезу естрогенів. Іноді простежується зв'язок розвитку синдрому доброякісної ВЧГ із порушенням менструального циклу, вагітністю, застосуванням оральних контрацептивів.

Певне значення в розвитку синдрому доброякісної ВЧГ, можливо, має і порушення відтоку з порожнини черепа венозної крові, зокрема у зв'язку з тромбоутворенням у венозних синусах, підвищенням тиску в грудній порожнині, яке може бути пов'язане з пухлиною середостіння або з хронічним захворюванням легень, що супроводжується вираженою емфіземою.

Можливими факторами, що провокують ВЧГ, є гіперпаратиреоз, гіпер- або гіповітаміноз А, різка відміна кортикостероїдів, деякі лікарські засоби (прогестерон, естрогени, кетамін, похідні фенотіазину, аміодарон, тироксин, препарати літію, деякі антибіотики, зокрема тетрациклін, пеніцилін). Є думка про можливу обумовленість доброякісної ВЧГ кортикостероїдною недостатністю, неспецифічними інфекціями, системними захворюваннями сполучної тканини, хронічним отруєнням чадним газом, свинцем, перегріванням, фізичним перенапруженням.

Хворі, як правило, скаржаться на головний біль, який може бути дифузним або переважно ретроорбітальним і варіює за ступенем вираженості. Біль посилюється при кашлі, чиханні, фізичному напруженні, іноді супроводжується шумом у голові. Можлива (частіше вранці) нудота, рідко – блювання, періодичні епізоди затуманення, нечіткості зображення предметів, болючість при рухах очних яблук, диплопія.

У неврологічному статусі вогнищевих симптомів зазвичай виявити не вдається, за винятком слабості прямих зовнішніх м'язів очей (виявляється іноді), свідомість та когнітивні функції не змінені.

При офтальмоскопії виявляються застійні диски зорових нервів, при кампометрії – збільшення сліпих плям, при периметрії можливе визначення концентричного звуження полів зору. КТ і ЯМРТ-дослідження дозволяють виключити наявність у порожнині черепа об'ємного патологічного вогнища. При поперековому проколі – тиск ЦСР вищий 200–250 мм вод. ст., склад її без особливостей. Інші лабораторні дослідження теж не виявляють будь-яких специфічних ознак.

Синдром доброякісної ВЧГ зазвичай проходить спонтанно впродовж року, але може зберігатися і довгочасно, іноді це приводить до трансформації застійних дисків зорових нервів у стан їх вторинної атрофії, стійкого, незворотного порушення гостроти зору аж до сліпоті. Тому повинно проводитися лікування, спрямоване на зниження ВЧГ з метою насамперед запобігання падінню гостроти зору.

## **ГІДРОЦЕФАЛІЯ**

Гідроцефалія, або водянка мозку, являє собою надлишкове скупчення рідини (ліквору) в порожнині черепа, в результаті якого збільшуються розміри ліквороносних шляхів – шлуночків мозку, базальних цистерн, субарахноїдальних просторів.

Залежно від причин виникнення гідроцефалію поділяють на природжену (наслідок вад розвитку або внутрішньоутробного ураження нервової системи) і набуту (в результаті ЧМТ, запальних процесів, пухлин, цереброваскулярної



патології тощо). Особливу увагу приділяють етіологічним факторам виникнення гідроцефалії у дітей, які відрізняються від таких у дорослих. До них відносять:

- 1) природжену патологію без менінгомієлоцеле;
- 2) природжену патологію у поєднанні з менінгомієлоцеле;
- 3) перинатальні внутрішньочерепні геморагії;
- 4) пухлини головного мозку;
- 5) запальні процеси;
- 6) ЧМТ;
- 7) цереброваскулярну патологію.

Природжена патологія, що приводить до гідроцефалії:

1. Мальформація Арнольда-Кіарі 1 внаслідок утруднення відтоку ліквору з IV шлуночка.
2. Мальформація Арнольда-Кіарі 2 у поєднанні з менінгомієлоцеле або без нього.
3. Первинний стеноз водопроводу мозку (виникає внутрішньоутробно, але клінічно реалізується частіше у дорослих).
4. Вторинний стеноз водопроводу мозку внаслідок гліозу як результат внутрішньоутробної інфекції або геморагії гермінального матриксу.
5. Мальформація Денді-Уокера (атрезія отворів Люшка або Мажанді).
6. Рідкісні генетичні спадкові аномалії, пов'язані з X-хромосомою.

Набута патологія, що викликає гідроцефалію:

1. Інфекційна (найбільш часто трапляється причина сполученої гідроцефалії).
2. Постгеморагічна (друга за частотою причина сполученої гідроцефалії):
  - а) після субарахноїдальної геморагії;
  - б) після внутрішньошлуночкової геморагії (у 20–50 % таких хворих розвивається прогресуюча гідроцефалія).
3. Вторинна при об'ємних внутрішньочерепних процесах:
  - а) непухлинна (артеріовенозні мальформації, кісти);
  - б) пухлинна (у результаті обструкції ліквороносних шляхів – пухлини мозочка, чотиригорбикової цистерни, III або бокового шлуночка).
4. У результаті гіперпродукції ліквору – плексус-папіломи, плексус-карциноми, менінгіоми плексуса.
5. У поєднанні з пухлинами спинного мозку.
6. Післяопераційна (близько 20 % дітей після видалення пухлин задньої черепної ямки потрібні шунтувальні операції).

Згідно з морфологічною класифікацією розрізняють гідроцефалію відкриту (сполучену), закриту (оклюзійну) і ех васо.

Відкрита гідроцефалія передбачає вільне сполучення ліквороносних просторів: її розвиток пов'язаний із порушенням співвідношення процесів продукції та резорбції ліквору. Виділяють гіперпродукційну, арезорбційну і змішану форми, при яких процеси продукції переважають над процесами резорбції.

Закрита гідроцефалія виникає в результаті роз'єднання ліквороносних шляхів на різних рівнях. При оклюзії на рівні міжшлуночкових отворів утворюється розширення одного бічного шлуночка мозку; на рівні III шлуночка – обох бічних шлуночків; на рівні водопроводу мозку і IV шлуночка – бічних і III шлуночка (тривентрикулярна форма); на рівні великої потиличної цистерни – розширення всієї шлуночкової системи мозку (рис. 41).

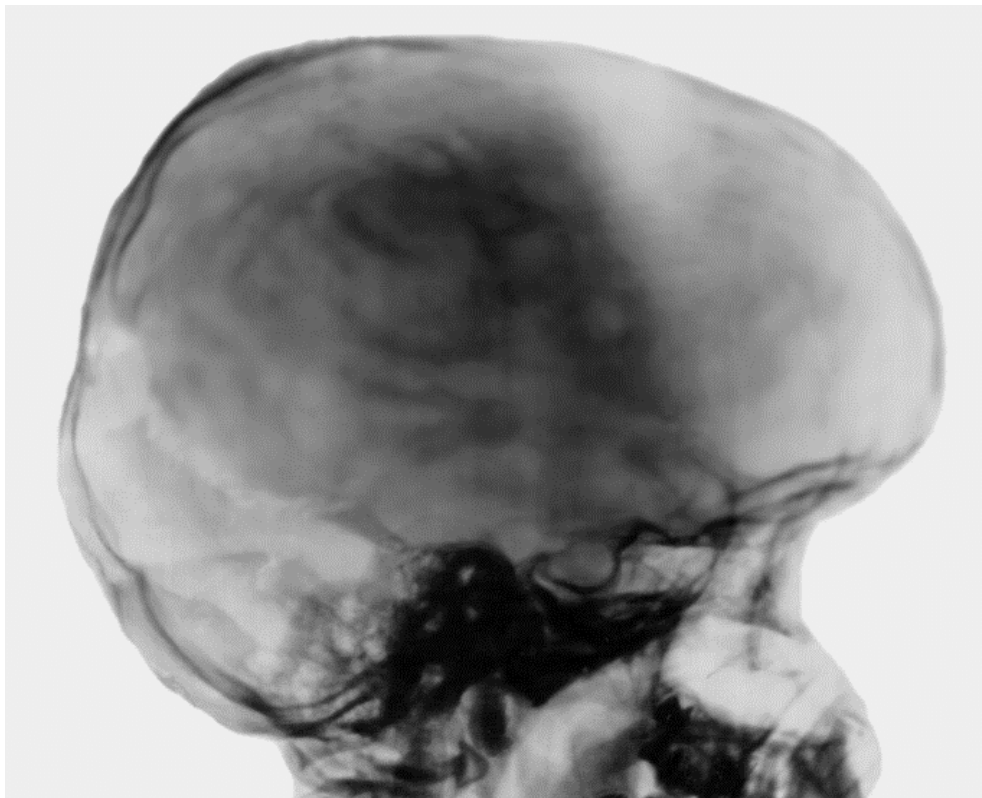


Рисунок 41 – Краніограма дитини 13 років із оклюзійним синдромом (оклюзія у ділянці водопроводу мозку): гідроцефальна форма черепа, збільшення його розмірів, витончення кісток, згладженість дуг склепіння, поглиблення черепних ямок, опущення центральної частини середньої черепної ямки разом із турецьким сідлом; різке розтягнення і зіяння швів, особливо коронарного; у правій половині лямбдоподібного шва – ділянка резорбції кістки; різке поглиблення й опущення борозни поперечного синуса; збільшення турецького сідла, розширення його входу і укорочення спинки ([www. nedug.ru](http://www.nedug.ru))

Гідроцефалія ex vasua – це наслідок зменшення об'єму мозкової паренхіми в результаті атрофії, при старінні організму (як фізіологічна норма) або при патологічних станах ЦНС, що супроводжуються атрофічними змінами (наприклад, хвороба Крейтцфельдта-Якоба, хвороба Альцгеймера). Гідроцефалія ex vasua є не істинною гідроцефалією, обумовленою порушенням ліквородинаміки, а наслідком заповнення ліквором «вільних» внутрішньочерепних просторів.

Морфологічно гідроцефалію поділяють також відповідно до розміщення розширених лікворних просторів щодо мозкової тканини на внутрішню (внутрішньошлуночкову), зовнішню (субарахноїдальну) і змішану.

Залежно від рівня лікворного тиску розрізняють гіпертензивну і нормотензивну гідроцефалію. У функціональному та клінічному аспектах виділяють гідроцефалію прогресуючу (наростаючу), стабілізуючу (не змінюється з плином часу) і регресивну (зменшувану).

Прогресуюча гідроцефалія у клінічному плані є декомпенсованою або субкомпенсованою. Саме вона є об'єктом консервативного або хірургічного лікування. Стабілізуюча і регресивна гідроцефалія завжди є компенсованими і зазвичай не потребують лікування.

Клінічні прояви прогресуючої гідроцефалії значно різняться залежно від віку пацієнта, хоча патофізіологічною основою залишається підвищення ВЧТ за рахунок лікворного компонента.

У дітей, особливо молодшого віку, спостерігаються «вибухаюче» тім'ячко, «розбіжність» кісткових швів, набухання шкірних вен голови, збільшення розмірів мозкового черепа, краніофациальні диспропорції, екзофтальм, зсув очних яблук донизу (симптом Грефе, або симптом сонця). Такі діти відстають у фізичному і психічному розвитку, неспокійні, часто лежать із закинутою головою, безпричинно плачуть.

Найбільш очевидна й об'єктивна ознака прогресуючої гідроцефалії у дітей – збільшення діаметра голови. При перевищенні вікової норми на 2 см потрібне детальне обстеження. Особливо важливий темп зростання окружності голови. Він свідчить про виражене підвищення ВЧТ і ступінь декомпенсації.

Для старшої вікової групи дітей (і для дорослих) характерні інші ознаки підвищення ВЧТ: головний біль, блювання, заглушення, порушення ходи, застійні явища на очному дні, зниження гостроти зору. Початкові стадії розширення шлуночків мозку можуть проходити без клінічних проявів.

**Діагностичні критерії гідроцефалії.** Гідростатичну характеристику гідроцефалії визначають такі ознаки:

1. Діагностоване на КТ збільшення розмірів нижніх рогів бічних шлуночків більше ніж на 2 см за відсутності візуалізації субарахноїдальних просторів конвексимальних ділянок, міжпівкульних і бічних щілин мозку.

2. Балоноподібне розширення передніх рогів бічних шлуночків (симптом Міккі Мауса) і III шлуночка.

3. Перивентрикулярне зниження щільності тканини, яке фіксується під час КТ, або підвищення сигналу в режимі T<sub>2</sub>, що визначається на ЯМРТ, в результаті трансепендимального просочування або міграції ліквору.

Характерними ознаками зовнішньої доброякісної гідроцефалії є:

1. Субарахноїдальні простори збільшені, особливо у ділянці полюсів лобових часток у дітей першого року життя.

2. Шлуночки мозку нормальних розмірів або дещо розширені.

3. На відміну від хронічних субдуральних гематом вміст субарахноїдальних просторів характеризується «щільністю» ліквору, що фіксується на КТ, ЯМРТ і нейросонографії (НСГ).

4. Зовнішня доброякісна гідроцефалія зазвичай спонтанно резорбується до 2 років життя.

Розширення субарахноїдальних просторів поєднуються зі збільшенням об'єму голови і «вибуханням» тім'ячка, збільшенням його розмірів і затримкою термінів закриття. Зазвичай бувають збільшені розміри базальних цистерн і міжпівкульної щілини за нормальних або злегка збільшених розмірів шлуночків мозку. Ніяких ознак затримки психомоторного розвитку у дітей не спостерігається.

Причини зовнішньої гідроцефалії до кінця не з'ясовані. Сприяючі фактори її розвитку також не встановлені, хоча відзначено часте поєднання з краніосиностозом (особливо плагіоцефалії), внутрішньошлуночковими геморагіями та оклюзією верхньої порожнистої вени.

При зовнішній доброякісній гідроцефалії зазвичай не потрібне хірургічне лікування, вона спонтанно компенсується до 12–18-го місяців життя. Рекомендується динамічний контроль за станом ліквороносних просторів із застосуванням НСГ, КТ, ЯМРТ.

Термін «стабілізувальна гідроцефалія» клініцисти вживають щодо гідроцефалії, що не прогресує. Для неї характерні такі ознаки: збільшені розміри шлуночків мозку, але вони не змінюються з часом; нормальні криві зростання об'єму голови; нормальний або дещо сповільнений психомоторний розвиток дитини.

## **ЛІКУВАННЯ ПРОГРЕСУЮЧОЇ ГІДРОЦЕФАЛІЇ**

**Історія лікування гідроцефалії.** Гідроцефалія була відома з часів Гіппократа, який визнав, що збільшення голови обумовлене скупченням води всередині неї. Гіппократ описав клінічну картину гідроцефалії як головний біль, нудоту і диплопію. Він намагався лікувати дану патологію дренажуванням рідини через трепанаційний отвір або пунктуванням великого тім'ячка. Він вірив, що гідроцефалія була результатом хронічної епілепсії.

Везалій розвинув та удосконалив розуміння людської анатомії та фізіології у своїй публікації «De Humani Corporis Fabrica» 1543 р., засвідчивши наявність сплетень і включивши детальний опис дітей, хворих на гідроцефалію. Вілліс (1625–1675) описав круговий артеріальний анастомоз на основі мозку. Він був першим, хто дізнався, що ліквор секретується судинними сплетеннями і дренажується у венозну систему.

У 1701 р. Паккіоні описав тіла, які сьогодні носять його ім'я. Він міг схематично ілюструвати ці грануляції, але не всі його дослідження й схеми були точними. Паккіоні вірив, що арахноїдальні грануляції були більше джерелом продукції ліквору, ніж місцем його абсорбції. Вітт у 1768 р. дав опис внутрішньої і зовнішньої гідроцефалії у серії пацієнтів, які перенесли туберкульозний менінгіт, але вважав, що дренажування шлуночків може тільки привести до смерті.

У 1875 р. Кей і Ретціус описали шляхи руху ліквору від продукції до реабсорбції у венозну систему. Від того часу багато дослідників робили спроби контролювати гідроцефалію. У 1891 р. Квінке описав ЛП як метод лікування гідроцефалії і рекомендував розширити дуральний отвір введенням голки. Цей рік необхідно вважати початком більш детального і плідного вивчення складу ліквору в нормальних і патологічних умовах та вирішення більш складних питань фізіології ЦСР.

Кін дренажував церебральні шлуночки, використовуючи задній темпоральний доступ, і застосував тривалий вентрикулярний дренаж. Але зовнішній вентрикулярний дренаж пов'язаний з високим ризиком інфікування, тому все зацікавлення було спрямоване на вивчення техніки внутрішнього вентрикулярного дренажу. Так, перші вентрикулоперитонеальні шунти були впроваджені Кауш у 1908 р., який з'єднав бічні шлуночки з перитонеальним простором.

Тоді ж Кушингом було запропоновано лікування гідроцефалії сполученням субарахноїдального простору на рівні тіла L<sub>4</sub>-хребця з перитонеальною порожниною. У 1910 р. Еспіназ і у 1918 р. Денді застосували коагуляцію судинного сплетення зі спірним успіхом. Цікаво, що Денді став піонером у нейроендоскопії у 1922 р., увівши термін вентрикулоскопії та виконавши вентрикулостомію III шлуночка відкритим доступом. Істинну

ендоскопічну вентрикулостомію вперше виконав у 1923 р. Мікстер, зробивши фенестрацію дна III шлуночка маленьким уретроскопом, а у 1939 р. Торкільдсен, використавши катетери, з'єднав бічні шлуночки з великою цистерною мозку.

Російські вчені також зробили вагомий внесок у вивчення анатомії лікворних просторів і ЦСР. Так, С. Пашкевич (1871) дав досить докладний опис твердої мозкової оболонки. К. Нагель (1889) вивчав кровообіг у мозку, пульсацію мозку і взаємозв'язок між коливанням крові в ньому і тиском ліквору. Значний внесок у вивчення та лікування гідроцефалії зробив нейрохірург Арендт А. А. (1948), монографія якого досі актуальна для вирішення питань з даної проблеми.

Для лікування дітей з прогресуючою гідроцефалією використовують як медикаментозні, так і хірургічні методи.

**Медикаментозна терапія.** У недоношених дітей із геморагіями у ЦСР, без явних ознак активної прогресуючої гідроцефалії, коли можливі санація ліквору і відновлення його нормального всмоктування, широко застосовують діуретики. Це дозволяє домогтися стабілізації ВЧТ і розмірів шлуночків мозку приблизно у 50 % дітей у віці до одного року. Застосування діуретиків виправдане при нормальній видільній функції нирок і за відсутності ознак підвищення ВЧТ (апное, сонливості, блювання).

Використовують також інгібітори карбоангідрази (ацетозоламід, діакарб), що сприяють виведенню з сечею натрію, що захоплює за собою воду і збільшує діурез, знижуючи продукцію ліквору. Одночасно призначають салуретики (фуросемід), які гальмують резорбцію іонів натрію і води в каналцях нирок, знижують продукцію ліквору і поліпшують венозний відтік. З метою попередження ацидозу і відновлення втраченого калію призначають (під контролем вмісту електролітів) препарати, що містять натрій (бікарбонат натрію), калій (оротат калію, аспарагінат калію).

При цьому здійснюють щотижневий контроль за допомогою НСГ за станом шлуночків мозку. Якщо протягом 6 місяців вони не збільшуються, дозу препаратів протягом 2–4 тижнів знижують до повного скасування. Якщо за 2–3 місяці стабілізувати процес не вдається і гідроцефалія зростає, ставлять питання про хірургічне втручання. При швидкому прогресуванні гідроцефалії на тлі медикаментозного лікування до хірургічних методів вдаються раніше.

**Хірургічне лікування.** Головною метою хірургічного лікування є оптимізація функціонування мозку і нормалізація ВЧТ.

Застосовуються такі методи хірургічного втручання:

1. Резекція судинного сплетення бічного шлуночка. Метод не дістав великого поширення, оскільки не усував усіх джерел продукції ліквору, досить

травматичний, супроводжується високою летальністю. Удосконалило цю технологію впровадження ендоскопічної коагуляції судинного сплетення.

2. Усунення перешкоди відтоку ліквору – наприклад, при стенозі водопроводу мозку. Метод травматичний і недостатньо ефективний, порівняно з лікворошунтувальними операціями. Застосовується головним чином при видаленні пухлин із відновленням лікворовідтоку.

3. Тривентрикулостомія (ендоскопічний метод).

4. Шунтувальні операції з імплантацією дренажних трубок або клапанних регульованих систем.

Цікавість до тривентрикулостомії з'явилася з розвитком сучасних технологій ендоскопічної хірургії. Метод застосовується тільки при оклюзійній гідроцефалії. Виконується перфорація дна III шлуночка із забезпеченням відтоку ліквору в базальні цистерни мозку.

Типи лікворошунтувальних операцій:

1. Вентрикулоперитонеальне шунтування (VP) – з'єднання бічного шлуночка мозку з черевною порожниною (найбільш поширений вид шунтувальних операцій).

2. Вентрикулоатріарне шунтування (VA) – з'єднання бічного шлуночка мозку з верхньою порожнистою веною і правим передсердям.

3. Вентрикулоцистерностомія (операція Торкільдсена) (рис. 42) – з'єднання заднього рогу бокового шлуночка з великою потиличною цистерною. Рідко використовується як самостійна операція.

4. Люмбоперитонеальне шунтування (LP) (рис. 43) – з'єднання люмбального сака з черевною порожниною.

5. Атипові шунтувальні операції – застосовуються у разі, коли неможливо виконати стандартні операції: вентрикулоплевральне, вентрикулобілярне, вентрикулоуретральне шунтування.

6. Кісто- або субдуроперитонеальне шунтування – використовується для дренажу арахноїдальних кіст і субдуральних гідром.

**Проблеми «шунтування» пацієнтів.** Після лікворошунтувальних операцій можуть виникати різні проблеми, пов'язані з порушеннями функції дренажних систем, із гіпердренуванням або запальними ускладненнями.

Серед безлічі причин дисфункції лікворошунтувальних систем (трапляється у дітей приблизно в 17 % випадків упродовж першого року після операції) необхідно виділити оклюзію (блокаду) шунтової системи судинним сплетенням, кров'ю, пухлинними клітинами, продуктами вторинної інфекції, а також у результаті зсідання білка у клапанній системі.

При порушенні функціонування шунтувальної системи мають місце всі ознаки прогресуючої гідроцефалії з підвищенням ВЧТ: головний біль, нудота,

блювання, диплопія, сонливість, сопор, атаксія, брадикардія, апное, підвищена збудливість (у немовлят), порушення поведінки. Нерідко ці явища мають підгострий характер і проявляються парезом погляду вгору (симптом Ларине), парезами відвідних нервів, випадінням полів зору, скороминущою сліпотою, застоєм на очному дні (рідко у дітей до 2 років), «вибуханням» тім'ячка і вен голови (у немовлят), припухлістю за ходом шунтувальної системи.

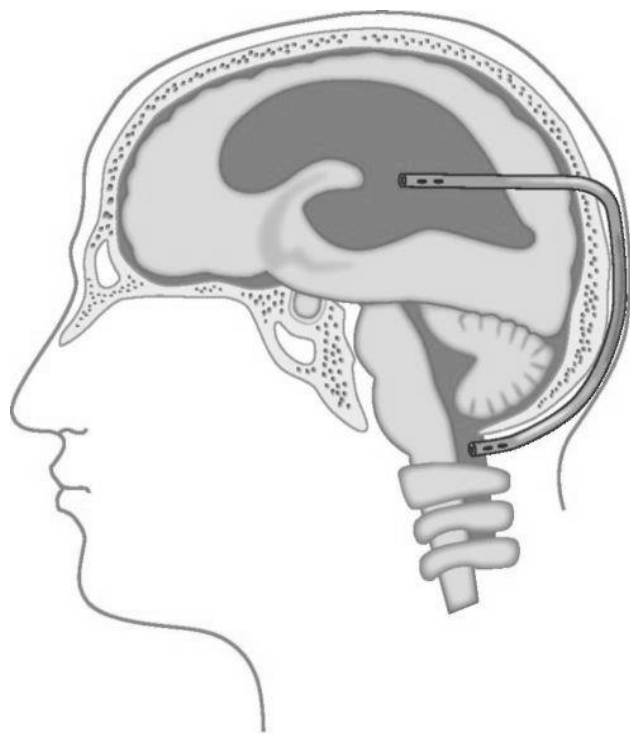


Рисунок 42 – Вентрикулоцистернальне шунтування за Торкільдсеном  
(<http://vmede.org>)



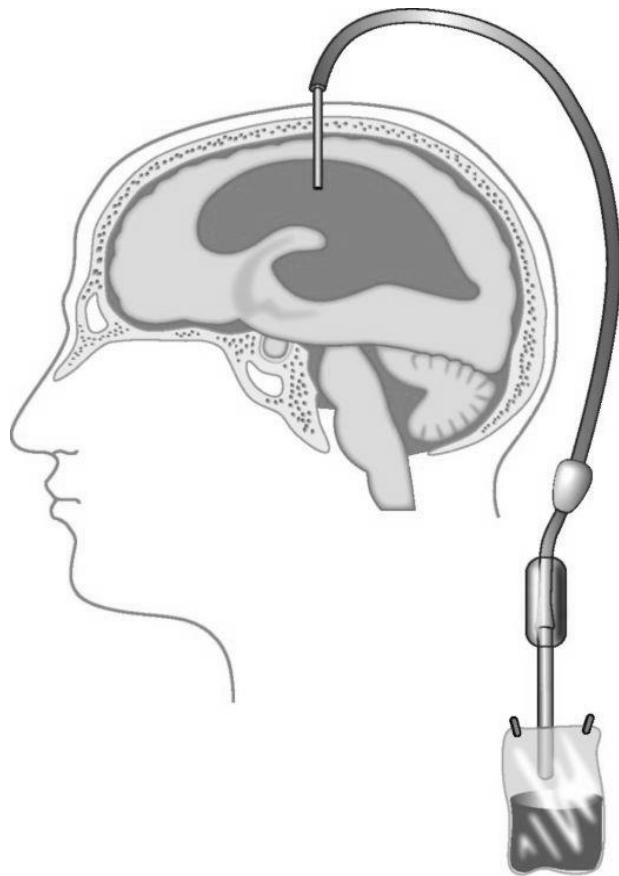


Рисунок 43 – Люмбоперитонеальне шунтування (<http://vmede.org>)

**Синдром гіпердренування шунтувальної системи** проявляється такими патологічними станами: ЛГ; «злипанням» шлуночків мозку (slit ventricles); субдуральними гематомами; краніостенозом і мікроцефалією; стенозом або оклюзією водопроводу мозку.

Вважається, що один із цих станів неминуче виникне у 10–12 % пацієнтів упродовж 6,5 року після встановлення лікворошунтувальної системи. Частіше це спостерігається при установленні систем на низький або середній тиск, і головним чином у дітей молодшого віку.

ЛГ досить часто трапляється після установлення лікворошунтувальних систем. У дітей молодшого віку вона проявляється «западанням» великого тім'ячка, блюванням, у більш старшій віковій групі – головним болем, блюванням, сонливістю, двоїнням. Усі ці явища зменшуються або зникають у положенні лежачи. При гострому розвитку синдрому ЛГ визначаються тахіпноє, втрата свідомості, ознаки порушення стовбурових функцій.

Здебільшого ці явища проходять, однак для переведення хворого з горизонтального у вертикальне положення потрібен більш тривалий час. Гарний результат дає гіпергідратація упродовж 2–3 діб. За недостатньої ефективності цих заходів удаються до тимчасової оклюзії дистального катетера, що здійснюється шляхом його черезшкірного підшивання і зав'язування лігатури на марлевій кульці.

Причиною розвитку синдрому ЛГ може бути таке: зайвий об'єм виведення ліквору при установленні шунтувальної системи; установлення системи на занадто низький для даного хворого тиск відкриття клапана; виражений сифонний ефект імплантованої системи («підтікання» ліквору) при вертикальному положенні пацієнта.

При виражених і тривалих явищах ЛГ, що не піддаються консервативній корекції, необхідна імплантація нової шунтувальної системи, встановленої на більш високий тиск.

Синдром «злипих» шлуночків – тотальний колапс бічних шлуночків мозку (за даними КТ) – трапляється приблизно у 12 % шунтованих хворих і нерідко проходить без усяких клінічних проявів. Виділяють такі його підтипи:

1. Минущий, або інтермітуючий, обумовлений колапсом шлуночків, при якому епендима закриває вхідні отвори вентрикулярного катетера, але у міру збільшення лікворного тиску шлуночки розширюються і знову відновлюється працездатність системи. Клінічно це проявляється періодичним головним болем, блюванням, сонливістю, зниженням працездатності, парезом VI пари черепних нервів. На КТ і ЯМРТ бачимо ознаки трансепендимального просочування ліквору.

2. «Злипання» шлуночків при не функціонуючій дренажній системі, обумовленій субепендимальним гліозом.

3. Венозна гіпертензія при нормально функціонуючій дренажній системі в результаті часткової оклюзії вен (оклюзія на рівні югулярного отвору при хворобі Крузона).

У разі безсимптомного перебігу синдрому «злипих» шлуночків лікування не потрібне. При клінічних проявах синдрому, обумовленого гіпердренуванням, ставлять питання про заміну системи іншою з більш високим тиском, установлення антисифонного пристрою або подовження дистального катетера, що підвищує опір на виході.

Субдуральні гематоми зазвичай утворюються у результаті колапсу мозку з відривом вен після шунтування. Ризик їх виникнення значно вищий на критичних стадіях гідроцефалії, малій товщині мозкового плаща, значній краніоцеребральній диспропорції.

Клінічні прояви гострих, підгострих і хронічних субдуральних гематом (епілептичні напади, вогнищеві неврологічні симптоми або ознаки дисфункції дренажної системи) нівелюються шунтувальною системою, що не дозволяє розвинути ВЧГ.

Невеликі гематоми товщиною 1–2 см зазвичай клінічно себе не виявляють і не потребують лікування. При «закритих» черепних швах навіть такі гематоми у 40 % випадків вимагають хірургічного втручання, мета якого –

евакуація вмісту гематом і відновлення градієнта між субдуральним і внутрішньошлуночковим тиском із деяким перевищенням його в останньому:

- 1) заміна імплантованої системи системою більш високого тиску;
- 2) установлення антисифонного пристрою;
- 3) установлення програмованих систем із поступовим підвищенням внутрішньошлуночкового тиску;
- 4) додаткове шунтування субдурального простору з установленням системи більш низького тиску порівняно з шлуночковим дренажем.

У дітей молодшого віку після лікворошунтувальних операцій нерідко визначаються зміни форми і розмірів кісток черепа. Найчастіше спостерігаються явища передчасного зарощення стрілоподібного шва (сагітальний краніостеноз) із формуванням доліхоцефалії. Мікроцефалія (мікрокранія) трапляється у 6 % усіх випадків кісткових деформацій, зазвичай у поєднанні з доліхоцефалією. Багато з цих деформацій зникають при нормалізації ВЧТ. Зрідка доводиться удаватися до кісткових косметичних операцій, як і при великих розмірах черепа з вираженою краніоцеребральною диспропорцією.

***Шунтозалежні і шунтонезалежні стани.*** Пацієнти з оклюзійною гідроцефалією через деякий час після імплантації лікворошунтувальних систем стають «шунтозалежними». Будь-яке порушення функціонування дренажної системи супроводжується у них різким погіршенням стану аж до коми, розладами дихання і навіть смерті. Причому погіршення стану може не супроводжуватися значним розширенням шлуночків мозку. Хворі потребують ургентного відновлення функціонування дренажної системи або інших маніпуляцій, спрямованих на зниження ВЧТ, як при оклюзійно-гідроцефальному кризі (активна дегідратаційна терапія, вентрикулопункція, зовнішній вентрикулярний дренаж).

***Видалення нефункціонуючої шунтувальної системи.*** Питання про видалення нефункціонуючої шунтувальної системи виникає досить часто, але не має однозначної відповіді. Необхідно пам'ятати, що навіть не функціонуюча за всіма критеріями система може частково зберігати свою дренажну функцію завдяки наявності підшкірного фіброзного каналу. Показаннями для видалення шунтуючої системи є її інфікування і розвиток менінгіту, менінгоенцефаліту, вентрикуліту, що не піддаються антибактеріальній терапії. В усіх інших випадках, якщо задовільний стан пацієнта зберігається упродовж декількох років, відсутні ознаки підвищення ВЧТ і розширення шлуночків мозку, не функціонуючу шунтувальну систему видаляти недоцільно – хворий повинен перебувати під наглядом лікаря. Досвід показує, що пацієнти тяжко переносять видалення нефункціонуючої системи, потребують після цього тривалого

ретельного спостереження, дегідратаційної терапії. Нерідко доводиться знову встановлювати лікворошунтувальну систему.

## ПРИРОДЖЕНА ГІДРОЦЕФАЛІЯ

**Етіологія і патологічна анатомія.** Гідроцефалію можуть викликати різні внутрішньоутробні ураження: інфекційні захворювання матері, які впливають на мозок плоду тільки токсично або обумовлюють інфекційні ураження оболонки мозку та його речовини; різні аномалії і вади розвитку, травми та ін. Важливе значення належить пошкодженням нервової системи у першій половині внутрішньоутробного розвитку та різним захворюванням матері в другій половині вагітності, що порушує розвиток мозку плода.

У минулі роки основне значення у походженні природженої гідроцефалії надавали сифілісу. Однак набагато важливіший токсоплазмоз, однією з кардинальних ознак якого є природжена гідроцефалія. Вірусні інфекції (грип, гострі респіраторні захворювання, кір тощо), що проходять у вагітної жінки навіть неважко і без наслідків, можуть викликати різні форми ураження нервової системи плода, зокрема внутрішню гідроцефалію.

Класифікація природженої гідроцефалії за В. Р. Пуриним і Т. П. Жуковою (1976):

А. Прості, не пов'язані зі *spina bifida* форми гідроцефалії:

1. Конституційна форма (сімейна транзиторна гідроцефалія).
2. Пухлини-папіломи судинних сплетень; пухлини, викликані порушенням прохідності лікворних комунікацій.
3. Гідроцефалії, зумовлені дією несприятливих факторів на плід у внутрішньоутробному періоді розвитку:
  - а) природженим сифілісом;
  - б) природженим токсоплазмозом;
  - в) генералізованою цитомегалією;
  - г) іншими впливами на плід у внутрішньоутробному періоді:
    - сполученою формою;
    - оклюзією водопроводу мозку;
    - оклюзією отворів IV шлуночка.
4. Гідроцефалія у дітей, які перенесли внутрішньочерепну травму при народженні:
  - а) сполучені форми;
  - б) оклюзія водопроводу мозку.

В. Гідроцефалія, пов'язана зі *spina bifida* або черепно-мозковими килами.

Патологоанатомічно визначається різного ступеня витончення мозкової речовини. Біла речовина півкуль страждає більше сірої. Найбільше уражаються

мозолисте тіло, пірамідні та інші провідні системи. У багатьох хворих зменшені в розмірах, стоншені й атрофовані підкіркові вузли.

У тяжких випадках півкулі мозку перетворюються на тонкостінні мішки, заповнені рідиною. У менш тяжких випадках мозкова речовина зберігається тією чи іншою мірою, збільшуються порожнини шлуночків, різко збільшується кількість рідини. Стоншення дна III шлуночка часто вибухає, має балоноподібну форму і може тиснути на хіазму та гіпофіз.

**Клінічна картина.** Для природженої гідроцефалії характерні збільшення розмірів черепа і зміна його форми. Збільшення голови є вже при народженні і часто служить причиною тяжких пологів, під час яких більшість таких дітей умирає. Об'єм голови новонародженого замість 34 см (у нормі) може досягати 50–70 і навіть 100 см. У разі, коли при природженій гідроцефалії розміри черепа при народженні відносно нормальні, вони швидко збільшуються у перші місяці життя, особливо сагітальний розмір, через що голова набуває доліхоцефалічної форми. Але голова може мати брахіцефалічну форму, стаючи все більш кулястою. Лобові і тім'яні горби при гідроцефалії різко видаються, лоб може значно виступати. Турецьке сідло деформоване, черепні кістки тоншають, іноді прозорі. Черепні шви розширені.

У разі різко вираженої природженої гідроцефалії, коли, по суті, мається гідроаненцефалія, прижиттєвий діагноз ставиться за допомогою методу трансліюмінації або діафаноскопії: у затемненому приміщенні у променях лампи потужністю 100 Вт розглядають голову дитини, яка просвічується. Дуже характерна зміна очниць: верхня їх стінка віддавлена донизу, очі широко розставлені й екзофтальмовані. Корінь носа широкий, утиснений, ніздрі спрямовані вперед і навіть догори. Погляд дитини через особливості в будові очниць спрямований вниз, верхня повіка не прикриває всю склеру, нижня повіка закриває частину райдужки. Черепні кістки тоншають, іноді різко, і при натисканні пальцем можуть продавлюватися. Стоншення кісток черепа призводить до того, що при аускультатії прослуховуються гучні судинні шуми.

Венозна сітка різко розширена, особливо у перенісся, на скронях і у ділянці чола, іноді на шиї та у верхній частині грудей. Коли дитина кричить або плаче, венозна сітка набухає. Збільшений у розмірах і деформований череп різко дисонує з маленьким, трикутної форми обличчям. Основа трикутника направлена вгору, вершина (підборіддя) – донизу. Виснажене обличчя вкрито блідою тонкою шкірою. Волосся на голові рідке. В окремих хворих гідроцефалія поєднується з мікроцефалією. У таких випадках голівка не збільшена, а зменшена у розмірах. Зуби прорізуються із запізненням, але загальний фізичний розвиток не зазнає страждань.

Крім гідроцефалії, нерідко є різноманітні аномалії та вади розвитку: *spina bifida* (незарощення дужок) різних хребців, гідромієлія, сирингомієлія, альбінізм, нанізм, передчасний статевий розвиток, адіпозогенітальна дистрофія та ін. Спинномозкові кили з наявністю *myelocoele* або *myeloschisis* здебільшого поєднуються з гідроцефалією. Стосовно чого цікаві дані Лебера (1964), який при вентрикулографії у перші місяці життя дітей із спинномозковою килою у поперековій ділянці виявив гідроцефалію у 80 %, а при іншій локалізації кили – у 63 %. Автор звертає увагу на те, що при нижній параплегії гідроцефалія спостерігалася майже постійно, при спінальній килі без параплегії – у 60 % хворих.

Пурин В. Р. (1968) визначає, що кили часто поєднуються з синдромом Арнольда-Кіарі, при цьому виникає і гідроцефалія. Питання про патогенез синдрому складний. Визначається дефект розвитку стовбура мозку. На рентгенограмах черепа виявляється зменшення розмірів задньої черепної ямки і розширення великого потиличного отвору. Змінені у розмірах і будові довгастий мозок і мозочок у ділянці великого потиличного отвору оточені кільцем щільної фіброзної тканини, зрощеної з м'якою і твердою мозковими оболонками, і блокують субарахноїдальний простір.

Неврологічні симптоми природженої гідроцефалії дуже поліморфні. На перший план виступають рухові розлади і порушення психіки: спастичні паралічі та парези, частіше нижні параплегії, рідше геміплегії з підвищеним тонусом м'язів, високими сухожильними рефlekсами, клонусами ступнів і колінних чашечок, рідше з клонусами кисті, патологічними рефlekсами розгинальної і згинальної груп. Майже постійно викликається симптом Бабінського, але необхідно враховувати, що у дітей першого року життя симптом Бабінського є не патологічним, а фізіологічним. Симптоми пірамідного ураження, як правило, поєднуються з мозочковою атаксією і тремтінням.

Ураження пірамідних систем або їх природжена недостатність лежить в основі пізнього неповноцінного розвитку рухових функцій. Хворі діти пізно починають держати голову, сидіти, стояти, ходити. Для найбільш тяжкохворих ці функції неможливі. У дітей, які з великим запізненням почали ходити, важка голова звисає, тулуб згорблений, руки мляво опущені, хода спастико-атактична. Частим симптомом при гідроцефалії є збіжна, рідше розбіжна косоокість, що виникає внаслідок ураження відвідного або окорухового нерва. У багатьох хворих виражені ністагми, зіничні розлади, застійні диски зорових нервів або їх атрофія (первинна чи вторинна).

ЦСР прозора, безбарвна, витікає під значно підвищеним тиском. У більшості хворих на гідроцефалію у лікворі зменшений вміст білка і клітин.

Реакція Вассермана часто негативна, навіть у хворих на водянку сифілітичної етіології. У деяких хворих спостерігається мимовільне витікання рідини через ніс, рідше через тім'ячка і черепні шви.

Неоднаковою мірою запізнюється розвиток мови, у деяких тяжких випадках діти так і не починають говорити. Ступінь порушень розумового розвитку різна – від незначної відсталості до глибокої дебільності та ідіотії. При відносно високому рівні психічного розвитку визначаються особливості, характерні для дітей, що страждають на гідроцефалію: балакучість, резонерство, схильність до поверхневого гумору, недотепних жартів, недоречного користування гучними, красивими фразами. За цим ховається порожнеча, механічне неосмислене повторення легко запам'ятовуваних фраз. Дії, як і мова позбавлені ініціативи, автоматизовані.

Механічна пам'ять дітей із гідроцефалією добре розвинена. Вони часто легко запам'ятовують і охоче повторюють важкі слова і складні фрази, абсолютно не розуміючи їхнього змісту. Афективна сфера у хворих на гідроцефалію притуплена, сугестивність підвищена. Настрій нестійкий, часто неадекватно піднесений, ейфоричний. На тлі сприятливого настрою без особливих приводів можуть розвинутиися напади гніву, агресії, загального психомоторного збудження. Немає паралелізму між збільшенням черепа і порушенням психічних функцій.

**Перебіг і прогноз.** У більшості дітей, що залишилися живими, перші симптоми гідроцефалії визначаються вже з народження. В інших випадках симптоми зростають поступово, але досить швидко у дитини, яка, як здавалося, народилася здоровою. У таких дітей різко знижена опірність. Природжена гідроцефалія може прогресувати або призупинитися на будь-якій стадії розвитку.

Пурин В. Р. (1975) вказує на неоднорідність прогнозу при різних формах гідроцефалії і підкреслює значення глибини й ваги первинних уражень мозку, що виникають внаслідок несприятливих впливів на плід внутрішньоутробно і при пологах. При сполученій природженій гідроцефалії нормалізація ліквородинаміки у більшості хворих відбувається упродовж перших 6 місяців життя. Пурин В. Р. (1968) повідомляє про те, що серед дітей із природженою сполученою гідроцефалією, у яких розміри черепа не перевищували норму більше ніж на 10 см, переважали хлопчики, і в їхніх батьків часто була «великоголовість». Визначено, що при збільшенні розмірів голови щодо норми до 10 см частота сприятливих результатів досягає 55 %. Цей відсоток різко знижується до дітей із збільшенням розмірів голови більше ніж на 10 см.

Під впливом різних несприятливих факторів (інфекції, інтоксикації, травми), а іноді і без видимих причин може порушитися компенсація процесу і

настати бурхливе загострення (сильний головний біль, блювання, застійні диски зорових нервів, запаморочення, підвищення температури). Є хворі, в яких гідроцефалія визначалася тільки в анамнезі і після багаторічного цілком задовільного стану раптово виявлялися, і при цьому неухильно зростали симптоми підвищення ВЧТ і різноманітні вогнищеві ознаки.

Диференціальний діагноз із пухлиною мозку у таких хворих являє труднощі: потрібні додаткові методи дослідження (ЕЕГ, вентрикулографія, ехоенцефалографія та ін.).

## **НОРМОТЕНЗИВНА ГІДРОЦЕФАЛІЯ**

Захворювання було вперше описане С. Хакімом і Р. Д. Адамсом у 1965 р. Нормотензивна гідроцефалія (НГ) характеризується повільним розширенням шлуночкової системи (при нормальному тиску ЦСР) і поступовим розвитком тріади симптомів (тріада Хакіма-Адамса): порушення ходи, деменція і нетримання сечі. Неврологічні розлади при НГ можуть повністю або значною мірою регресувати після своєчасної шунтувальної операції, проте накопичений досвід свідчить, що операції ефективні лише у 50–70 % випадків. НГ розвивається переважно в літньому віці і діагностується у 0,41 % популяції старше 65 років, у 0,4–6 % хворих на деменцію і у 15 % пацієнтів із порушенням ходьби.

*Етіологія і патогенез захворювання* багато в чому залишаються нез'ясованими. Розвиток гідроцефалії, що у даному випадку є сполученою, або необструктивною, пов'язують із дисбалансом продукції і резорбції ЦСР та зміною пружно-еластичних властивостей мозкової тканини. ВЧТ підвищується за рахунок порушення абсорбції ЦСР у грануляціях павутинної оболонки (пахінові грануляції), розміщеної на конвексимальній поверхні півкуль великого мозку.

У деяких хворих фіброз оболонок і облітерація підпаутинних шляхів, що перешкоджають циркуляції ЦСР, є ускладненням менінгіту (бактеріального, туберкульозного, грибкового, але не вірусного), травматичного або нетравматичного САК, рідше – хвороби Педжета з ураженням основи черепа, ахондроплазії, мукополісахаридозу, васкуліту або канцероматозу оболонок. Проте щонайменше у половини хворих не вдається виявити будь-яку причину. У таких хворих немає вираженого менінгеального фіброзу, а розвиток гідроцефалії, ймовірно, пов'язують із природженими аномаліями шлуночкової системи, що проявляються у літньому віці й артеріальною гіпертензією.

Тривало існуюча гідроцефалія здатна призводити до незворотних ішемічних і дегенеративних змін білої речовини і кори великого мозку. Лобовий характер неврологічних порушень при НГ пов'язаний із переважним



розширенням передніх рогів бічних шлуночків і зі стисканням глибинних відділів лобових часток, передніх відділів мозолистого тіла і рухових шляхів, що зв'язують кору великого мозку з нижніми кінцівками, розміщеними медіально близько стінок шлуночків. Порушення ходи за лобовим типом обумовлене також роз'єднанням базальних ядер із фронтальною корою, дисфункцією лобових часток і порушенням сенсомоторної інтеграції.

**Клініка.** Класична тріада НГ розвивається поступово упродовж декількох місяців або років. Після ЧМТ чи САК симптоми можуть з'явитися у перші дні або тижні захворювання. Найбільш раннім, домінуючим, а нерідко і єдиним проявом є порушення ходи. На ранніх етапах хода хворих стає сповільненою, нестійкою, можливі падіння. У міру прогресування захворювання виразними стають ознаки так званої апраксії ходи. Для неї характерні невпевненість при стоянні та ході, затруднений початок руху.

При цьому в положенні лежачи або сидячи хворий без зусиль може імітувати ходу, їзду на велосипеді, викреслювати фігури у повітрі і на підлозі, проте у вертикальному положенні ця здатність миттєво втрачається. Хворий ледве рушає з місця, він ніби «приклеєний до підлоги», а зрушившись, пересувається повільно, човгає по підлозі на широко розставлених ногах (так звана «магнітна хода» або «магнітна апраксія»). Іноді при русі хворий раптово зупиняється через неможливість зробити крок, тупцює на місці. Спільні рухи руками під час ходи, як правило, збережені. Іноді при НГ виявляються порушення рухового контролю в руках.

При огляді, як правило, визначається підвищення м'язового тону в ногах за пластичним типом, паратонічна ригідність. У більш тяжких випадках виникає пірамідна симптоматика у вигляді спастичності, гіперрефлексії, патологічних стопних знаків. Сила в ногах зазвичай достатня або знижена незначно.

Паралельно з порушеннями ходи прогресують і розлади рівноваги, що на початкових етапах проявляються нестійкістю при поворотах і ходьбі, затрудненнями при зміні положення тіла, наприклад при вставанні і присіданні, а на пізніх стадіях роблять неможливим самостійне стояння і навіть сидіння. Ці порушення можуть бути частково пов'язані з «тулубовою апраксією».

НГ характеризується досить яскравими психічними порушеннями. У хворих розвиваються аспонтанність, апатія, безтурботність, дезорієнтованість у місці й часі, емоційне притуплення, іноді – продуктивна симптоматика (манія, галюцинації, делірії), депресія, епілептичні напади.

Когнітивні порушення виникають у переважної більшості хворих на початку захворювання і мають лобно-підкірковий характер. Деменція при НГ

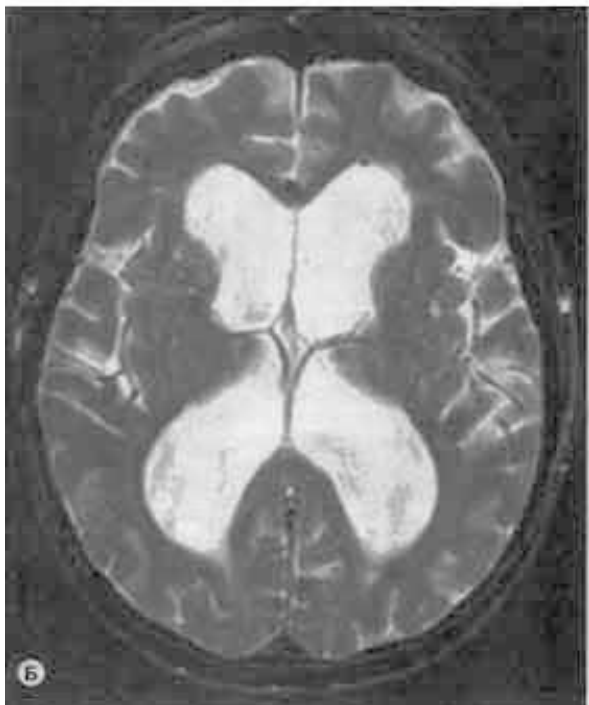
не є домінуючим симптомом, розвивається швидко упродовж 3–12 місяців, зазвичай на тлі вже існуючих розладів ходи.

Вже на ранніх стадіях НГ за активного цілеспрямованого розпитування вдається виявити скарги хворих на прискорене сечовипускання і ніктуру. Надалі приєднуються імперативні позиви і незабаром нетримання сечі. Хворі з вираженими когнітивними порушеннями перестають усвідомлювати позиви до сечовипускання та індиферентно ставляться до факту мимовільного сечовипускання, характерного для лобового типу тазових розладів.



Нетримання калу трапляється рідко, як правило, у пацієнтів на пізніх стадіях НГ. Наявність тазових розладів на ранніх стадіях захворювання відрізняє пацієнтів із НГ від хворих із іншими причинами деменції. Головний біль для пацієнтів із НГ є нехарактерним. Також не визначаються набряки дисків зорових нервів при нейроофтальмологічному дослідженні.

*Діагноз.* Можливий діагноз НГ встановлюють на підставі поєднання тріади Хакіма-Адамса з розширенням шлуночкової системи при нормальному ВЧТ. Програма обстеження хворих із підозрою на НГ передбачає інвазивні та неінвазивні методи і повинна бути спрямована на виявлення ліквородинамічних порушень як причини неврологічних розладів.



Найбільш важливе значення мають КТ і ЯМРТ (рис. 44), при яких спостерігається розширення всіх відділів шлуночкової системи: балоноподібне розширення передніх рогів бокових шлуночків до 30 % і більше від діаметра черепа; деформація (фестончастого) мозолистого тіла і перикальозних артерій; зміна щільності перивентрикулярної речовини мозку (підвищений сигнал у

T<sub>2</sub>-режимі і режимі протонної щільності – за даними ЯМРТ, гіподенсивні зони на КТ).

Рисунок 44 – ЯМРТ голови при НГ ([www.humbio.ru](http://www.humbio.ru)): а) на сагітальному зрізі (МРТ, T<sub>1</sub>-зважене зображення) бачимо розширення бічних шлуночків і розтягнення мозолистого тіла (довгі білі стрілки). Дно III шлуночка опущене (пунктирна біла стрілка), сільвіїв водопровід розширений (чорні стрілки). Таким чином, розширена вся шлуночкова система (бічні, III і IV шлуночки), а також сільвіїв водопровід, що характерне для сполученої гідроцефалії;

б) на горизонтальному зрізі (МРТ, T<sub>2</sub>-зважене зображення) бачимо розширення бічних шлуночків

У великій кількості пацієнтів виявляють множинні дрібні ішемічні осередки або лейкоареоз, що не суперечить діагнозу НГ тому, що можливе поєднання її з цереброваскулярною недостатністю.

Після ЛП із виведенням 30–50 мл ЦСР може спостерігатися тимчасове поліпшення, передусім ходи. Регрес симптомів після виведення ліквору пов'язують із тимчасовим поліпшенням кровопостачання ішемізованих ділянок півкуль великого мозку. Ступінь поліпшення при проведенні цього тесту корелює з ефектом шунтувальної операції. Навіть короткочасне, протягом декількох годин, зменшення вираженості одного з симптомів є сприятливою прогностичною ознакою.

Найбільш інформативним методом діагностики НГ на сьогоднішній день є багатогодинний моніторинг ВЧТ, що проводиться в спеціалізованих нейрохірургічних відділеннях за допомогою встановлення внутрішньошлуночкового датчика.

Диференціальний діагноз НГ необхідно проводити з хворобою Альцгеймера, деменцією з тільцями Леві, судинною деменцією, хворобою Бінсвангера, спіноцеребелярною дегенерацією, церебелярною дегенерацією при алкоголізмі, хоріонепітеліомі.

**Лікування.** Методом вибору є шунтувальні операції з накладанням вентрикулоперитонеального, вентрикулоатріального або люмбоперитонеального шунтів. При правильному підбиранні хворих позитивний ефект досягається у 66 % пацієнтів, у 20–30 % після операції визначається значне поліпшення. У міру прогресування захворювання прогноз оперативного лікування погіршується. Летальність при шунтувальних операціях становить близько 6–7 %.

Як консервативна терапія можуть бути ефективними діакарб (ацетазоламід) і дігосин, що зменшують продукцію ЦСР.

## ДИСЛОКАЦІЙНІ СИНДРОМИ

У медичній літературі описується 4 основних види дислокаційних синдромів, що мають найбільше значення у клінічній практиці тому, що можуть супроводжуватися значним погіршенням стану хворого. При цьому деякі автори виділяють 8 дислокаційних синдромів. В окремих джерелах також описують зовнішню дислокацію, яка являє собою вибухання відділів мозку через травматичний дефект черепа.

Причинами синдрому вклинення є:

I. Внутрішньочерепні об'ємні утворення:

1. Пухлини (первинні та метастатичні).
2. Гематоми (внутрішньомозкові, субдуральні, епідуральні).
3. Абсцеси.
4. Гранульоми.
5. Паразитарні захворювання нервової системи.

II. Гідроцефалія.

III. Інтракраніальні інфекції:

1. Менінгіти.
2. Енцефаліти.

IV. набряк мозку:

1. Ішемічний.
2. Токсичний.
3. Радіаційний.
4. При гідратації.

V. Черепно-мозкова травма.

VI. Судинні гострі порушення (ішемія, крововилив, гіпертонічний криз, судинний спазм).

VII. Аномалії розвитку головного і спинного мозку.

VIII. Венозна гіпертензія:

1. Оклюзія верхнього або латерального синуса.
2. Оклюзія внутрішньої яремної вени.
3. Ожиріння.
4. Обструкція верхньої порожнистої вени.
5. Обструктивне захворювання легень.
6. Артеріовенозний шунт.

IX. Параінфекційні та автоімунні розлади:

1. Гійєна-Барє синдром.
2. Інфекції (поліомієліт, гострий лімфоцитарний хориоменінгіт, мононуклеоз, ВІЛ-інфекція, хвороба Лайма).

3. Хорея Сиденгама.
4. Системний червоний вівчак.
5. Алергія і поствакцинальні реакції.

X. Метаболічні розлади:

1. Уремія.
2. Діабет.
3. Анемія.
4. Гіперкапнія.

XI. Ендокринопатії:

1. Гіпопаратиреоз.
2. Аддісонова хвороба.
3. Кушинга хвороба.
4. Тиреотоксикоз.
5. Менархе, вагітність.

XII. Нутритивні розлади (гіпервітаміноз А, гіповітаміноз А).

XIII. Ідіопатична інтракраніальна гіпертензія.

XIV. Інтоксикації (зокрема лікарські) (фенотіазини, літій, дифенін, індометацин, тетрациклін, синемет, кортикостероїди та ін.).

Основні можливі види дислокації:

1. Зміщення півкуль мозку під серпоподібний відросток.
2. Скронево-тенторіальне зміщення.
3. Мозочково-тенторіальне зміщення.
4. Зміщення мигдаликів мозочка у *foramen magnum* потиличної кістки.
5. Зміщення моста мозку через отвір намету мозочка.
6. Заповнення середніх і бічних цистерн мосту.
7. Зміщення заднього відділу мозолистого тіла в дорсальному напрямку

в однойменну цистерну.

8. Зміщення звивин лобової частки в цистерну перехресту.
9. Зовнішня дислокація мозку.
10. Синдром вклинення спинного мозку.

**Зміщення півкуль мозку під серпоподібний відросток.** При стисканні мозку з одного боку гострим об'ємним процесом, при підвищенні лікворного тиску в одному бічному шлуночку внаслідок гострої оклюзивної гідроцефалії розвивається різниця тиску ліквору між правим і лівим бічними шлуночками. При цьому створюються умови для дислокації півкулі великого мозку в поперечному напрямку в щілину між серпом великого мозку і мозолистим тілом. Вклинена ділянка – в основному це поясна звивина і прилеглі до неї.

Таким чином, поясна звивина заповнює цистерну мозолистого тіла. Вибухаюча в протилежний бік поясна звивина зміщує передні мозкові артерії,

притискуючи їх до серпоподібного відростка. Боковий і третій шлуночок деформуються. Перифокальний набряк може генералізуватися внаслідок уповільнення кровообігу через стискання артерій і вен. Все це призводить до недостатнього надходження в мозкову тканину поживних речовин і кисню, а це – до розвитку ще більшого набряку-набухання мозку і до ще більшої дислокації.

Ці процеси можуть призвести до блокування лікворовідтоку. Ліквор, утворений у бічних шлуночках, не маючи шляхів відтоку, створює ділянку дистензії в супратенторіальному просторі з розвитком скронево-тенторіального вклинення, що приводить до стискання середнього мозку з усіма наслідками, що з цього випливають.

**Скронево-тенторіальне і мозочково-тенторіальне вклинення.** Ці два види дислокаційних синдромів можна об'єднати через спільність структур, що задіяні і відповідно до клініки, яка розвивається. Вони розрізняються за місцем розміщення (суб- або супратенторіальні) ділянки дистензії.

Скронево-тенторіальне вклинення являє собою випинання в тенторіальний отвір (щілину Біша) ділянки скроневої частки мозку і перш за все медіальних ділянок гіпокампової звивини, зокрема переднього відділу язикової звивини і перешийка склепистої звивини. Вклинюючись між вільним краєм мозочкового намету й оральними відділами стовбура мозку, ділянка скроневої частки може займати щодо стовбура різні положення: переднє – при розміщенні спереду стовбура; передньобічні – при розміщенні спереду від стовбура і вздовж його переднього квадранта; задньобокові; задні.

Вклинення ділянок мозку в тенторіальний отвір може виникнути не тільки з боку великих півкуль мозку, а й у зворотному напрямку, тобто з боку задньої черепної ямки. У таких випадках ділянка мозочка випинається між вільним краєм мозочкового намету і чотиригорбиковим тілом. Це вклинення називається мозочково-тенторіальним. Воно виникає при патологічних процесах у задній черепній ямці. Виникнення скронево-тенторіальних і мозочково-тенторіальних вклинень неминуче пов'язане зі зміщенням стовбура у протилежний бік, що залежить від розмірів та особливостей вклинення.

Латеральне зміщення гомолатеральної парагіпокампової звивини змушує середній мозок зміщуватися через середню лінію у напрямку до протилежного краю мозочкового намету. Це невелика зміна конфігурації середнього мозку може знизити рівень свідомості хворого і викликати збудження.

Зрештою блідий шар, внутрішня капсула і зоровий бугор на гомолатеральному боці переміщуються в каудальному напрямку, і парагіпокампова звивина випинається за край мозочкового намету в субтенторіальний простір. Соскоподібні тіла вклинюються в звужену

міжніжкову яму. У цих умовах середній мозок відчуває інтенсивний тиск, що викликає розвиток коми. Середній мозок може виявитися притисненим до протилежного краю намету мозочка так сильно, що пошкоджуються низхідні рухові волокна у стисненій ніжці мозку.

Обумовлена даним видом вклинення геміплегія не контрлатеральна, а гомолатеральна щодо об'ємного процесу – **синдром ніжки мозку Керногана**. За рахунок стиснення виникають геморагії у нижньоскроневій і потиличних ділянках головного мозку, середньому мозку, що часто може приводити до незворотних наслідків і смерті хворого.

**Вклинення мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір.** Мигдалики мозочка, зміщуючись у великий потиличний отвір, часом досягають рівня другого шийного хребця. Вклинюючись між каудальною частиною довгастого мозку, частиною спинного мозку і потилично-шийним кільцем, вони щільно охоплюють і стискають з дорсальної поверхні дану частину стовбура.

При цьому виникають розлади мозкового кровообігу, що неминуче призводить до гіпоксії і до ще більшого посилення набряку-набухання головного мозку. Таким чином, замикається порочне коло, яке призводить до прогресування стискання стовбура мозку, що провокує порушення функцій закладених у них вітальних центрів кровообігу та дихання і, як наслідок, до смерті хворого.

**Зміщення мосту мозку через отвір намету мозочка.** Вароліїв міст зміщується в оральному напрямку в міжніжкову цистерну.

**Заповнення середніх і бічних цистерн мосту** виникає в результаті притиснення мосту мозку до схилу основи черепа.

**Зміщення заднього відділу мозолистого тіла в дорсальному напрямку** в однойменну цистерну. Виникає при закритій гідроцефалії мозку, яка може виникати і при перелічених вище дислокаційних синдромах. За рахунок підвищеного тиску в шлуночках відбувається зміщення мозолистого тіла в однойменну цистерну. Вільний край серпа утворює зарубку на мозолистому тілі. Оскільки цей дислокаційний синдром виникає вже на тлі глибоких порушень життєдіяльності організму, його рідко описують в літературі, присвяченій цій проблемі.

**Синдром вклинення спинного мозку (синдром Роздольського).** При поперековому проколі та вилученні при цьому певної кількості ліквору у зв'язку з виникаючим перепадом лікворного тиску може статися зсув внутрішньохребетної пухлини екстремедулярної локалізації вниз і стискання нею спинного мозку. У результаті гостро зростають спінальні провідникові розлади, виникає або посилюється корінцевий біль. Спровокувати виникнення синдрому можуть проби Пуссепа і Квекенштедта. Синдром зазвичай

спостерігається при екстрамедулярних і субдуральних пухлинах. Описав даний синдром російський невропатолог І. Я. Роздольський.

## Розділ 8

### БІОХІМІЯ ЛІКВОРУ

#### МАКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦСР

**Відносна щільність (ВЩЛ)** вимірюється піктометром або ареометром. Найбільш простим і доступним способом є використання діагностичних смужок, що містять тестову зону для визначення відносної щільності. Підвищення її спостерігається при травмах головного мозку, менінгітах (до 1,012–1,015), уремії, цукровому діабеті. Зменшується ВЩЛ при гідроцефалії, зумовленій гіперпродукцією ЦСР. Значення ВЩЛ наведені у таблиці 6.

**Таблиця 6 – Відносна щільність ліквору**

Ліквор	ВЩЛ (г/мл)
Люмбальний	1,005–1,009
Субокципітальний	1,003–1,007
Вентрикулярний	1,002–1,004

**Температура** ЦСР вище температури у прямій кишці та пахвовій ямці. Її вимірюють при люмбальній пункції за допомогою електротермометрів із точністю до 0,01°C. Нормальна температура становить 37–37,5°C. При патологічних станах вона коливається між 33,8 і 38,8°C. Температура підвищується при нейроінфекціях, травматичних крововиливах, епілепсії та інших захворюваннях.

**В'язкість ліквору** визначається віскозиметром. Вона становить 1,01–1,06. Нормальна ЦСР може стати в'язкою та утворювати тонкі плівки різних розмірів при кімнатній температурі або при зберіганні її в холодильнику. В'язкість збільшується при високому вмісті муцину, що продукується клітинами метастатичного муцинозенату товстої кишки, яєчників і при аденокарциномі. Ці пухлини дають дифузні інфільтрати в оболонках мозку. В окремих випадках в'язкість збільшується при розривах пульпозного ядра. При стрептококовому менінгіті в'язкість підвищується внаслідок полісахаридних капсул стрептококів.

**Рефрактометричний індекс** вимірюється рефрактометром. У нормі він становить 1,33510. Рефрактометричний індекс збільшується при менінгітах,



уремії, діабеті, пухлинах та інших захворюваннях, зменшується при енцефалітах і поліомієліті.

**Осмотичний тиск** визначається кріоскопічно. Він виражається в  $\text{mosm/l}$  (осмоларитетах) або в  $\text{mosm/kg}$  (осмолалітетах). Нормальний осмотичний тиск ліквору, мозку і сироватки крові становить 295–300  $\text{mosm/l}$  або 300–320  $\text{mosm/kg}$ . Осмотичний тиск ЦСР змінюється частіше при ураженнях ЦНС (менінгоенцефаліти, пухлини, травми, ГПМК, як результат гіпер- і гіпоосмотичних змін плазми та мозку).

**Сухий залишок** становить 1,0–1,1 %, решта 98,9–99,0 % – це вода.

**Кристали** в лікворі виявляються рідко. На 4–5-ту добу після субарахноїдального крововиливу, черепно-мозкової травми виявляються кристали гемосидерину, у разі розпаду пухлини у вмісті кісти можна виявити кристали гематоїдину, холестерину, білірубін. Так само кристали холестерину утворюються у вогнищах жирової дистрофії, некрозу тканини мозку і в кістах черепа.

**Колір.** Нормальний ліквор – безбарвна прозора рідина, макроскопічно важко відрізняється від дистильованої води. Коли ліквор забарвлений в кавово-жовтий колір, він називається ксантохромним. Такий колір дають оксигемоглобін, метгемоглобін і білірубін. Ці три пігменти походять з гемоглобіну еритроцитів. Гемоглобін – червоний, а після розкладання стає помаранчевим. Звільняється з еритроцитів, що лізуються.

**Білірубін** – жовтий пігмент, що потрапляє в ліквор з еритроцитів і плазми крові. Поява білірубін у лікворі залежить від здатності макрофагів та інших клітин лептоменінгса перетворювати гемоглобін у білірубін. Відповідальним за це перетворення є фермент гемоксидаза, що міститься в судинних сплетеннях, павутинній оболонці і корі великого мозку. Спочатку глобін відділяється від гему, і останній за участю гемоксидази перетворюється на білірубін. Активність цього ферменту за патологічних умов збільшується у 4 рази порівняно з первинною і триває близько 12 годин. Це є причиною появи білірубін після оксигемоглобіну. Метгемоглобін і метальбумін при розведенні змінюють колір з кавового на темно-жовтий. Вони з'являються в лікворі за наявності інкапсульованих геморагій і гематом.

**Ксантохромія** (табл. 7) визначається за допомогою: а) хімічних реакцій (гемоглобін бензидиновою пробою, білірубін у реакції Ван ден Берга і метгемоглобін з ціанідом калію); б) візуально (визначаються три ступеня ксантохромії (слабкий, середній і сильний)); в) прямої спектрофотометрії.

Залежно від механізму виникнення ксантохромії розрізняють:

а) застійну – виникає внаслідок застою крові у мозкових судинах при зміні їх проникності. За цих умов білірубін і оксигемоглобін потрапляють в

ЦСР. Ця ксантохромія супроводжується значним збільшенням вмісту білків у лікворі;

б) геморагічну – розвивається при потраплянні крові в лікворний простір. У таких випадках необхідно, щоб пройшов певний час до появи ксантохромії.

Помаранчева ксантохромія обумовлена гемоглобіном і проявляється через 2 години у 70 % випадків, через 6 – у 90 % і через 12 – у 100 % випадків. Повністю вона зникає через 4–8 діб.

**Таблиця 7 – Ксантохромія ліквору при різних захворюваннях (за Є. М. Цветановою, 1986)**

Захворювання	Візуально, %	Фотометрично, %
Крововилив у мозок із проривом у лікворний простір	91,0	100,0
Субарахноїдальний крововилив	77,0	91,0
Інтрацеребральна гематома	29,0	75,0
Червоний інфаркт мозку	25,0	93,0
Білий інфаркт мозку	5,1	54,5
Мозкові пухлини	4,6	20,4
Арахноїдити	1,3	8,2

Жовта ксантохромія з'являється через 2–4 доби, а зникає через 12–40, у середньому триває близько 22 діб (табл. 8).

**Таблиця 8 – Тривалість ксантохромного забарвлення і реакція на білірубін (за С. Г. Марданлі, 2011)**

Забарвлення	Поява ксантохромії	Зникнення ксантохромії	Реакція на білірубін
Рожеве	через 2–12 годин після крововиливу	змінюється на помаранчеву або жовту	Негативна перші 2 години
Помаранчеве	1-ша доба	через 4–8 діб	Позитивна
Жовте	2–4-та доба	12–40 діб	Позитивна

Зазвичай ксантохромія розвивається у частини новонароджених через неповноцінність гематолікворного бар'єра. Здебільшого починається наприкінці 1-го тижня життя. Вона викликана проникненням білірубину в ліквор. У недоношених дітей ксантохромія більш різко виражена і зникає тільки наприкінці 1-го місяця.

Для деяких захворювань ксантохромія не є патогномонічною. Вона трапляється при пухлинах ЦНС і найчастіше є застійного типу.

За даними більшості авторів, вона виникає у 1,5–5,2 % випадка, залежно від локалізації та гістологічної будови пухлини. Ксантохромія застійного типу трапляється при блокуванні субарахноїдального простору, менінгітах (головним чином туберкульозних), арахноїдитах та ін.

Геморагічна ксантохромія є ознакою мозкових крововиливів і травм. При інфарктах головного мозку з геморагічною трансформацією вона виявляється у 25 % випадків, інтрацеребральних гематомах – у 29 %, субарахноїдальних крововиливах – у 77 % і при мозкових крововиливах із проривами у лікворний простір – у 91 % випадків. Ознаки ксантохромії зазвичай зникають через 10–12 діб, якщо крововилив не повторюється.

Важливо пам'ятати, що наявність ксантохромії при вмісті білків у ЦСР нижче 1,5 г/л і за відсутності гіперкаротинемії, або жовтяниці, є показником попереднього крововиливу в головний або спинний мозок.

Еритроцитрагія (кров'янистий ліквор) виявляється як макро-, так і мікроскопічно (табл. 9). Розрізняють: а) артефактну еритроцитрагію, обумовлену потрапленням крові в ліквор внаслідок пошкодження кровоносної судини під час пункції; б) справжню еритроцитрагію, обумовлену крововиливом у лікворну систему внаслідок розриву кровоносної судини при крововиливах, пухлинах, травмах та інших патологічних процесах.

Кількість крові, що потрапила у лікворний простір, варіює від 0,01 до 90 мл. При кількості еритроцитів менше  $0,100\text{--}0,150 \times 10^9/\text{л}$  ЦСР безбарвна. При більшій кількості їх, ліквор набуває відповідного забарвлення. Ледве кров'янистий – при  $0,6\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$  еритроцитів, рожево-червоний – при  $2,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ , кров'янистий або кольору свіжого м'яса – при  $51,0\text{--}150,0 \times 10^9/\text{л}$ , кривавий – при  $0,151\text{--}1,0 \times 10^{12}/\text{л}$ .

Реєструють інтенсивність ксантохромії, користуючись системою 4 плюсів:

- різко виражена 4 (+ + + +);
- виражена 3 (+ + +);
- помірно виражена 2 (+ +);
- слабо виражена 1 (+).

Справжня еритроцитрахія, що виявляється макро- або мікроскопічно, часто трапляється у хворих із ГПМК та тяжкими ЧМТ. При інфарктах із геморагічною трансформацією, крововиливах у мозок із проривом у лікворний простір і субарахноїдальних крововиливах майже завжди мікроскопічно виявляються еритроцити, а кров'янистий ліквор спостерігається відповідно у 25, 75 і 90 % верифікованих випадків.

**Таблиця 9 – Критерії відмінності істинної еритроцитархії від «шляховий» (за С. Г. Марданлі, 2011)**

Справжня еритроцитрахія	«Шляхова» кров
Субдуральний крововилив, розрив кровоносних судин при геморагічному інсульті, пухлини мозку, черепно-мозкові травми	Потрапляння крові у ЦСР під час пункції
Усі порції ЦСР забарвлені кров'ю	Забарвлена, частіше, тільки перша порція ЦСР
Кількість еритроцитів приблизно рівна в усіх порціях ЦСР	Різна кількість еритроцитів
Еритроцити осідають понад 2 години	Еритроцити осідають упродовж 15 – 20 хвилин
Не утворюється кров'янистий згусток	При потраплянні у ліквор понад 1 мл крові вона згортається упродовж 30 – 40 хвилин
Після центрифугування ЦСР ксантохромна	Після центрифугування ЦСР безбарвна
Лікворограма відповідає патологічному процесу	Лейкоцитарна формула відповідає лейкоформулі периферичної крові
У забарвлених препаратах еритроцити змінені (компактна маса з розмитими контурами)	У забарвлених препаратах еритроцити не змінені

Кількість еритроцитів значно змінюється залежно від виду інсульту (при інфарктах мозку з геморагічною трансформацією в середньому –  $0,792 \pm 2,08 \times 10^9/\text{л}$ , інтрацеребральних гематомах –  $1,79 \pm 0,48 \times 10^9/\text{л}$ , субарахноїдальних крововиливах –  $69,4 \pm 99,5 \times 10^9/\text{л}$ , крововиливах у мозок із прориванням у лікворний простір –  $84,1 \pm 114,9 \times 10^9/\text{л}$ ).

Критеріями диференціювання справжньої та артефактної еритроцитархії є:

1) при істинній еритроцитрахії всі відібрані порції ліквору однаково забарвлені, тоді як при артефактній – перша порція буває дуже кров'янистою, а наступні поступово втрачають забарвлення у пробі з трьома пробірками;

2) лікворний тиск підвищений або нормальний при істинній еритроцитрахії та нормальний – при травматичній пункції;

3) кількість еритроцитів і гематокрит у третій пробі однакові при істинній і варіабельні – при артефактній еритроцитрахії;

4) повторна пункція на вищому або нижчому рівні виявляє при справжній еритроцитрахії кров'янистий ліквор і безбарвний – при артефактній;

5) при артефактній еритроцитрахії еритроцити осідають дуже швидко (за 15–20 хвилин), тоді як при справжній це осідання відбувається значно повільніше (близько 2 годин);

6) при істинній еритроцитрахії в ЦСР виявляють продукти розпаду фібриногену і фібрину, що відсутні при артефактній;

7) якщо кількість артефактної крові в лікворі більше 1 мл, то вона згортається протягом наступних 30–40 хвилин (при справжній еритроцитрахії це явище не спостерігається);

8) геморагічна ксантохромія є важливою ознакою проникнення крові в субарахноїдальний простір, а її відсутність не виключає наявності крововиливу (при помилковій еритроцитрахії після центрифугування ЦСР залишається безбарвною);

9) пряма спектрофотометрія ліквору значною мірою сприяє розмежуванню двох форм еритроцитрахії (наявність метгемоглобіну й оксигемоглобіну свідчить про справжню еритроцитрахію);

10) при підрахунку клітин у ЦСР співвідношення лейкоцити / еритроцити при артефактній еритроцитрахії становить 1–2 / 1000, а при істинній – 5–100 / 1000 (плеоцитоз при цій формі захворювання пояснюється подразненням оболонок);

11) для розмежування двох форм еритроцитрахії важливим показником є диференційована клітинна картина ліквору. При артефактній еритроцитрахії розподіл клітин майже такий самий, як і в периферичній крові. При справжній – виявляються якісні та кількісні зміни. Крововилив у субарахноїдальний простір викликає асептичний менінгіт із нейтрофілією й активацією клітин моноклеарної фагоцитарної системи. Спостерігаються промоноцити, моноцити, еритрофаги та гемосидерофаги;

12) при артефактній еритроцитрахії еритроцити відокремлені один від одного, з добре вираженими просвітленнями, тоді як при справжній – спостерігається тільки загальна компактна маса з розмитими межами;

13) у перші години (4–6) після крововиливу в субарахноїдальний простір вміст лактату підвищений, співвідношення лактат / піруват змінене, тоді як при артефактній формі ці порушення відсутні.

Важливо оцінити, наскільки артефактні домішки крові впливають на окремі показники ЦСР. Поодинокі сегментоядерні гранулоцити можуть траплятися і при дуже слабкій артефактній еритроцитрахії. Це ще більше підкреслює необхідність нативного підрахунку клітин (лейкоцитів і еритроцитів) в лікворі. Концентрація загального білка не змінюється при кількості еритроцитів до  $4 - 16,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Концентрація електролітів змінюється при еритроцитрахії, що виявляється макроскопічно. Крива спектрофотометрії залишається нормальною при слабкій і помірній артефактній еритроцитрахії, крім випадків, коли ЦСР досліджують через кілька годин. У таких випадках частина еритроцитів піддається гемолізу і в спектрофотометричній кривій з'являється оксигемоглобін.

**Прозорість.** У нормі ліквор прозорий. Помутніння відбувається при різкому підвищенні кількості клітин (еритроцити, лейкоцити, мікроорганізми, бактерії, гриби) і підвищенні вмісту загального білка (рис. 45). Якщо помутніння викликане збільшенням кількості клітин, то після центрифугування воно зменшується або зовсім зникає. Зазвичай при кількості еритроцитів більше  $400 \times 10^6/\text{л}$ , лейкоцитів –  $200 \times 10^6/\text{л}$ , а загального білка – 3,0 г/л спостерігається помутніння

КАЛАМУТНИЙ ЛІКВОР



Центрифугування



### **СТАЄ ПРОЗОРИМ**

(якщо каламутність пов'язана з плеоцитозом або наявністю грибів)

### **ЗАЛИШАЄТЬСЯ КАЛАМУТНИМ**

(якщо каламутність пов'язана з наявністю мікроорганізмів та/або великим вмістом білка)

#### **Рисунок 45 – Причини помутніння ліквору**

Для визначення помутніння ЦСР наливають у чистий прозорий скляний посуд (пробірку або чашку) і порівнюють із чистою дистильованою водою, найкраще при прямому сонячному освітленні на темному тлі. Зміни прозорості виражаються чотирма ступенями в плюсах (0 – повністю прозорий; + – злегка затуманений; ++ – є помутніння, але через ліквор можна прочитати текст, написаний нормальним шрифтом; +++ – помутніння виражене, але текст можна прочитати; ++++ – сильно виражене помутніння, текст неможливо прочитати, ліквор подібний до гною.

Якщо після центрифугування ЦСР стає прозорою, то помутнілість її обумовлена переважно наявністю формених елементів, якщо ж залишається мутною – мікроорганізмів. Легка опалесценція ліквору спостерігається також при вмісті в ньому великої кількості грубодисперсної фракції білка – фібриногену.

**Ефект Тіндаля** – зміна прозорості ЦСР внаслідок збільшення кількості еритроцитів, лейкоцитів, бактерій, грибів та ін., які ще не викликають помутніння ліквору. Кількість клітин, що може змінювати прозорість більше  $400 \times 10^6 / \text{л}$ , але ефект може бути викликаний і значно меншою кількістю клітин. Ефект Тіндаля ґрунтується на фізичній здатності частинок (клітин) розсіювати світло. У пробірці з ліквором спостерігається характерний білосніжний ефект, який відрізняється від помутніння.

Для виявлення цього ефекту пробірку з 1–2 мл ЦСР варто одержати в одній руці, а пальцями іншої злегка постукувати у дно пробірки. Все це необхідно виконувати при прямому сонячному освітленні на темному тлі. Еритроцити дають турбідиметричний ефект при меншій кількості, ніж лейкоцити (при  $50,0 \times 10^6 / \text{л}$ ), а сегментоядерні лейкоцити при меншій кількості, ніж

лімфоцити. Помутніння ліквору трапляється у хворих на менінгіт, поліомієліт та інших захворюваннях.

**Фібринова сітка.** У нормі ЦСР майже не містить фібриногену, оскільки він має велику молекулярну масу і погано проникає через ГЕБ. Захворювання, що супроводжуються дисфункцією бар'єра, викликають появу фібриногену в лікворі. Якщо ЦСР, що містить фібриноген, відстояти, то утворюється тонка павутиноподібна сітка в результаті переходу фібриногену у фібрин. При її утворенні більша кількість клітин, що містяться в лікворі, залишається за решітками, тому необхідно проводити мікроскопічне дослідження.

Якщо ліквор містить еритроцити, то фібринова сітка зазвичай не утворюється, за винятком того випадку, коли їх кількість перевищує  $1 \times 10^{12}/\text{л}$ . При значному вмісті білків, фібриногену і запальних клітин у ЦСР може утворюватися осад, особливо якщо її відстояти упродовж однієї ночі при кімнатній температурі або в холодильнику. Фібринова сітка не є ознакою якогось певного захворювання (наприклад, туберкульозного менінгіту), а вказує на тяжке пошкодження ГЕБ.

Паралельно з фібриногеном в лікворі виявляється значне підвищення вмісту загального білка. При синдромі Фройна фібринова сітка утворюється при вилученні ліквору і найчастіше це свідчить про повне блокування пухлиною. Вміст загального білка при цьому зазвичай більше 15 г/л. Фібринова сітка спостерігається у хворих на гнійний менінгіт, туберкульозний менінгіт, пухлинах ЦНС, ВМК та ін.

## МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦСР

Визначення точної кількості клітин у нормальній ЦСР утруднено в зв'язку з таким: а) малою кількістю клітин, б) недосконалыми методами обчислення; в) різними місцями вилучення ліквору (люмбальний, субокципітальний, вентрикулярний та ін.); г) дослідження цілком здоровою групою (референтної) практично неможливо.

Для одержання точного результату необхідно підлічити клітини впродовж 30 хвилин після вилучення ЦСР. Встановлено, що розпад еритроцитів і лейкоцитів відбувається не через дію лікуючих речовин і різницю осмотичного тиску між кров'ю та ліквором, а внаслідок низької концентрації білків, що мають стабілізуючу дію на клітинні мембрани. Для того щоб уникнути можливих домішок крові, що потрапила в ЦСР при пункції, для підрахунку клітин не варто брати перші краплі ліквору (першу порцію).

У таблицях 10–13 наведені дані різних авторів про цитоз у дорослих і дітей різного віку. Зведені дані про рівень плеоцитозу в люмбальному лікворі при неврологічній патології наведені у таблиці 14.



**Таблиця 10 – Цитоз у дорослих**

Ліквор	Кл / 3 мкл	Кл в 1 мкл	Кл $\times 10^6$ /л
Шлуночковий (В.В. Меншиков, 1987; В.В.Долгов із співавт., 1995)	0–3	0–1	0–1
Люмбальний (В.В. Меншиков, 1987; В.В. Долгов із співавт., 1995)	7–10	2–3	2–3
Люмбальний (Н. Тиц, 1997)	0–15	0–5	0–5
Люмбальний (Є.М. Цветанова, 1986)	0–18	0–6	0–6

Цитоз може бути приблизно визначений і без підрахунку формених елементів ліквору в камері – за так званим французьким методом Раво. Визначають кількість клітин в одному полі зору мазка, приготованого з осаду рідини після центрифугування.

Нормальний ліквор дорослої людини містить  $0-6,0 \times 10^6$ /л клітин, зокрема у вентрикулярному –  $0,0-1,0 \times 10^6$ /л; люмбальному –  $0,0-2,0 \times 10^6$ /л (табл. 15). Кількість клітин у дітей тим більше, чим менше вік: 0–3 місяців –  $20-25 \times 10^6$ /л, 3 місяці–1 рік –  $14-15 \times 10^6$ /л, 1–2 роки –  $11-14 \times 10^6$ /л, 2–5 років –  $10-12 \times 10^6$ /л, 5–7 років –  $8-10 \times 10^6$ /л, 7–10 років –  $6-7 \times 10^6$ /л, старше 10 років –  $4-6 \times 10^6$ /л.

**Таблиця 11 – Цитоз у дітей різного віку в люмбальному лікворі (за М. А. Базарновим, В. Т. Морозовою, 1988)**

Вік	Кл/3 мкл	Кл в 1 мкл	Кл $\times 10^6$ /л
До 9 місяців	60–69	20–23	20–23
До 1 року	42–45	14–15	14–15
Від 1 року до 2 років	33–42	11–14	11–14

Від 2 до 5 років	30–36	10–12	10–12
Від 5 до 7 років	24–30	8–10	8–10
Від 7 до 10 років	18–24	6–8	6–8
Старше 10 років	12–18	4–6	4–6

З віком кількість клітин у ЦСР знижується. Вміст клітин у ЦСР зменшується в напрямку від люмбального до субокципітального, а вже у вентрикулярному дорівнює нулю. Підвищення кількості клітин у лікворі називається плеоцитозом і є ознакою органічного ураження нервової системи. Однак деякі захворювання проходять і за нормальної кількості клітин (нормоцитоз).

За легкий плеоцитоз беруть  $5-70 \times 10^6/\text{л}$  клітин, помірний –  $51-250 \times 10^6/\text{л}$ , великий –  $250-1000 \times 10^6/\text{л}$ , дуже великий – більше  $1000 \times 10^6/\text{л}$  і виключно великий – більше  $10 \times 10^9/\text{л}$ .

Найбільший плеоцитоз спостерігається у хворих на гнійний менінгіт. При них кількість клітин досягає  $2,0-5,0 \times 10^9/\text{л}$  і більше. Швидке зменшення кількості клітин свідчить про ефективність терапії. Дуже великий плеоцитоз трапляється також при актиномікозах і абсцесах мозку ( $1,0-2,0 \times 10^9/\text{л}$ ). При туберкульозному менінгіті у гострій стадії плеоцитоз від помірного до великого ( $0,1-0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), у хронічній – легкий.

**Таблиця 12 – Цитоз ліквору у дітей**

Вік	Цитоз
Від 7 днів до 3 місяців	20–23
Від 3 місяців до 1 року	14–15
Від 1 до 2 років	11–14
Від 2 до 5 років	10–12
Від 5 до 7 років	8–10
Від 7 до 10 років	6–7
Старше 10 років	4–6

**Таблиця 13 – Цитоз у люмбальному лікворі (за Н. Тицом, 1997)**

Вік	Кл/3 мкл	Кл в 1 мкл	Кл $\times 10^6/\text{л}$
Менше 1 року	0–90	0–30	0–30
1 – 4 роки	0–60	0–20	0–20
5 років – пубертатний вік	0–30	0–10	0–10

Дорослі	0–15	0–5	0–5
---------	------	-----	-----

У хворих на серозний менінгіт кількість клітин помірно підвищена ( $0,1-0,3 \times 10^9/\text{л}$ ) і після лікування швидко зменшується. Енцефаліт проходить з легким або помірним плеоцитозом ( $0,03-0,3 \times 10^9/\text{л}$ ). Гіперкінетичний прогресуючий паненцефаліт проходить з нормоцитозом і лише в окремих випадках – з дуже легким плеоцитозом.

Розсіяний склероз характеризується нормальним або легко вираженим плеоцитозом ( $3-50 \times 10^6/\text{л}$ ). При пухлинах ЦНС здебільшого спостерігається залежно від гістологічної будови і місцезнаходження пухлини незначний або легкий плеоцитоз ( $10-60 \times 10^6/\text{л}$ ). Після оперативного видалення пухлини значно виражений плеоцитоз, який у значної більшості хворих швидко зникає. При різних формах нейросифілісу виявляють плеоцитоз ( $0,05-0,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

ГПМК проходять із нормо- або плеоцитозом. У хворих із транзиторними ішемічними атаками має місце нормальний вміст лейкоцитів. У хворих на ІМ кількість лейкоцитів може коливатися від 0 до  $1,38 \times 10^9/\text{л}$  із середнім значенням  $0,0132 \pm 0,1097 \times 10^9/\text{л}$ . Плеоцитоз з'являється в перші 24 години, досягає максимуму на 2–7-му добу, після чого зменшується і стає, як спочатку, добре вираженим. У хворих із геморагічною трансформацією плеоцитоз більш виражений (середнє значення –  $30,1 \pm 127,3 \times 10^6/\text{л}$ ), високі значення бувають на 8–21-шу добу. У хворих із інтрацеребральними гематомами кількість лейкоцитів дещо збільшена ( $21,4 \pm 40,6 \times 10^6/\text{л}$ ).

**Таблиця 14 – Плеоцитоз при різних захворюваннях ЦНС (за Є. М. Цветановою, 1986)**

Захворювання	Кількість клітин ( $\times 10^6/\text{л}$ )
Гнойний менінгіт	2000–5000
Абсцеси мозку, актиномікоз	1000–2000
Туберкульозний менінгіт (гостра стадія)	100–500

Серозний менінгіт	100–300
Нейросифіліс	50–500
Енцефаліти	30–300
Ішемічний інсульт	10–200
Пухлини ЦНС	10–60
Розсіяний склероз	3–50

**Таблиця 15 – Клітини у нормальному лікворі**

Ліквор	Загальна кількість, $10^6/\text{л}$	Лімфоцити	Моноцити	Інші
Вентрикулярний	0,0–1,0	0,95–1,0	0,0–0,05	-
Субокципітальний	0,0–2,0	0,85–0,95	0,85–0,95	-
Люмбальний	2,0–4,0	0,7–0,9	0,1–0,3	0,0–0,03 (клітини сплетень) 0,0–0,09 (макрофаги) 0,0–0,03 (гранулоцити)

При ВМК з проривом у шлуночкову систему плеоцитоз виявляється від помірного до великого (в середньому –  $196,1 \pm 281,1 \times 10^6/\text{л}$ ). Він більш виражений на початку хвороби. Найбільший вміст лейкоцитів спостерігається в перші 24 години, після чого він швидко зменшується. САК проходить з плеоцитозом від помірного до великого (середнє значення –  $133,2 \pm 292,3 \times 10^6/\text{л}$ ), при значно вираженому плеоцитозі на початку захворювання. Динамічне спостереження показує, що плеоцитоз також виникає в перші 24 години, досягає пікового значення на 2–7-му добу, після чого швидко знижується і стає нормальним на 3–4-му тижні.

У хворих із килами дисків визначається незначне підвищення кількості клітин (частіше при медіальній килі диска). При епілепсії, арахноїдиті, гідроцефалії, дистрофічних процесах, спондиліозі та інших захворюваннях кількість клітин ліквору частіше в межах норми. Часті люмбальні пункції можуть викликати збільшення цитозу.

При вивченні клітинного складу ЦСР необхідно знати не тільки точну кількість, але і вид (форму) клітин. З цією метою в сучасній лікворології застосовують фазово-контрастну, інтерферентну фазову та електронну мікроскопію. Завдяки даним методам дослідження з'явилася можливість вивчати структуру лікворних клітин, їх походження, функції, старіння і загибель. Встановлені різні цитоплазматичні співвідношення між даними клітинами. Для повноцінного дослідження клітин необхідно 2–3 мл ліквору. Мазок береться зі свіжої ЦСР, оскільки її клітини дуже чутливі до термічного та хімічного оброблення.

Внаслідок низького вмісту білка в лікворі його клітини недовговічні. Низький онкотичний тиск є причиною того, що частина клітин гине, частина змінюється, а деякі – просто неможливо розпізнати. Для того щоб ідентифікувати окремі клітини, необхідний відповідний їх захист, фіксація та фарбування. Гематологічні техніки не придатні для дослідження ЦСР, оскільки кількість лікворних клітин у тисячі разів менша, ніж клітин крові. Для цього ліквор заздалегідь збагачують центрифугуванням, флокуляцією, седиментацією і фільтрацією.

**Клітинний склад ЦСР.** Дослідження клітинного складу ліквору займає вагоме місце в ліквородіагностиці. Оцінюючи морфологічний склад і кількість клітин ЦСР, з великою часткою ймовірності можна припустити переважне ураження оболонки або речовини мозку, а також диференціювати характер патологічного процесу.

Виділяють такі клітинні елементи ЦСР, як лімфоцити, плазматичні клітини, мононуклеарні фагоцити, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, гладкі клітини, клітини ендотелію, епендими, судинних сплетень шлуночків, атипові клітини (табл. 16).

**Таблиця 16 – Клітини ЦСР**

За нормальних умов	
Малі лімфоцити	Т-лімфоцити В-лімфоцити «Нульові» лімфоцити
Моноцити	
Клітини сплетень	

Епендимальні клітини	
Клітини м'якої та павутинної оболонки	
При патології	
Лімфоцити	Великі стимульовані (лімфоїди) Плазмоцити Т-лімфоцити В-лімфоцити «Нульові» лімфоцити
Мононуклеарні фагоцити	Моноцити Активовані моноцити (гістіоцити) Макрофаги
Сегментоядерні гранулоцити	Нейтрофіли Еозинофіли Базофіли
Еритроцити	
Тромбоцити	
Пухлинні клітини	
Лейкозні клітини	
Інші клітинні елементи	

Нормальні значення розподілу клітинних елементів у лікворі залежно від віку наведені у таблиці 17.

**Лімфоцити** – клітини круглої або овальної форми. Розрізняють малі, середні та великі лімфоцити. Ядро велике, овальне, багате на хроматин. Цитоплазма базофільна і в старих лімфоцитах має 1 чи 2 вакуолі. Вважається, що лімфоцити в лікворі мають гематогенне походження. У нормі в ЦСР трапляються переважно малі лімфоцити (5–8 мкм).

При патологічних процесах лімфоцити поліморфні. Вони ще називаються лімфоїдними клітинами (активованими лімфоцитами, реактивними лімфоцитами, трансформованими лімфоцитами). Лімфоцити діаметром 9–15 мкм називають середніми, а діаметром більше 16 мкм – великими лімфоцитами. В останніх зона цитоплазми велика, але вона слабобазофільна. Їх ядра менш щільні, ніж ядра малих лімфоцитів. У деяких випадках великі лімфоцити важко відрізнити від моноцитів.

**Таблиця 17 – Вміст клітинних елементів у лікворі здорових дорослих та новонароджених, % (за Н. У. Тицом, 1997)**

Клітини	Дорослі	Новонароджені
---------	---------	---------------

Лімфоцити	60±20	20±15
Моноцити	30±15	70±20
Нейтрофіли	2±4	4±4
Еозинофіли	Рідко	Рідко
Клітини епітелію, епендимоцити	Рідко	Рідко
Еритроцити	Відсутні	Відсутні

Різні стадії активації лімфоцитів виникають у результаті бактеріальних, вірусних, паразитарних інфекцій, а також внаслідок розвитку пухлин, мозкових крововиливів та ін.

Різко виражений лімфоцитоз спостерігається при вірусному (лімфоцитарному) менінгіті, нейросифілісі, розсіяному склерозі, на хронічній стадії туберкульозного менінгіту, арахноїдиту, на відновній фазі гнійного менінгіту і здебільшого післяопераційного періоду мозкових пухлин, при ВМК та ін.

Лімфоцити – це загальне поняття клітинної популяції з великою гетерогенністю щодо об'єму, щільності, тривалості життя, диференціації та участі в реакціях імунітету.

Основні класи лімфоцитів представлені Т- і В-лімфоцитами, які не є гомогенними, і поділяються на субпопуляції. Найбільше клінічне значення серед Т-лімфоцитів мають Т-хелпери, Т-супресори і Т-кілери.

Т-лімфоцити відповідальні за клітинний імунітет і діють, головним чином, як окремі активні одиниці безпосередньо у навколочлітинному просторі. Вони походять з первинної гемопоетичної стовбурової клітини, диференціюються у тимусі, в якому і розвиваються.

Процес диференціації проходить під впливом активних факторів, таких як тимозин, тимопоетин I і II, а також HLA-антигени, під дією яких вони перетворюються на Т-лімфоцити. Частина з них циркулює в крові, лімфі, лікворі і може жити тривалий час (до 20 років). Частина Т-лімфоцитів надходить у периферичні лімфатичні органи (лімфатичні вузли і селезінку) і може там жити кілька місяців. Компетентні Т-лімфоцити запрограмовані для певних імунологічних функцій, що виконуються різними субпопуляціями клітин.

Т-супресори вважаються головними регуляторами імунної відповіді, індукції та підтримання імунної толерантності. Супресорний ефект проявляється як у гуморальному, так і в клітинному імунітеті. При дефіциті Т-

супресорних лімфоцитів порушується толерантність до власних білків, що обумовлює розвиток аутоімунного процесу.

Т-хелпери розпізнають антиген, після чого передають його В-лімфоцитам у певній формі. Дуже важливою їх функцією є регуляція синтезу антитіл (тільки як первинна відповідь).

Т-кілери викликають цитоліз різних клітин, а саме клітин із фіксованими вірусами або вірусними частинками на їх поверхні, клітин, що мають на поверхні нео- або аутоантигени, ліки, хімічні речовини та ін. Вони вимагають безпосереднього контакту з прицільними клітинами без участі антитіл, синтезуючи ряд активних речовин – лімфокінів, лімфотоксинів.

В-лімфоцити відповідають за гуморальний імунітет. Вони діють головним чином шляхом продукції активних речовин, що беруть участь у цитологічних та цитотоксичних процесах. В-лімфоцити також беруть початок з кістковомозкової первинної гемопоетичної клітини. Останнім етапом у їх розвитку є плазматичні клітини, що синтезують імуноглобуліни. З диференціюванням на В-лімфоцитах з'являються різні рецептори на їх клітинних мембранах. Під впливом Т-залежних антигенів і стимуляції Т-лімфоцитами В-лімфоцити перетворюються на плазматичні клітини. Останні виявляються в лікворі тільки при патологічному процесі.

**Плазмоцити** – диференційовані клітини з В-лімфоцитної популяції, що продукують імуноглобуліни. Це клітини овальної форми розміром 6–12 мкм. Цитоплазма їх різко базофільна з перинуклеарним проясненням. Ядро округле, зміщене до периферії, з характерною структурою ядерного хроматину. Зазначений поліморфізм цих клітин часто відображає різні фази їх розвитку.

Вважають, що утворення плазматичних клітин відбувається у дві стадії: 1-ша – антигеннезалежна, 2-га – антигензалежна. У результаті антигенного подразнення В-лімфоцити активуються і починається диференціювання їх у плазмобласти (15 мкм). Цей процес триває 6–12 годин. Після цього в результаті нових поділів плазмобласти перетворюються на зрілі клітини плазми. Плазмоцити розвиваються з плазмобластів і мають менші розміри (близько 12 мкм).

Ці клітини виявляються при гострих і хронічних захворюваннях (головним чином, на стадії одужання), при деяких пухлинах ЦНС, сифілісі, туберкульозному менінгіті, саркоїдозі, колагенозах із залученням ЦНС, зоонозах, після ВМК та ін. При перелічених захворюваннях поява плазмоцитів супроводжується легким або помірним плеоцитозом. Особливо характерні ці клітини для хворих на розсіяний склероз, гіперкінетичний прогресуючий паненцефаліт, а також для хворих із деякими хронічними формами нейросифілісу.



**Макрофаги** (моноцити, гістіоцити, ретикулярні клітини) належать до моноклеарної фагоцитарної системи. Вони утворюються з гемопоетичних зародкових клітин і диференціюються у монобласти, промоноцити, моноцити і тканинні макрофаги. Макрофаги розвиваються у кістковому мозку, проникають у кров, де перебувають всього кілька годин або днів, після чого потрапляють у тканини, де живуть кілька місяців. У крові їх називають кров'яними макрофагами, або моноцитами, а у тканинах – тканинними макрофагами.

Згідно з розподілом в організмі макрофаги поділяють на моноцити (циркулюючі макрофаги), тканинні макрофаги (у кістковому мозку, мозку і печінці тощо), нефіксовані макрофаги (до них відносять також макрофаги ліквору).

**Моноцити.** Після лімфоцитів – друга основна популяція клітин у нормальному лікворі. Ці клітини відомі ще як мезотеліальні (ендотеліальні) клітини діаметром 7–20 мкм із вираженим поліморфізмом. Найчастіше моноцитами є великі клітини з ексцентрично розміщеним ядром. Вміст цитоплазми базофільний.

Моноцити гинуть швидше, ніж лімфоцити. У нормальному лікворі моноцити трапляються регулярно. Моноцитоз спостерігається при нейросифілісі, вірусних менінгітах, розсіяному склерозі, гіперкінетичному прогресуючому паненцефаліті, гострих запальних, ішемічних і неопластичних захворюваннях.

Макрофаги в нормальному лікворі не трапляються. Вони є клітинами багатоклітинного організму, активно фагоцитувальними, що містять внутрішньоклітинні ензими, необхідні для перероблення поглиненого матеріалу.

Розрізняють два основних види макрофагів: вільні та фіксовані. Вільні макрофаги можуть переміщатися з однієї тканини в іншу, а фіксовані – мають постійне місце. До вільних макрофагів ЦСР відносять гістіоцити, ендотеліальні клітини, ретикулярні клітини, клітини мікроглії та ін. У них міститься велика кількість ензимів, ліпази, естерази,  $\beta$ -глюкуронідази,  $\beta$ -галактозидази, лізоциму, цитохромоксидази, пероксидази, нафтиламідази, ацетилглюкозамінідази, АТФ-ази, 5-нуклеотидази, малат- і лактатдегідрогенази тощо.

Основними попередниками макрофагів є недиференційовані моноцити (промоноцити). Це клітини діаметром від 9 до 17 мкм, здатні фагоцитувати, з'являючись на початку подразнення, виконують важливу функцію при різних нейроінфекціях і виявляються у великій кількості після ВМК. Зазвичай їх фагоцитарна активність недостатня.

Макрофаги здатні поглинати клітини і субклітинні частки, розпізнані як сторонні елементи. Вони можуть бути живими (клітини, бактерії, віруси) або

мертвими (пігменти, ліпіди, ліки та ін.) Фагоцитарний матеріал часто трапляється в цитоплазмі. Коли макрофагоцити втрачають поглинальну активність, вони, у свою чергу, можуть бути поглинені молодшими макрофагами.

Процес фагоцитозу проходить із певною послідовністю: на адгезивній фазі макрофаг уступає в контакт із антигеном, після цього проходить фаза поглинання, при якій антиген адсорбується шляхом інвагінації мембрани з утворенням так званої піноцитозної вакуолі – настає альтераційна фаза, під час якої поглинена частка розчиняється за участі протеолітичних ферментів.

У цьому процесі беруть участь різні гідролітичні ферменти – кисла фосфатаза, амінопептидаза,  $\beta$ -глюкуронідаза. Гранулоцити абсорбують в основному субклітинні частки і функціонують переважно як бактеріофаги. Трансформовані моноцити абсорбують все, що знаходиться над ними, навіть якщо вони самі більше моноцита.

Функції макрофагів численні та важливі, особливо коли вони тісно залучені в імунні процеси. Вони взаємодіють із антигенами, прикріпленими до мембрани, модифікують їх і передають лімфоцитам для попередження бластоматозної трансформації, беруть участь в утворенні антитіл (аферентна фаза імунної відповіді). У еферентній фазі імунної відповіді макрофаги є головною ефекторною клітиною в клітинозалежному імунітеті. Його активність залежить від лімфокінів, активуючого макрофаги фактора, лімфоцитозалежного гемотоксичного фактора та ін.

Макрофаги беруть участь в імунологічних і запальних процесах шляхом секреції медіаторів. Лізосомальні ферменти (колагеназа, еластаза, лізоцим) виділяються з макрофагів у навколишнє середовище під час фагоцитозу. Крім того, в цьому середовищі містяться бактеріальні продукти і лімфокіни, що підсилюють активність макрофагів. Ендогенний піроген – основний фізіологічний медіатор лихоманки. Важливими медіаторами також є імуноглобуліни, інтерферон, простагландини та ін.

Активация макрофагів виражається у підвищеному фагоцитозі, адгезії, збільшеній продукції лізосомальних ферментів та збільшенні поверхневих рецепторів. Якщо у лікворний простір надходить кров, ЦСР звільняється від еритроцитів, що потрапили в неї, головним чином шляхом фагоцитозу. Він починається вже на 2–3-й годині після потрапляння в ліквор крові.

Нормально циркулюючі моноцити активні, але вони не здатні видалити еритроцити. Через 12–18 годин після потрапляння крові настає проліферація з появою макрофагів. Вони трапляються у вигляді окремих клітин або груп. Спочатку кілька макрофагів оточують групу еритроцитів або один макрофаг своїми псевдоподіями захоплює 1–2 еритроцити.

Гемоглобін у поглиненому еритроциті руйнується швидко, з'являються порожні вакуолі. Зазвичай на 4–5-ту добу після потрапляння крові в ліквор гемоглобін накопичується у формі гемосидерину або гематоїдину. Макрофаги іноді живуть у лікворі довго (до 6 місяців і більше). Кількість їх збільшується у ЦСР не тільки при розвитку менінгіту, але і при будь-якому іншому запальному стані. У цих процесах міграції макрофагів до вогнища запалення, відомих під назвою хемотаксису, беруть участь клітинні і позаклітинні фактори. Рух відбувається завдяки мікрроворсинкам, що складаються з протеїнів, подібних до актину і міозину, мікротубул і рецепторів.

Активуються макрофаги за допомогою  $F_c$ -рецепторів для імуноглобулінів на мембранах, підвищеної температури, слабкокислої рН при низькій концентрації іонів, компонентів комплементу, Т-лімфоцитного гемотоксичного фактора, продуктів життєдіяльності бактерій, кінінових факторів та ін. Бактерицидна й антипухлинна їх дія пов'язана з утворенням перекису водню, супероксидів, лізоциму, аргінази та інших речовин. Наприклад, лактоферин інгібує реплікацію деяких мікроорганізмів.

Макрофаги визначаються в ЦСР хворих на САК і значно рідше у хворих із інфекційними менінгітами, нейросифілісом, інфарктом мозку і в післяопераційному періоді після видалення пухлин мозку. Одночасна наявність гемосидерофагів і еритрофагів свідчить про крововилив. Наявність ліпофагів є ознакою паренхіматозного деструктивного процесу – травматичного або ішемічного некрозу.

Іноді в нормі та при різних патологічних процесах у ЦСР виявляються клітини, що були відірвані від прикордонної поверхні лікворних просторів.

**Клітини сплетень** – клітини діаметром 12–15 мкм, відірвані від хоріоїдних сплетень, виявляються невеликими або великими групами, рідко окремо. Вони трапляються у вентрикулярному лікворі, особливо у маленьких дітей, і не мають діагностичного значення. Ці клітини виявляються при гідроцефалії, вентрикулопункції, рідше при запальних процесах.

Епендимальні клітини також можуть виявлятися у нормальному лікворі. Це клітини, що відірвалися від епендими і шлуночків із діаметром 10–15 мкм. Трапляються частіше у вентрикулярному лікворі у маленьких дітей.

При хірургічних втручаннях, пошкодженнях хребців та інших процесах у ЦСР також можуть траплятися гліальні, хрящові, незрілі клітини гемопоетичної системи – нормобласти, мегакаріоцити, промієлоцити, клітини капілярних стінок, клітини гангліїв та ін.

У нормальному лікворі **нейтрофільні гранулоцити** трапляються рідко. Вони мають гематогенне походження. Плеоцитоз із сильно вираженою нейтрофілією (0,90–1,00) виявляється у гострій ексудативній фазі

бактеріального менінгіту. Гранулоцити залучаються бактеріальними токсинами, пенетрують у стінку кровоносних судин поблизу ліквору.

Їх функція полягає у фагоцитозі бактерій, некротизованих тканин і невеликих сторонніх тілець. Бактерицидний ефект гранулоцитів пов'язаний, головним чином, із пероксидазою й утворенням перекису водню, що є речовинами з антибактеріальною, антивірусною і антимітотичною дією.

Нейтрофіли збільшують проникність ГЕБ завдяки лізосомальним ензимам і утворенню перекису водню. Як у процесах фагоцитозу, так і в порушенні мозкової проникності беруть участь численні насичені жирні кислоти, що походять із мембран гранулоцитів, вільні радикали, що мають високу хімічну активність.

Нейтрофілія трапляється майже при всіх гострих локальних або дифузних лептоменінгітах. Це перша клітинна реакція, яскраво виражена в гострій фазі туберкульозного менінгіту, тоді як при вірусних менінгітах вона короткочасна і незначна. Рівною мірою вона спостерігається при абсцесах мозку, мікозах, церебральному і спинальному сифілісі, на 1–3-тю добу субдуральної гематоми і САК, а також після ішемічного та геморагічного інсультів.

У нормальному лікворі *еозинофільні гранулоцити* відсутні. Їх поява розцінюється як особлива реакція судин сполучної тканини субарахноїдального простору на сторонні білки. Еозинофіли легкоуразливі і при кімнатній температурі руйнуються упродовж 2–3 годин. Вони фагоцитують бактерії, гриби і комплекси антиген-антитіло, особливо з імуноглобулінами і деякими компонентами комплементу. Велике значення при цьому має утворення перекису водню і пригнічення звільнення гістаміну. Ці клітини виконують роль супресорів при алергічних процесах.

Еозинофілія – явище, залежне від Т-лімфоцитів, в якому бере участь лімфокінін, відомий як фактор, що стимулює еозинофіли. Важливу роль відіграють еозинофільні гранулоцити при паразитарній інвазії. Їх участь в алергічному запаленні пов'язана з вивільненням гістаміну, пептидів, арахідонової кислоти та ін. При руйнуванні еозинофілів у зоні запалення виділяються арилсульфатаза, гістаміназа, гістамінметилтрансфераза та ін.

Еозинофілія понад 0,20 часто трапляється при мозковому цистицеркозі, ехінококозі, після операцій, еозинофільних менінгітах, вузловому периартеріїті, аскаридозі, злоякісному ретикульозі, туберкульозному менінгіті, деяких пухлинах ЦНС, ВМК, лімфоцитарному менінгіті, кропивниці, алергічній бронхіальній астмі та інших гіперсенситивних станах. Еозинофільні гранулоцити можуть з'являтися також після введення контрастної речовини в субарахноїдальний простір як прояв алергічної реакції. Еозинофілія в лікворі не

супроводжується еозинофілією крові та навпаки. Вона може спостерігатися при нормоцитозі та плеоцитозі.

**Базофільні гранулоцити** в нормальному лікворі не трапляються. Характерною їх особливістю є те, що вони містять глікоген і попередники гепарину (гепарин-моносультатний ефір). Ці клітини у ЦСР мають гематогенне походження. Їх основною функцією є синтез і виділення біологічно активних речовин – гістаміну, гепарину і серотоніну. Дегрануляція базофілів настає при зменшенні рівнів цАМФ. Базофільні гранулоцити містять ферменти – пероксидазу, арилсульфатазу, галактозидазу, хемотрипсиназу та ін. Вони беруть участь у запальних процесах алергічного походження. У лікворі з'являються при тяжких нейроінфекціях (особливо у дітей) і при домішках свіжої крові.

**Клітини пухлин** можуть виявлятися в лікворі тільки тоді, коли пухлина досягне лікворного простору. Цим пояснюються негативні результати пошуків при великих інтрацеребральних пухлинах. Виявити дані клітини досить складно.

Діагностика їх ґрунтується на відомих гістопатологічних ознаках: 1) велике ядро; 2) порушення співвідношення ядро / цитоплазма на користь ядра; 3) гіперхроматоз із неомогенною структурою хроматину; 4) поліморфні ядра; 5) збільшені й численні ядерця, часто гіперхромні; 6) збільшена ацидофілія ядра; 7) підвищена мітотична активність, більш виражена при злоякісних формах; 8) мітотичний або амітотичний розподіл ядра без поділу цитоплазми; 9) анізоцитоз; 10) поліморфізм клітин; 11) гігантські клітини; 12) виражена базофільність цитоплазми; 13) полінуклеарні клітини; 14) гіперхромазія, метахромазія і поліхромазія. Ці ознаки мають велике значення в діагностиці пухлинних клітин, але не можуть вважатися абсолютними.

Клітини пухлин потрапляють у ліквор при стисненні маси пухлини, прилеглої до лікворного простору, або з пухлин, що проростають в оболонки мозку або стінки шлуночкової системи. При пухлинах ЦНС у лікворі виявляється від 3 до 51 % (іноді до 74 %) пухлинних клітин.

При первинних пухлинах ЦНС рідко виявляються дані клітини. При невриномах і менінгіомах їх немає тому, що ці пухлини не відривають життєздатні клітини. При мультиформній гліобластомі можна виявити одну чи групи моно- або полінуклеарних клітин, мітоз і дегенерацію. Паралельно спостерігаються макрофаги (еритрофаг) внаслідок геморагії.

Залежно від ступеня розвитку астроцитомі (1–2-й ступінь) цитологічна картина може бути позитивною або негативною. При епендимоммах бачимо ізоморфні клітини з ексцентричним ядром і грубою структурою хроматину,

рідкісними мітозами. При аденомі гіпофіза клітини круглі або овальні, з еозинофільною або базофільною цитоплазмою. При еозинофільній аденомі гіпофіза клітини зазвичай малих розмірів із ексцентрично розміщеним ядром і рідкісними мітозами. Пухлинні клітини при спонгіобластомі великі, з гранульованою структурою хроматину і декількома ядерцями.

Метастатичні пухлини ЦНС (вторинні) дають дуже часто позитивну цитограму порівняно з первинними пухлинами.

За гістологічними критеріями розрізняють три види карцином: епідермальні, гландулярні та недиференційовані. При епідермальному типі (наприклад, карциномі бронхів) клітини нерідко з'являються у ЦСР. Вони або гігантські, або маленькі з нечітко окресленими кордонами. Велике ядро з одним, рідко двома великими ядерцями. Мітози майже не трапляються.

При гландулярному типі (аденокарциномі) пухлинні клітини в лікворі трапляються часто. Розміри їх іноді досягають 200 мкм. У значно більшій кількості виявляються пухлинні клітини недиференційованого типу. У них ядро дуже велике і займає майже всю площу клітини. Сильно виражена гіперхромія.

При метастазах меланоцитобластоми є атипові клітини з гранулами меланіну темно-кавового кольору. Співвідношення ядро / цитоплазма високе. Велике значення має цитологічне дослідження ЦСР при карциноматозі і саркоматозі оболонок, коли спостерігаються практично всі види пухлинних клітин.

Останніми роками великого значення набуло цитологічне дослідження ліквору при різних видах лейкозу. Воно важливе для доказу залучення оболонок мозку в патологічний процес, оцінювання результатів інтратекальної терапії. Інфільтрацію оболонок при лейкозі розглядають як метастазування. Це пояснюється слабкою проникністю ГЕБ для хіміотерапевтичних засобів, які застосовуються. В деяких випадках спостерігається пряме проникнення лейкозних клітин із крові в лікворні простори.

Залучення ЦНС при окремих видах лейкозу варіює від 45 до 85 %. Воно буває дуже високим при гострому лейкозі порівняно з хронічним, так само, як у дітей порівняно з дорослими. Лейкозні менінгіти трапляються у 25–35 % випадків, менінгоенцефаліти – у 20–30 % та інтракраніальні пухлиноподібні інфільтрати – у 4–6 % випадків. У 5–42 % випадків при гострому лейкозі у ЦСР можуть виявлятися бластні форми при нормоцитозі. Мітози також спостерігаються часто. Кількість клітин у лікворі зазвичай варіює від 100 до  $300 \times 10^6/\text{л}$ , але не виключається і високий плеоцитоз, навіть більше  $2-5 \times 10^9/\text{л}$ .

Злоякісні лімфоми походять із лімфоцитів і їх можна диференціювати на Т- і В-лімфоцитарні. Менінгеальні лімфоми трапляються при ускладненні системних лімфом, але може бути і первинна маніфестація, особливо у хворих

із імуносупресією. Як для первинних, так і для вторинних злоякісних лімфом дослідження ЦСР має велике значення.

Злоякісні лімфоми, включаючи й імунобластну саркому, розглядаються як неоплазма імунної системи і можуть мати цитологічну картину, що нагадує метастази пухлини. Зазвичай це клітини діаметром 14–20 мкм із базофільною цитоплазмою, великим ядром, високим співвідношенням ядро/цитоплазма. Первинні злоякісні лімфоми ЦНС виявляються у 1 % випадків усіх видів лімфом, а вторинні – у 5–10 % випадків.

**Змінені клітини та тіні клітин** виявляються при тривалому їх перебуванні в ЦСР. Найчастіше піддаються аутолізу нейтрофільні гранулоцити, клітини павутинної оболонки, епендими шлуночків. Діагностичного значення змінені клітини та тіні клітин не мають.

**Клінічне значення лікворної цитограми.** Вивчення цитології ліквору має велике значення для діагностики, прогнозування та лікування ряду захворювань ЦНС. Простежуючи динаміку в одного і того самого хворого, можна визначити фазу захворювання і контролювати ефективність проведеної терапії.

Нормальна цитограма не виключає наявності патологічного процесу в ЦНС. Зміни в цитограмі є показниками патологічного процесу. При патологічних станах виявляється понад 32 видів клітин. Велике значення мають динамічні зміни цитограми ліквору у ході запальних процесів. За загальною спрямованістю ці зміни відповідають правилу Шилінга про трифазну реакцію захисту в периферичній крові при інфекційних процесах.

Відхилення пов'язані, головним чином, із кількістю клітин. Так, спостерігаються клітинні реакції: а) нейтрофільна, або захисна, яка може бути нетривалою (кілька годин) або тривалою (кілька діб); б) фагоцитарна – за участі мононуклеарних клітин фагоцитарної системи; в) лімфоцитарна – при якій плеоцитоз зменшується, і з'являються так звані спокійні, малі лейкоцити. Тривалість цієї фази найбільша, вона може тривати місяцями.

Ці клітинні реакції не специфічні для певного захворювання. Закономірна зміна однієї клітинної реакції іншою особливо добре простежується при запальних захворюваннях нервової системи (бактеріальний і туберкульозний менінгіт, енцефаліт). Клітинні елементи, що з'являються при запаленні ЦНС, – це сегментоядерні гранулоцити, фагоцити і лімфоцити. Поліноуклеарні лейкоцити першими проникають через капілярні ендотеліальні клітини. З боку капілярного просвіту ендотеліоцити поглинають гранулоцити, які проникають всередину клітини, утворюючи гігантську вакуоль, а з боку ліквору гранулоцит звільняється.

Інтенсивність запалення напряму залежить від кількості лейкоцитів, що проникають у ЦСР. Велика кількість лейкоцитів не досягає ліквору, а

залишається в периваскулярному просторі. Старі сегментоядерні гранулоцити потрапляють у ліквор частіше, ніж молоді. Їх основна функція – діяти як мікрофагоцити (бактеріофаги). Їх бактерицидний ефект пов'язаний, головним чином, із пероксидазами й утворенням перекису водню.

Нейтрофіли покращують проникність ГЕБ за допомогою лізосомальних ферментів і утворення перекису водню. Через деякий час після гранулоцитів на місці запалення в ЦСР з'являються макрофаги. Вони виконують дві основні функції – неспецифічний захист (фагоцитоз) і специфічну (імуногенез). У той час як нейтрофільні гранулоцити вторгаються у вогнище запалення швидко, макрофаги проникають туди повільно. Макрофаги «відкривають» те, що підлягає фагоцитуванню шляхом процесу опсонізації.

Фагоцитоз закінчується руйнуванням поглинених речовин або знищенням мікроорганізмів. При запальних та інших захворюваннях у популяції лімфоцитів спостерігаються різні кількісні та якісні зміни. Активування лімфоцитів пов'язане зі значними морфологічними і функціональними змінами (збільшенням об'єму, зернистостю хроматину, базофільністю цитоплазми), що виявляються при вірусних менінгоенцефалітах, туберкульозних менінгітах, розсіяному склерозі, нейросифілісі, деяких пухлинах, поліневритах та інших захворюваннях.

Змінюється також співвідношення між В- і Т-лімфоцитами. Часто кількість Т-лімфоцитів збільшується, рідше зменшується (особливо субпопуляція Т-супресорів). Кількість В-лімфоцитів дещо збільшується. Характерне збільшення кількості макрофагів при САК та інших судинних захворюваннях. Виявлення еритрофагів і гемосидерофагів у кров'янистому лікворі вказує на ВМК.

Встановлено, що навіть одна пухлинна клітина в лікворі підтверджує наявність неопластичного процесу. Наявність тільки декількох лейкозних клітин у ЦСР свідчить про залучення ЦНС у патологічний процес. При багатьох патологічних процесах трапляється змішана клітинна реакція.

Переважаання того чи іншого виду клітин залежить від фази захворювання. Типовим прикладом цього може бути туберкульозний менінгіт. Спочатку плеоцитоз нейтрофільний або нейтрофільно-моноцитно-лімфоцитарний, а пізніше лімфоплазмоцитарний або фагоцитарний. Цитограма характеризується нейтрофілією, якщо процес загострюється, і лімфоцитозом, якщо він набуває хронічного характеру. Про все це свідчить характерна, але неспецифічна цитограма.

Дуже часто лікворна клітинна реакція буває неспецифічною. Виникає вона іноді в результаті подразнення недостатньо диференційованими



клітинами. Так, трансформовані лімфоцити важко відрізнити від моноцитів і макрофагів і від самих нетрансформованих лімфоцитів.

Пухлинні клітини також створюють ряд труднощів при їх диференціюванні між собою та з лейкозними клітинами. Тому, крім визначення їх морфологічної характеристики, часто необхідно використовувати різні цитохімічні засоби, що полегшують їх розпізнавання. Використання специфічних барвників для вуглеводів, ліпідів, пігментів і ензимів дозволяє виявити відкладення у клітинах деяких речовин і визначити їх окремі характеристики.

## **ПРОТЕЇНИ ЦСР**

Дослідження білків у лікворі має величезне значення для діагностики неврологічних захворювань і насамперед для оцінювання бар'єрної функції та локальної імунної відповіді ЦНС. ГЕБ контролює проникнення, перебування і елімінацію майже всіх складових частин ЦСР. Кожен компонент характеризується певною специфічністю проникнення, рівновагою, персистування і видалення залежно від декількох факторів. Найважливішими з них є фізико-хімічні властивості, можливість зв'язування в плазмі і (або) тканинах, пасивна дифузія, піноцитоз, активний транспорт і швидкість метаболізму.

Необхідно підкреслити, що весь спинномозковий простір відносно ізольований внаслідок своєрідної морфологічної структури краєвих лікворних поверхонь. Іншою особливістю, яка стосується білкового складу, є те, що в рамках лікворної системи існує своєрідна циркуляція.

Білки надходять у ЦСР із плазми крові шляхом дифузії через судинні сплетення, кровоносні судини, з мозкової паренхіми й імунокомпетентних клітин ЦНС, при крововиливах у підпавутинний простір, із пухлин ЦНС, із зруйнованих клітин, що перебувають у лікворі або потрапляють у нього внаслідок деградації білкових речовин.

У ЦСР протеїни можуть бути полімерами, аломерами (генетично детермінованими) і не диференційованими імунохімічно. Нормальний білковий склад ліквору визначається проникністю ГЕБ, який діє вибірково залежно від його утворення, циркуляції та резорбції.

Середні показники загального білка в лікворі, за різними авторами, відрізняються. Верхнім нормальним рівнем вважається концентрація білка від 0,24 до 0,66 г/л, а нижнім – від 0,06 до 0,16 г/л. Нижній рівень білка для люмбального ліквору знаходиться між 0,13 і 0,16 г/л, субокципітальний і шлуночковий – менше на 15 і 20 % відповідно. У ЦСР шлуночків мозку нижній рівень білка досягає 0,05 г/л.

У новонароджених концентрація білка в лікворі досить висока, що пов'язано з незрілістю ГЕБ, але знижується упродовж першого року життя і зберігається низькою в дитячому віці. Хлопчики мають дещо вищу фізіологічну межу, ніж дівчата (у середньому на 5 %).

У недоношених дітей кількість білка більша, ніж у доношених. У дорослих концентрація білка збільшується з роками.

Збільшення вмісту загального білка в лікворі служить показником патологічного процесу, але і нормальні значення його не виключають (табл. 18). При деяких захворюваннях існує певна залежність між тяжкістю патологічного процесу і підвищенням загального білка.

Зміни концентрації білка можуть бути класифіковані таким чином: а) зниження менше 0,15 г/л; б) референтна межа – від 0,15 до 0,45 г/л; в) слабке підвищення (слабка чи легка гіперпротеїнахія) – від 0,46 до 0,8 г/л; г) помірна гіперпротеїнахія – від 0,81 до 1,5 г/л; д) сильне підвищення – від 1,51 до 3,0 г/л; е) дуже сильне підвищення – від 3,1 до 10,0 г/л; ж) виключно сильне підвищення – понад 10 г/л.

Зменшення кількості загального білка у ЦСР (гіпопротеїнахія) – рідкісне явище. Воно може виникнути в результаті: а) зменшення надходження білків із сироватки в ліквор; б) збільшення швидкості елімінації білків із ліквору – трапляється при підвищенні ВЧТ або через збільшення реабсорбції при видаленні великого об'єму ліквору.

Описано зниження рівня загального білка у хворих із доброякісною ВЧГ, гіпертиреозом, деякими лейкозами та ін. Гіперпротеїнахія пов'язана з підвищеною проникністю ГЕБ (трапляється дуже часто), уповільненим видаленням білків із ліквору через зменшення його циркуляції, збільшенням кількості білків шляхом екстракоріодального лікворного утворення.

У хворих із серозним менінгітом часто спостерігається невелике підвищення кількості білка (0,50–0,8 г/л). Гнійні менінгіти проходять із різким підвищенням вмісту білка (5–30 г/л), який після лікування знижується до норми. При туберкульозному менінгіті (залежно від фази) виявляється різна кількість білка. Спочатку концентрація білка підвищена, але потім поступово знижується. Зазвичай рівень коливається між 0,5 і 5 г/л. Нормалізація концентрації білка відбувається повільніше, ніж зникнення плеоцитозу.

У хворих на РС у 80 % випадків спостерігається нормальний або злегка підвищений рівень білка (0,45–0,85 г/л). Гіперкінетичний прогресуючий паненцефаліт характеризується нормальним або близьким до норми вмістом білка (0,20–0,60 г/л). У хворих на поліомієліт трапляється помірне підвищення кількості загального білка (0,5–5,0 г/л). При нейросифілісі рівень білка

нормальний або злегка підвищений залежно від форми і фази захворювання (0,25–3,0 г/л).

**Таблиця 18 – Концентрація загального білка, г/л, у люмбальному лікворі (за Fishman, 1980)**

Діагноз	Середнє значення	Референтні межі
Гнійний менінгіт	4,18	0,21 – 22,0
Туберкульозний менінгіт	2,0	0,25 – 11,4
Поліомієліт	0,7	0,12 – 3,66
Нейросифіліс	0,68	0,15 – 42,0
Мозкові пухлини	1,15	0,15 – 19,2
Спинальні пухлини	4,25	0,4 – 36,0
Мозковий абсцес	0,69	0,16 – 2,88
Асептичний менінгіт	0,77	0,11 – 4,0
Розсіяний склероз	0,43	0,13 – 1,33
Поліневрит	0,74	0,15 – 14,3
Епілепсія	0,31	0,07 – 2,0
ІМ	0,46	0,17 – 2,67
ВМК	2,7	0,19 – 21,0
Уремія	0,57	0,19 – 1,43
Мікседема	0,71	0,3 – 2,42
ЧМТ	1,0	0,1 – 18,2
Гостра алкогольна інтоксикація	0,32	0,13 – 0,88

Нормальний, злегка підвищений вміст білка виявляється у хворих із поліневритом, дегенеративними захворюваннями, асептичною менингеальною реакцією. Епілепсія проходить з нормальним рівнем білка і лише в окремих випадках спостерігається легке його підвищення.

Судинні захворювання ЦНС дають нормопротеїнарію або помірну, рідше сильно виражену гіперпротеїнарію. У хворих із минулими порушеннями мозкового кровообігу спостерігається нормопротеїнарія. При ІМ зазвичай визначається нормальний або злегка підвищений вміст білка (0,5–1,0 г/л), рідше – підвищені значення (1,0–3,0 г/л). Протеїнарія у хворих із геморагічною трансформацією ІМ вища, ніж у хворих із церебральним ішемічним вогнищем (зазвичай 0,60–2,0 г/л). У хворих із ВМК гіперпротеїнарія помірна (0,7–2,3 г/л) і рідко буває значно вираженою (2,5–3,0 г/л).

У групі хворих із проривом крові у лікворний простір спостерігається найбільш виражена гіперпротеїнарія (3,0–10 г/л) порівняно з іншими судинними захворюваннями ЦНС. При САК вміст білка помірно підвищений (1,0–5,0 г/л), але в окремих випадках трапляються і дуже високі його концентрації (10,0–20,0 г/л).

У хворих із арахноїдитом спостерігається помірно підвищення вмісту білка (0,60–6,0 г/л). Мозкові абсцеси супроводжуються легкою або сильно вираженою гіперпротеїнарією (0,50–5,0 г/л). Пухлини ЦНС викликають різні зміни концентрацій білка залежно від типу і локалізації. Астроцитоми, олігодендрогліоми, гліобластоми, спонгіобластоми і медулобластоми зазвичай проявляються помірною гіперпротеїнарією, але може бути і нормопротеїнарія. При невриномах слухового нерва і пухлинах мозолистого тіла виявляється значне підвищення вмісту білка. Глибоко інфільтруючі пухлини і метастази в мозок здебільшого супроводжуються збільшеною кількістю білка. Дуже високі концентрації білка спостерігаються при компресії спинного мозку. Чим нижче вона розміщена, тим сильніше виражена гіперпротеїнарія (15–35 г/л).

Високий рівень протеїнів, окрім цього, може бути результатом локального збільшення ендотеліальної проникності і субарахноїдального блока. При килах міжхребцевих дисків, особливо медіальних, виявляється незначне підвищення вмісту білка, тоді як при латеральних – спостерігаються нормальні його рівні. Діабетична нейропатія, мікседема і гіперкальціємія викликають помірно підвищення кількості білка.

При лейкемії з ураженням мозкових оболонок спостерігається легка гіперпротеїнарія. Збільшення вмісту білків прямо корелює з виразністю загострення процесу (особливо при оболонкових запаленнях і при тяжких ураженнях ГЕБ).

**Клінічне значення.** Протеїнограма ліквору дає більше інформації, ніж визначення загального білка. Зміни в білкових фракціях не завжди рівнозначні. Найчастіше спостерігається нормальний вміст білків зі зміною протеїнограми.

Для точного трактування результатів важливо визначення середніх значень. При патологічних процесах зміни в протеїнограмі виражаються так: а) збільшується одна або кілька фракцій у результаті посилення надходження в ліквор або зменшення його резорбції; б) зменшуються або повністю відсутні деякі фракції через зменшення або недостатність синтезу, внаслідок чого ці фракції не надходять у ліквор; в) виникають фракції, що у нормальних умовах не містяться у ЦСР.

У лікворі за нормальних і патологічних умов виявлено близько 40 індивідуальних білків (табл. 19, 20).

**Таблиця 19 – Індивідуальні білки у лікворі та плазмі крові**

Білок	Молекулярна маса	Концентрація у плазмі, мг/л	Концентрація у лікворі, мг/л	Плазма/ліквор
Преальбумін	61000	238	17,3	14
Альбумін	69000	366000	155,0	236
Трансферин	81000	2040	14,4	142
Церулоплазмін	152000	366	1,0	366
Фібриноген	340000	2964	0,6	4940
Ліпопротеїн	2239000	3728	0,6	6213
Ig G	150000	9870	12,3	802
Ig A	150000	1750	1,3	1346
Ig M	798000	2200	2,0	1111

**Преальбумін** – білок із молекулярною масою 61 кДа і гідродинамічним радіусом 3,25 нм. Преальбумін синтезується в печінці. Він є тироксином, що зв'язує білок, і багатий на триптофан. Відіграє важливе значення в транспорті ретинолу ацетату та тиреоїдних гормонів. Він становить близько 5 % від усіх протеїнів у люмбальному лікворі і близько 10 % – у вентрикулярному.

Ця різниця обумовлена великим вмістом загального білка у кінцевому шлуночку. Нормальна концентрація преальбуміну становить 6,0–22,0 мг/л (1,8–11 % загального білка у люмбальному лікворі та 10–15 % у субокципітальному і шлуночковому). Співвідношення сироватка / ліквор преальбуміну становить близько 11–16. Вік і стать не впливають на його концентрацію.

У ЦСР існує дуже слабка кореляція між преальбуміном та альбуміном, що пояснюється наявністю двох фракцій преальбуміну. Перша – так звана пермеабільно залежна (ГЕБ-залежна). Вона дуже низька і майже однакова по концентрацією як у вентрикулярному, так і люмбальному лікворі. Друга фракція, так звана пермеабільно незалежна (ГЕБ-незалежна) і є основною

преальбуміною фракцією. Вона у 40 разів перевищує першу фракцію в вентрикулярному і в 13 – у люмбальному лікворі.

**Таблиця 20 – Деякі індивідуальні білки у ЦСР при захворюваннях ЦНС**

Показник	Розсіяний склероз	Полірадикуло-неврит Гієна-Баре	Туберкульозний менінгіт	Дегенеративні захворювання
Загальний білок, г/л	0,353±0,179	1,353±1,71	3,67±8,306	0,351±0,128
Преальбумін, мг/л	19,12±3,48	23,56±10,6	42,91±69,18	19,16±5,68
Альбумін, мг/л	182±81,9	581±616	2,13±5,176	176±58,14
Трансферин, мг/л	9,86±3,78	45,57±92,69	72,97±164,59	15,13±8,83
Церулоплазмін, мг/л	1,36±0,69	3,24±2,43	21,92±48,6	1,27±0,69
Ig G	60,34±35,35	149,5±204,06	586,09±1274	55,15±125,29
Ig A	4,88±6,03	12,24±8,85	199,03±674,98	3,77±4,51
Ig M	0,3±1,53	2,29±3,83	61,62±225,05	0,0

Пермеабільно залежної фракції близько 1,33 мг/л, а пермеабільно незалежної – близько 15–16 мг/л. У люмбальному лікворі при повному блоці лікворних шляхів, нижче розміщення пухлини, рівень загального преальбуміну значно збільшений, але незалежна його фракція майже дорівнює нулю. Відмінності у концентраціях між преальбуміном і альбуміном не можна пояснити тільки процесом простої фільтрації, а також близькими фізико-хімічними властивостями їх молекул. Останнім часом допускається, що преальбумін може активно секретуватися судинними сплетеннями (пермеабільно незалежна фракція).

Преальбумін вважається раннім показником порушення циркуляції ЦСР. За нормальної його циркуляції зміни в системі бар'єрів супроводжуються абсолютним збільшенням преальбуміну. Підвищення пермеабільно незалежної фракції свідчить про збільшене ліквороутворення.

Переважно захворювання викликають відносно зменшення концентрації преальбуміну такою самою мірою, в якій збільшується загальний білок у лікворі. Зменшення кількості преальбуміну характерне для компресії спинного мозку, полірадикуліту Гієна-Баре, деяких пухлин, менінгітів та ін.

**Альбумін.** Вивчення протеїнової системи ліквору дозволяє не тільки уточнити характер патологічного процесу, але й оцінити функціональний стан ГЕБ. Індикатором для цих цілей є альбумін.

Визначення альбуміну проводиться в зв'язку з тим, що він, будучи білком крові, не синтезується місцево і тому може бути «маркером» імуноглобулінів, що проникли з системного кровотоку внаслідок порушеної проникності ГЕБ. Одночасне визначення альбуміну в сироватці крові та ЦСР дозволяє обчислити білковий коефіцієнт ( $Q_{alb}$ ):

$$Q_{alb} = \text{альбумін ЦСР} / \text{альбумін сироватки крові} \times 1000.$$

Вважається, що при інтактному ГЕБ  $Q_{alb}$  менше 9, а при його помірному пошкодженні – 9–14, при тяжкому – 14–30, повне ураження бар'єра – 30–100.

Альбумін являє собою білок із відносною молекулярною масою 66,3 кДа глобулярної форми з гідродинамічним радіусом 3,58 нм, який є важливим компонентом більшості позаклітинних рідин організму, включаючи спинномозкову, інтерстиціальну й амніотичну. Близько 60 % всього альбуміну в організмі міститься у позасудинному просторі. Молекула альбуміну складається з одного поліпептидного ланцюга (580 амінокислот) із 17 дисульфідними зв'язками, що стабілізують її структуру.

Визначення  $Q_{alb}$  в ЦСР / сироватці крові є більш доцільним порівняно з оцінюванням загального рівня білка. Норми верхніх меж даного показника корелюють із віком пацієнта. З віком концентрація альбуміну завжди підвищується.

Альбумін синтезується тільки в печінці, а в лікворі має виключно плазматичне походження. Він утворюється з альбуміну плазми шляхом везикулярного транспорту через ендотеліальні клітини.

Його елімінація залежить від функціонування макровезикулярної транспортної системи, що відповідає за основну реабсорбцію ЦСР через арахноїдальні ворсинки. При патологічних станах альбумін може переносити інші макромолекули у зворотному напрямку від мозкової інтерстиціальної рідини до капілярів, як це спостерігається при резорбції гематом.

На величину  $Q_{alb}$  не впливає інтратекальний синтез білка. Даний коефіцієнт коригується залежно від концентрації альбуміну в плазмі крові, а також є невід'ємною частиною формули інтратекального синтезу імуноглобуліну. У чоловіків встановлені більш високі значення альбуміну, ніж у жінок. Швидкість синтезу його контролюється двома основними факторами: колоїдно-осмотичним тиском і споживанням білка з їжею. Синтез сповільнюється під впливом прозапальних цитокінів.

Період напіврозпаду альбуміну в плазмі крові в нормі становить від 15 до 19 діб. Наявність на поверхні молекули безлічі заряджених груп і специфічних зв'язуючих сайтів дозволяють альбуміну зв'язувати і переносити в крові різні сполуки: вільні жирні кислоти, фосфоліпіди, холестерин, іони металів, амінокислоти, лікарські препарати, гормони, білірубін та ін.

Нормальна концентрація альбуміну у ЦСР становить 70–350 мг/л (22,7–76,5 % загального білка), у плазмі крові – 35–50 г/л. Усього у плазмі крові 120–140 г альбуміну (40 %), а поза кров'яним руслом 360 г (60 %), тобто в організмі людини міститься близько 0,5 кг альбуміну.

Нормальна його концентрація збільшується від вентрикулярного до люмбального простору, що пояснюється проникністю меж спинального субарахноїдального лікворного простору. Концентрація альбуміну від мозкових шлуночків до кінцевого збільшується майже у 2 рази.

Таким чином, для  $Q_{alb}$  у різних відділах лікворної системи також існують певні показники концентрації: найнижча концентрація спостерігається у лікворі шлуночків мозку, найвища – у поперековому мішку.

Істотне зниження  $Q_{alb}$  спостерігається в перших 0–4 мл і в останніх – 21–24 мл ЦСР, що одержана при ЛП. На  $Q_{alb}$  також впливають маса тіла, стать, наявність дегенеративної патології у нижній частині спини, гіпертиреоз, зловживання алкоголем. Фізична активність також може впливати на рівень білка в лікворі. Так, його концентрація вище у пацієнтів, що проводять малоактивний сидячий спосіб життя.

Завжди патологічні процеси будь-якої природи призводять до коливань  $Q_{alb}$  у той чи інший бік. Підвищення рівня альбуміну в лікворі є показником дисфункції ГЕБ і зменшення абсорбції. Він є основним показником функціонування бар'єра внаслідок внутрішньопечінкового синтезу альбуміну. Альбумін вважається специфічним маркером пошкодження гліальних клітин і його підвищений вміст у ЦСР є ознакою ГПМК.

З великою часткою імовірності можна відзначити, що при гострих мозкових катастрофах зміни в системі лікворних протеїнів відбуваються за рахунок транссудації – збільшення потрапляння альбуміну з плазми крові внаслідок пошкодження ГЕБ, яке є результатом підвищеної проникності і дефектної реабсорбції. Ступінь транссудації прямо корелює з кількістю альбуміну в ЦСР. Вважається, що кожне підвищення рівня альбуміну на 40 мг/л є транссудацією у 0,1 %.

Найнебезпечнішим ускладненням гострих церебральних катастроф є розвиток набряку мозку, що являє собою найбільш універсальну реакцію тканин на вплив патологічних факторів. Гістоструктура ГЕБ і специфіка



фізіологічних функцій мозкової тканини сприяють частому розвитку набряку даного анатомічного утворення.

Альбумін не просто є індикатором функціонування ГЕБ, але й виконує в організмі ряд найважливіших функцій. Вважається, що він знижує дисбаланс між церебральним кровотоком і метаболізмом, що є спільною рисою як експериментального, так і клінічного ішемічного ушкодження. Під захисним ефектом альбуміну при ІМ містяться кілька можливих механізмів. На додаток до прямої реологічної дії він знижує агрегацію тромбоцитів, що зменшує кількість церебральних мікросудинних тромбозів.

Альбумін реагує з NO з утворенням S-нітрозотолуолів, які можуть покращувати як місцевий кровотік, так і окислювально-відновний статус пошкоджених нейронів, знижуючи таким чином їх збудливість. Альбумін також покращує клітинну біоенергетику шляхом регуляції піруват-дегідрогенази в астроцитах. Зв'язування місцевого вільного  $Ca^{2+}$  з альбуміном може зменшувати прояви порушення обміну кальцію після пошкодження речовини головного мозку.

Альбумін зв'язує катіони заліза, скорочує пероксидацію ліпідів, а також безпосередньо елімінує радикали пероксиду і пероксинітриту. Останній утворюється в результаті реакції NO і пероксиду, потім може реагувати з тирозином та іншими амінокислотами, включаючи альбумін, при цьому, можливо, зменшується пошкодження ДНК, ліпідів та інших протеїнів вільними радикалами. Тобто альбумін частково виконує функцію антиоксиданту.

**$\alpha_1$ -Глобуліни.** Нормальна їх концентрація у лікворі становить від 7 до 40 мг/л (3,6–9,7 % кількості загального білка). Основними складовими  $\alpha_1$ -глобулінів є  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_1$ -ліпопротеїди й оросомукоїд. Ці глобуліни мають, головним чином, плазматичне походження. Спостерігається ізольоване підвищення цієї фракції або підвищення, паралельне з підвищенням фракції  $\alpha_2$ -глобулінів. Співвідношення  $\alpha_1/\alpha_2$ -глобулінів у нормі перебуває у межах 0,95–1,2.

**$\alpha_1$ -Антитрипсин** – білок із молекулярною масою 54 кДа. Це головний протеїновий інгібітор, за допомогою якого регулюється катаболізм білків, зменшується протеолітична активність трипсину, хемотрипсину, плазміну, тромбіну, колагенази, еластази, а також панкреатичного калікреїну.

$\alpha_1$ -Антитрипсин відносять до «гострофазових» білків, і його вміст збільшується, головним чином, при гострих запальних процесах, пухлинах та інших захворюваннях, що супроводжуються порушенням ГЕБ. Нормальна концентрація в лікворі становить 10 – 45 мг / л. Синтезується в печінці, а у ліквор надходить із плазми.

**$\alpha_1$ -Глікопротеїни (LP-A)** – молекулярна маса 180–350 кДа. Основною його біологічною функцією є транспорт ліпідів і гормонів. У лікворі має плазматичне походження. Його нормальна концентрація відповідає 1–2,5 мг/л. При атеросклерозі встановлено збільшення вмісту  $\alpha_1$ -глобулінів. Співвідношення  $\alpha_1/\alpha_2$ -глобулінів підвищене. При цервікальних пухлинах і гліомах мосту кількість цих глобулінів також підвищується. Характерним є збільшення рівня  $\alpha_1$ -глобулінів при метастазах у мозок із пухлин ШКТ. Підвищення рівня глобулінів трапляється у хворих із ІМ, хореєю Гентінгтона, синдромом Мен'єра та ін. Зменшення кількості  $\alpha_1$ -глобулінів спостерігається при гіперкінетичному прогресуючому паненцефаліті.

**$\alpha_2$ -Глобуліни.** Нормальні значення варіюють у межах 9,0–42 мг/л (5–12 % від загального білка). Походження в лікворі їх плазматичне. Підвищений вміст  $\alpha_2$ -глобулінів спостерігається у хворих атеросклерозом, медулярними менінгіомами, гліомами мосту, полірадикулоневриті Гієна-Барє, БАС і медулярною компресією, а також при злоякісних гліальних і метастатичних процесах.

При метастатичних інтракраніальних пухлинах зміни цієї фракції трапляються у 78 % випадках. Субдуральні гематоми і цистицеркоз також викликають збільшення кількості  $\alpha_2$ -глобулінів. Зменшення їх концентрації визначається у хворих із медулярною компресією, РС, ІМ, нейросифілісом та ін.

**$\beta_1$ -Глобуліни.** Вміст перебуває у межах 13–54 мг/л (7,0–13,0 % від загального білка). Головними складовими  $\beta_1$ -глобулінів є трансферин, гемопексин,  $C_3$ -,  $C_4$ -компоненти та ін.  $\beta_1$ -Глобуліни мають переважно плазматичне походження. Зміни в цій фракції глобулінів виявляються дуже рідко. Збільшення рівня  $\beta_1$ -глобулінів спостерігається у хворих із ретробульбарним невритом, гліомами мосту, медулярними менінгеомами та ін.

**$\tau$ -Глобуліни.** Нормальні значення  $\tau$ -глобулінів перебувають у межах 6–26 мг/л (3–7 % загального білка). Вони мають мозкове походження. При паренхіматозних пошкодженнях ЦНС (нейросифіліс, дегенеративні захворювання) встановлене підвищення їх рівнів у лікворі. Подібне явище спостерігається також і у хворих із колагенозами, різними неврологічними ускладненнями. Значне збільшення кількості цієї фракції спостерігається при хворобах Альцгеймера і Піка. Встановлено відносно зменшення концентрації  $\tau$ -глобулінів при церебральних і спінальних менінгіомах, інтрамедулярних пухлинах.

**$\gamma$ -Глобуліни.** Нормальні концентрації  $\gamma$ -глобулінів знаходяться у межах від 0,7 до 50,0 мг/л (8 – 14 % загального білка). У чоловіків встановлено вищі їх значення, ніж у жінок. Із віком концентрація  $\gamma$ -глобулінів повільно збільшується. Вони можуть бути плазматичного і мозкового походження. Зміна

вмісту  $\gamma$ -глобулінів є одним із найважливіших показників. З цією фракцією транспортуються імуноглобуліни і  $\gamma$ -trace-фракції (протеїни з низькою молекулярною масою, що не пов'язані з імуноглобулінами).

Збільшення рівнів  $\gamma$ -глобулінів олігоклонального типу характерне насамперед для РС і гіперкінетичного прогресуючого паненцефаліту. Рідше щонайменше воно може спостерігатися також при нейросифілісі, туберкульозному менінгіті, при деяких енцефаломієлітах, ідіопатичному полірадикулоневриті та ін. Збільшення вмісту  $\gamma$ -глобулінів моноклонального типу трапляється головним чином при мієломі, макроглобулінемії та інших хворобах крові.

Зростання кількості глобулінів поліклонального типу спостерігається у хворих із церебральною атрофією, РС, нейросифілісом, пухлинами ЦНС, хронічним менінгітом і менінгоенцефалітами, БАС та ін. У невеликої частини хворих із РС може бути абсолютне або відносне збільшення рівня  $\gamma$ -глобулінів поліклонального типу.

Зміни в лікворній електрофореграмі не є суворо специфічними для певного захворювання. При деяких патологічних процесах їх використовують для діагностики, диференційної діагностики та прогнозування захворювання. У 1/3 випадків серозних менінгітів спостерігається легке збільшення рівнів  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -глобулінів.

У 60 % хворих визначене відносне зменшення кількості преальбуміну. Загострення туберкульозного менінгіту супроводжується підвищенням кількості загального білка і зменшенням рівня преальбуміну і  $\tau$ -глобулінів, а також незначним збільшенням вмісту  $\gamma$ -глобулінів. Із розвитком процесу рівень останніх продовжує підвищуватися. З переходом процесу в хронічний вміст  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -глобулінів збільшується. Електрофореграма наближається до так званого сироваткового типу. На пізній стадії, при нормалізації вмісту білка, збільшений рівень  $\gamma$ -глобулінів зберігається тривалий час.

При гнійних менінгітах паралельно з підвищенням вмісту загального білка спостерігається абсолютне і відносне зменшення преальбуміну і збільшення  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -глобулінів. Одержують типову фореграму сироваткового типу. Зі зменшенням кількості загального білка електрофоретичні зміни зникають швидко.

При енцефалітах на тлі нормального або злегка підвищеного вмісту загального білка спостерігаються значні зміни у фореграмі. Кількість альбуміну і  $\alpha$ -глобулінів відносно зменшена, а  $\gamma$ -глобулінів – відносно і абсолютно збільшена. Характерне субфракціонування  $\gamma$ -глобулінів. Часто спостерігається роздвоєння  $\tau$ -глобулінів і поява фракцій між  $\tau$ - і  $\gamma$ -глобулінами. Також

відмічається відносне зменшення кількості альбуміну і загальне збільшення рівня  $\gamma$ -глобулінів без субфракціонування.

За нормального або злегка підвищеного рівня загального білка у хворих із РС спостерігаються характерні зміни у протеїнограмі. Вміст  $\gamma$ -глобулінів підвищений. Співвідношення  $\beta$ - /  $\gamma$ -глобулінів знижене. Рівень альбуміну може бути злегка зменшений. У деяких випадках спостерігаються легке підвищення і роздвоєння  $\tau$ -глобулінів.

Для нейросифілісу характерне відносне зменшення вмісту альбуміну і різке збільшення  $\gamma$ -глобулінів (у 90 % випадків). Спостерігається так званий інвертований тип фореграми.

Полірадикулоневрит Гієна-Барє характеризується різким підвищенням рівня загального білка і значними змінами електрофореграми. Вміст преальбуміну різко зменшено, а  $\gamma$ -глобулінів – збільшено. Іноді з'являється фракція  $\tau$ -глобулінів. Електрофореграма часто буває сироваткового типу.

Зміни в протеїнограмі при пухлинах мозку різноманітні (від нормальних до сильно змінених). При доброякісних пухлинах зрушення зазвичай незначні. У значної більшості хворих зі злоякісними пухлинами зміни часто стосуються  $\alpha_1$ - і  $\gamma$ -глобулінів. При підвищенні рівня загального білка вміст преальбуміну,  $\alpha_2$ - і  $\tau$ -глобулінів зменшений, а  $\alpha_1$ - і  $\gamma$ -глобулінів – збільшений. При злоякісних гліальних і метастатичних пухлинах спостерігається одночасне або ізольоване підвищення вмісту  $\alpha_1$ - і  $\gamma$ -глобулінів.

При судинних захворюваннях електрофоретичні зміни різноманітні і неспецифічні. У хворих із минулими порушеннями мозкового кровообігу фореграми зазвичай нормальні. У 15–20 % хворих спостерігається збільшення рівня  $\gamma$ -глобулінів або  $\alpha_1$ -глобулінів. При ІМ нормопротеїнарагія або гіперпротеїнарагія супроводжуються у більшості хворих нормальною протеїнограмою, а у решти – збільшенням вмісту  $\gamma$ -глобулінів із або без відносного зменшення рівня преальбуміну. Приблизно у 20 % хворих спостерігається збільшення кількості глобулінів і приблизно у 15 % –  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -глобулінів.

У хворих із геморагічною трансформацією часто спостерігається сильно виражена гіперпротеїнарагія, яка нерідко супроводжується диспротеїнарагією, що спричинена збільшенням кількості  $\gamma$ -глобулінів і рідко –  $\alpha_1$ -глобулінів. У хворих із ВМК і САК зазвичай спостерігається сироватковий тип фореграми, особливо при вираженій гіперпротеїнарагії.

Дегенеративні та травматичні захворювання ЦНС здебільшого не дають характерних електрофоретичних змін ЦСР.

**$\alpha_1$ -Кислий глікопротеїн (AAG)** – білок із молекулярною масою 44,1 кДа. Синтезується в печінці і лейкоцитах. Після попадання в кров він швидко

виводиться, з'єднуючись із будь-яким рецепторним протеїном. Встановлено, що  $\alpha_1$ -кислий глікопротеїн регулює імунну відповідь, він належить до «гострофазових» білків, і його концентрація збільшується при запальних процесах, пухлинах і вагітності. Нормальний вміст ААГ у ЦСР приблизно 1–12,5 мг/л.

**Церулоплазмін** – білок із молекулярною масою 152 кДа, гідродинамічним радіусом 4,68 нм. Переносить близько 95 % всієї міді в організмі. Синтезується в печінці. Церулоплазмін відносять до «гострофазових» білків. Його нормальна концентрація у лікворі близько 1 мг/л. Вона збільшується при гострих запальних процесах, підвищеній проникності капілярного ендотелію, уповільненні циркуляції ліквору, пухлинах.

**Гаптоглобін** – існують як мономери з молекулярною масою 85–100 кДа і димери – 160–169 кДа. Синтезуються в печінці, але трапляється й у позапечінковому синтезі. Основне значення – транспортування гемоглобіну. Гаптоглобін утворює комплекс гаптоглобін-гемоглобін із великою молекулярною масою, що погано віддає кров. Комплекси мають пероксидазну дію. Гаптоглобін ліквору має плазматичне походження. Нормальна концентрація у ЦСР становить 0,5–2,5 мг/л. Гаптоглобін також відносять до «гострофазових білків». Концентрація у лікворі збільшується при судинних захворюваннях, периферичних невропатіях і пухлинах.

**$\alpha_2$ -Макроглобулін** – білок із молекулярною масою 798 кДа і гідродинамічним радіусом 9,35 нм. Це неспецифічний протеїназний інгібітор. Пригнічує трипсин, хемотрипсин, тромбін, еластазу, плазмовий калікреїн. Це ключовий фактор у комплексних взаєминах між коагуляційною, фібринолітичною і калікреїновою ензимними системами.  $\alpha_2$ -Макроглобулін бере участь у транспорті деяких білків і гормонів, синтезується головним чином у печінці, але трапляється й у позапечінковому синтезі, очевидно, у макрофагах.

При демієлінізуючих захворюваннях ЦНС, менінгітах, пухлинах, захворюваннях, що пов'язані з порушенням ГЕБ, спостерігається збільшення вмісту  $\alpha_2$ -макроглобуліну. Цей білок внаслідок великої молекулярної маси і високого гідродинамічного радіуса може використовуватися для оцінювання стану ГЕБ. Його концентрація в лікворі становить 2–7 мг/л.

**$\alpha_2$ -Ліпопротеїн** містить всього 7–8 % білка. Молекулярна маса його становить  $10\text{--}20 \times 10^6$ . Трапляється тільки в концентрованому лікворі при використанні високочутливої техніки. У нормальній ЦСР він не виявляється. Кількість  $\alpha_2$ -ліпопротеїну збільшується при компресії спинного мозку, менінгітах і деяких судинних захворюваннях.

**Трансферин** – білок із молекулярною масою 81 кДа, гідродинамічним радіусом 3,67 нм. Кожна молекула трансферину з'єднується з двома атомами заліза. Основною його фізіологічною функцією є утворенням комплексів із залізом, після цього вони легко дисоціюють і вивільнюють залізо. Трансферин синтезується в печінці, але існує і позапечінковий синтез, головним чином у ретикулоендотеліальній системі і деяких ендокринних тканинах.

Референтним значенням трансферину в ЦСР вважають 10–36 мг/л. Його концентрація збільшується при зростанні загального білка, особливо при гнійних менінгітах, пухлинах, судинних захворюваннях, компресії спинного мозку. Важливе діагностичне значення має коефіцієнт альбумін / трансферин, зміна якого спостерігається при полірадикулоневритах, РС, бактеріальних і вірусних менінгітах.

**Гемопексин (серомукоїд)** – молекулярна маса 57–80 кДа, є  $\beta$ -глобуліном і виконує транспортну функцію. Він переносить гем-складову частину гемоглобіну, міоглобіну та інших білків. Синтезується в печінці, але, імовірно, і поза нею. Виявляється як нормальна складова частина ліквору у межах 0,5–1,5 мг/л. Гіперпротеїнарія супроводжується підвищенням його значення, але співвідношення гемопексин / альбумін при цьому залишається майже без змін.

**$\beta$ -Ліпопротеїн (LPB)** – білок із молекулярною масою близько 2400 кДа, гідродинамічним радіусом 12,4 нм. Бере участь у транспорті холестерину, деяких гормонів та інших речовин. Внаслідок дуже високої молекулярної маси і гідродинамічного радіуса затримується ГЕБ. У лікворі референтна група не встановлена. LP-B вважається важливим показником для оцінювання функціонального стану бар'єра. Збільшення його вмісту виявлено при інфільтруючих мозкових пухлинах, компресії спинного мозку, гнійних менінгітах та ін.

**Фібриноген** – білок із молекулярною масою 340 кДа, гідродинамічним радіусом 10,8 нм. Є важливим фактором згортання (фактор I). Синтезується у печінці і належить до «гострофазових» білків. Вміст фібриногену збільшується при гострих запальних процесах. У нормальному лікворі він виявляється тільки при використанні високочутливої радіоімунологічної техніки. Фібриноген є важливим показником неправильного функціонування ГЕБ. Його кількість збільшується при тяжких патологічних процесах, пов'язаних із дисфункцією бар'єра, наприклад САК, туберкульозному менінгіті та ін.

**Комплемент** – у лікворі виявлено чотири класичні компоненти комплементної системи. Найвищі значення встановлені для  $C_1$  і  $C_3$ . Молекулярна маса  $C_1$ -комплемента 150 кДа,  $C_2$  – 117 кДа,  $C_3$  ( $\beta_1$ -глобулін) – 185 кДа і  $C_4$  ( $\beta_1E$ -глобулін) – 200 кДа. Вміст частин комплементу у лікворі

нижче на 0,3 %, ніж їх концентрації в плазмі. Зменшення гемолітичної активності та зниження вмісту C<sub>3</sub>- і C<sub>4</sub>-компонентів виявляються при РС і деяких нейроінфекціях.

***β<sub>2</sub>-Мікроглобулін*** – малий протеїн із молекулярною масою 11,8 кДа. Він утворюється лімфоцитами, функція його не уточнена. β<sub>2</sub>-Мікроглобулін спостерігається у вільній формі в усіх рідинах тіла, включаючи ліквор, і на поверхні всіх ядерних клітин. Бере участь у ряді імунних реакцій, пов'язаних із швидкою клітинною проліферацією.

Встановлено, що рівень його в плазмі та лікворі майже однаковий. β<sub>2</sub>-Мікроглобулін визначається, головним чином, за допомогою радіоімунологічних методів. Референтні значення його – 1,20–1,81 мг/л. З віком його концентрація збільшується. Підвищення концентрації цих протеїнів виявлене при гострому лейкозі, злоякісних лімфомах, злоякісних пухлинах, метастазах і тяжких нейроінфекціях.

***Мієлін основний протеїн*** – специфічний для нервової тканини білок. Це один із трьох протеїнів, із яких побудований мієлін. Мієлін основний протеїн становить 30 % від загального мієлінового білка. Його молекулярна маса дорівнює 18 кДа. У нормі тільки у 1/3 ліквору може бути встановлений даний білок у концентрації до 25 нг/л. На даний час відомо, що збільшення мієліну в ЦСР спостерігається не тільки при гострих демієлінізуючих процесах, а і при судинних катастрофах, вірусному менінгоенцефаліті та гідроцефалії.

***α<sub>1</sub>-Мікроглобулін*** – це глікопротеїн із молекулярною масою 33 кДа. Вважається, що він має плазматичне походження і внаслідок невеликої молекулярної маси повинен легко проникати через ГЕБ. Низький вміст α<sub>1</sub>-мікроглобуліну у лікворі, імовірно, пов'язаний із можливістю молекул утворювати комплекси з IgA, що ускладнює його проникнення через бар'єри. Референтні значення концентрації α<sub>1</sub>-мікроглобуліну – 34,8±1,6 мкг/л. При ІМ, вірусних менінгітах, гострому лейкозі, тяжкому менінгоенцефаліті та інших захворюваннях спостерігається збільшення його значень.

***Астропротеїн*** – специфічний білок для астроцитів. У нормальному лікворі астропротеїн відсутній. У пухлинних тканинах ЦНС виявлена низька його концентрація, яку вважають показником злоякісності процесу. У сусідніх із пухлиною тканинах концентрація астропротеїну також підвищена. Він виявляється у 50 % хворих із гліальними пухлинами і більше ніж у 70 % хворих із гліобластомами.

***Гліальний протеїн S-100*** – білок, специфічний для нервової тканини. Розміщений головним чином у гліальних клітинах ЦНС і шванівських оболонках периферичної нервової системи. Його наявність у лікворі вважають індикатором деструкції нервової тканини. У нормальному лікворі концентрація

гліального протеїну S-100 – 0,16–0,33 мг/л. Його вміст збільшується при загостренні РС, гострому енцефаліті, БАС, деяких поліневритах і пухлинах. Він є показником гострих клітинних пошкоджень мозкової паренхіми при ІМ і САК.

**Фібринопектин** – глікопротеїн із молекулярною масою 2 кДа, що міститься в астрогліальних клітинах. Вважається, що в ЦСР він з'являється з плазми і мозкової тканини. Нормальний вміст становить  $3 \pm 1,6$  мг/л. Кількість фібрिनотину збільшується в лікворі у хворих із астроцитомами і метастатичними карциномами.

**Інтерферон** – протеїн або протеїни, які пригнічують реплікацію різних вірусів. Утворюється в результаті екзогенних стимулів до різних видів клітин. У лікворі інтерферон походить із плазми, де його рівень високий. Установлені високі концентрації інтерферону у хворих із гострим енцефалітом і вірусним менінгітом.

За допомогою сучасних імунохімічних методик у ЦСР виявлені сліди білків, що не виявлені у плазмі –  ***$\beta$ -trace і  $\gamma$ -trace білки***.

Перший протеїн виявляється у лікворі тільки тоді, коли використовується антилікворна антисироватка. Його кількість становить близько 7 % від загального вмісту білків. У референтному лікворі кількість  $\beta$ -trace нижча 5 мг/л. Більш висока його концентрація у нормальній ЦСР порівняно з іншими біологічними рідинами підтверджує припущення, що він синтезується у ЦНС. Збільшення його рівнів пов'язане з розпаданням мієліну при різних патологічних процесах (РС, пухлинах та ін.).

Другий протеїн також виявляється в лікворі при використанні антилікворної антисироватки. У ЦСР він міститься у більш високій концентрації, ніж у плазмі.

**IgA** – протеїн із молекулярною масою 160 кДа. Є носієм специфічних антитіл. Секреторні IgA – домінуючі імуноглобуліни в усіх секретах (молозиві, молоці, слині, сльозах, секретах дихальних і сечостатевої шляхів), які захищають слизові оболонки від різних інфекцій. У сироватці та лікворі активує комплемент альтернативним шляхом.

Нормальна концентрація IgA у ЦСР 1–5 мг/л. Збільшення вмісту IgA спостерігається частіше при порушеннях ГЕБ і є характерним для гострих і підгострих нейроінфекцій. Рівень IgA зростає при демієлінізуючих захворюваннях, мозковій неоплазмі, судинних захворюваннях і менінгітах.

**IgG** – імуноглобулін із молекулярною масою 160 кДа. Є основним носієм специфічних антитіл і представником імуноглобулінів у біологічних рідинах, зокрема в лікворі.



IgG відповідає за з'єднання з антигеном шляхом реакції преципітації, аглютинації, з'єднання з комплементом, нейтралізацію вірусів, токсинів та ін. У нормальному лікворі він майже повністю походить із плазми, але при патологічних станах встановлений інтратекальний його синтез.

Нормальний вміст IgG у лікворі перебуває у межах 5–50 мг/л. Збільшення концентрації даного протеїну характерне для великої кількості захворювань нервової системи, таких, як прогресуючий паненцефаліт, менінгіт і менінгоенцефаліт, деяких судинних захворювань (табл. 21).

**IgM** – імуноглобулін із молекулярною масою 900 кДа. Характерні аглютинаційні здатності цієї молекули, наприклад, виключно ефективна фіксація комплементу. Через свої великі розміри він важко проходить через ГЕБ. Мономери розміщені на плазмовій мембрані лімфоцитів і виконують роль антигенних рецепторів при перенесенні інформації для диференціювання В-лімфоцитів.

У первинній імунній відповіді IgM з'являються перед IgG і при нейроінфекціях переходять у ЦСР при пошкодженні ГЕБ. Референтні його межі 0,1–0,6 мг/л. Підвищені значення IgM фіксуються при пухлинах, гнійних менінгітах і РС.

**IgD** – імуноглобулін із молекулярною масою 17 кДа. Це головний імуноглобулін мембран В-лімфоцитів, що слугує рецептором. У нормі в лікворі IgD не виявляється.

**IgE** – імуноглобулін із молекулярною масою 190 кДа. Він втягується в процес при алергічних захворюваннях. Продукується плазмоцитами в бронхах, інтестинальних лімфатичних вузлах, з'єднується з базофільними гранулоцитами, мастоцитами і сенсibiliзує їх. У результаті цього вивільняється ряд медіаторів. У нормі в лікворі IgE не виявляється. При різних алергічних захворюваннях, пов'язаних із високою кількістю загального білка у ЦСР, збільшення рівня IgE незначне.

Дискусійним залишається питання щодо інтратекального синтезу IgA, який спостерігається при багатьох, в основному запальних захворюваннях ЦНС. Між  $Q_{alb}$  і коефіцієнтом вмісту IgG у сироватці крові та ЦСР існує тісний взаємозв'язок, що дозволяє обчислити індекс IgG ( $Q_{IgG} / Q_{alb}$ ). Гіперболічна формула Райбера і розширені індекси імуноглобуліну Омана базуються на демонстрації нелінійних взаємовідношень між коефіцієнтом  $Q_{alb}$  і коефіцієнтами концентрації IgA, IgG і IgM у лікворі. Для точного виявлення інтратекального синтезу IgG найбільш показовим є виявлення олігоклональних IgG.

У дослідженнях, у яких проводили аналіз ЦСР у пацієнтів із РС і з іншими неврологічними захворюваннями, більш точні дані дають нелінійні

формули. Формули інтратекального синтезу IgA, IgG і IgM дозволяють визначити різні інфекційні захворювання нервової системи. Однак існують дані, що свідчать про те, що підвищені значення у формулі Райбера не завжди визначають інтратекальний синтез IgM. Таке підвищення спостерігалось і у пацієнтів із незапальними захворюваннями без наявності олігоклональних IgM у ЦСР.

**Таблиця 21 – Імуноглобуліни ЦСР при різноманітних неврологічних захворюваннях, мг/л**

Захворювання	Загальний білок, г/л	IgG	IgA	IgM	β-Ліпопротеїни
Гострі запальні захворювання	1,69±0,36	113,0±25,0	14,0±7,5	6,3±3,5	4,5±2,7
Хронічні запальні захворювання	0,744±0,268	62,0±2,0	4,0±22,0	4,0±3,6	2,8±2,2
Туберкульозний менінгіт	0,718±0,142	97,0±3,0	6,0±2,6	7,5±4,2	4,0±3,1
РС	0,392±0,171	57,0±1,0	4,0±2,5	1,0±2,2	0,0
ТІА	0,387±0,149	48,0±3,0	2,1±4,1	0,0	-
ІМ	0,531±0,351	63,0±4,0	4,0±7,0	0,2±1,8	2,5±3,1
Інсульт-гематома	0,879±0,850	104,0±57,0	9,2±15,0	1,5±4,0	-
ВМК із проривом крові у шлуночки	6,213±6,63	200,0±123,0	29,0±20,0	1860±17,0	31,0±2,5
САК	1,542±2,049	85,0±6,0	11,1±12,0	1,1±5,0	-
Нейросифіліс	0,425±0,102	53,0±3,0	5,0±2,5	0,0	1,5±2,0
Злоякісні пухлини	0,914±0,205	62,0±3,0	4,2±3,4	9,6±4,1	7,2±3,6
Доброякісні пухлини	0,773±0,168	42,2±1,0	3,2±2,4	6,1±3,2	3,2±2,7
Епілепсія	0,312±0,069	13,0±7,0	1,0±2,0	0,0	0,0
Кили міжхребцевих	0,460±0,15	17,0±5,0	4,0±2,0	5,0±2,0	4,0±2,0

дисків	0	0			
--------	---	---	--	--	--

У цілому не існує переконливих даних, що свідчать про переваги кількісних аналізів синтезу інtrateкального Ig для діагностики неврологічних захворювань. Однак при підозрі на РС індекс IgG може застосовуватися для виявлення інtrateкального синтезу IgG.

Визначення інtrateкальних олігоклональних IgG у ЦСР дуже важливе з діагностичної точки зору, оскільки це один із лабораторних критеріїв, що значною мірою допомагає в діагностиці РС. До того ж цей показник може бути корисним при діагностиці таких автоімунних захворювань ЦНС, як паранеопластичні та інфекційні процеси.

Оскільки ЦСР за своєю природою є ультрафільтратом плазми, вона містить Ig, які пасивно переносяться з плазми, а також синтезуються локально. Таким чином, будь-який системний патерн продукції Ig у плазмі або сироватці знаходить своє відображення у лікворі. Тому при проведенні аналізу ЦСР на олігоклональні антитіла обов'язково необхідно проводити паралельний аналіз крові.

Антитілогенез олігоклональних інtrateкальних IgG не є специфічним. Таким чином, локальний синтез олігоклональних антитіл повинен оцінюватися тільки у клінічному контексті.

***C-реактивний протеїн (CRP)*** – білок із молекулярною масою 135–140 кДа. Синтезується в гепатоцитах. CRP з'єднується селективно з деякими підкласами Т-лімфоцитів і пригнічує деякі їх функції. Збільшення його кількості обумовлене підвищенням фагоцитарної активності. Референтні значення в лікворі досі не уточнені. Збільшена концентрація в ЦСР спостерігається у хворих зі склеродермією, ревматоїдними захворюваннями.

Фізіологічним антагоністом синтезу NO є один із найпотужніших вазоконстрикторів ендотелін (ЕТ). Поліпептидна природа і структура його була вивчена у 1988 р. Різноманітність ендотелійзалежних ефектів певною мірою обумовлена поліморфізмом самого ендотеліну та його локалізації.

Виділено 3 ізоформи ЕТ і уточнені джерела їх синтезу: ЕТ-1 продукується, головним чином, в ендотелії і гладком'язових клітинах судин, щонайменше – нейронами і клітинами деяких внутрішніх органів; джерела ЕТ-2 – нирки, шлунково-кишковий тракт, міокард, плацента, матка, а ЕТ-3 – головний мозок, шлунково-кишковий тракт, легені, нирки.

У високих концентраціях ендотеліни опосередковують вазоконстрикцію артерій і вен шляхом активації  $Ca^{2+}$ -каналів, стимулюють проліферацію гладких м'язів і фібробластів судинної стінки, які беруть участь у процесах запрограмованої клітинної загибелі – апоптозу, викликають експресію

адгезивних молекул. Вважається, що підвищення плазмової концентрації ендотеліну є маркером ІМ.

Таким чином, утворення протеїнів ЦСР – це складний, безперервний процес, напряду залежний від функціонування ГЕБ, в якому бере участь не тільки кров, але і речовина мозку. Будь-які патологічні процеси завжди супроводжуються дисфункцією бар'єра, змінами метаболізму нервової тканини, набряком головного мозку, розвитком ЕД і створюють нові, додаткові фактори, що впливають на склад протеїнів та їх комплексів у лікворі.

## ЕНЗИМИ ЛІКВОРУ

Існує три основних джерела ензимів у ЦСР. Проникнення даних сполук із плазми крові в ліквор залежить від функціонального стану ГЕБ та фізико-хімічних особливостей їх молекул. Зазвичай активність ензимів у ЦСР нижча, ніж у сироватці.

Нормальна та патологічно змінена мозкова тканина також є одним із джерел ензимів ліквору. Ензимна активність у мозковій паренхімі у 1000 разів вища, ніж у ЦСР.

Клітини ЦСР, включаючи мікроорганізми, відіграють велике значення для визначення ензимного рівня. Внаслідок безперервного розпадання клітин у лікворі безперервно вивільнюються їх власні ензими. Лейкоцити багаті протеолітичними ензимами і лужною фосфатазою, лімфоцити – кислою фосфатазою, еритроцити – ацетилхолінестеразою та ін.

Ензимна активність ліквору виражається у міжнародних одиницях / літр (МО/л), міжнародних міліюдиницях / мл (МмО/мл), міжнародних одиницях / мг білка ліквору (МО/мг).

На сьогодні у ЦСР відомо близько 30 ензимів. У таблиці 22 наведено ензими, які мають найбільше діагностичне значення при різних захворюваннях ЦНС.

**Аденілаткіназа.** Нормальні значення – від 0,0 до 0,26 МО/л. Активність її підвищується при гострих запальних процесах, атрофіях або пухлинах і залишається нормальною у хворих із дегенеративними і хронічними запальними процесами.

**Альдолаза (АЛД).** Нормальні значення – від 0,013 до 0,665 МО/л. Найбільша її активність – у лікворі новонароджених, із віком вона зменшується. Зі збільшенням концентрації лікворних білків активність АЛД зростає. Найбільше підвищення фіксується при ЧМТ, злоякісних пухлинах, туберкульозному менінгіті, епілепсії, нейросифілісі, РС, атеросклерозі.

**Аденозин-5-трифосфатаза (АТФ-аза)** у нормі у ЦСР відсутня. Бере участь в електролітному транспорті ( $\text{Na}^+$ -насос). Виявлена значна її активність

у стінках капілярів. При дегенеративних і запальних процесах активність АТФ-ази у лікворі дещо підвищена. У хворих із судинними захворюваннями ЦНС вона підвищена значно і є показником участі мозкової паренхіми.

**Амілаза.** Нормальні значення – від 0,0 до 3,0 МО/л. Активність її підвищується при прогресивному паралічі та менінгітах. Активність у лікворі не корелює з активністю в сироватці крові.

**Аргіназа.** Нормальні значення – від 0,0 до 0,5 МО/л або від 0,0 до 2,0 МО/мг білка. Активність її не залежить від кількості клітин і білкового вмісту в ЦСР. Підвищена активність у лікворі виявлена у хворих із епілепсією і церебральною атрофією.

**Таблиця 22 – Ензимна активність у ЦСР при різних захворюваннях, МО/л**

Захворювання	АЛД	АСТ	КК	ЛДГ	ГФІ
Вірусний менінгіт	0,5±0,35	3,5±1,2	4,2±3,1	18,5±8,9	4,9±3,8
Гнійний менінгіт	0,9±0,72	25,9±8,8	5,2±3,2	55,5±12,3	56,7±18,2
Туберкульозний менінгіт	3,2±2,3	16,8±4,2	4,6±3,2	35,4±10,5	38,5±6,8
Сифіліс	0,7±0,45	10,5±1,6	5,3±2,1	25,5±9,2	5,5±4,1
ІМ	0,9±0,83	9,7±2,8	6,8±4,5	37,2±10,3	8,3±2,5
ВМК	1,2±0,85	12,5±3,2	7,5±3,5	25,4±9,5	8,5±3,5
САК	1,6±1,0	16,2±8,7	8,9±6,3	40,5±14,3	8,9±6,3
Арахноїдити	0,3±0,32	3,2±2,5	6,5±5,3	13,8±8,2	6,9±5,3
Доброякісні пухлини	0,5±0,38	8,9±3,2	6,2±3,8	20,2±11,3	9,8±3,8
Злоякісні пухлини	1,6±2,3	15,5±6,3	12,5±6,6	38,9±14,5	35,5±6,6
РС	0,3±0,22	3,1±1,3	3,9±3,1	10,1±2,2	2,2±3,1
Епілепсія	0,5±0,32	3,6±1,5	4,6±2,7	14,6±8,2	4,8±3,3
Кила міжхребцевого диска	0,4±0,31	2,5±1,0	5,8±4,1	15,3±5,5	5,8±5,1

**Арилсульфатаза.** Нормальні значення – від 0,0 до 4,0 МО/л або 0,0 до 1,2 МО/мг білка. Активність зростає при тяжких запальних процесах і є нормальною у хворих із хоресою Гентінгтона.

**Амінотрансферази – аспаратамінотрансфераза (АСТ) і аланінамінотрансфераза (АЛТ).** Нормальні значення для АСТ – від 0,0 до 10,0 МО/л, для АЛТ – від 0,0 до 5,0 МО/л. Гендерні відмінності не виявлені. Активність АСТ повільно збільшується з віком. Висока активність АСТ у лікворі є результатом порушення функціонування ГЕБ, а також змін у мозковій паренхімі. Більшість авторів вважають, що важливим є збільшення АСТ у ЦСР при судинних захворюваннях.

Значно підвищена активність АСТ у хворих із ВМК. Збільшення її починається через 10–18 годин після початку захворювання і досягає свого максимуму на 40–80-й годині, після цього на 10–15-ту добу повертається до вихідного рівня. При тромбозі мозкових судин збільшення активності АСТ починається дещо пізніше (на 4–6-ту добу) і виражене слабше.

Вміст амінотрансфераз підвищений переважно у хворих із гострими запальними захворюваннями, найбільше виражений при туберкульозному і гнійних менінгітах. При ЧМТ, пухлинах ЦНС також спостерігається підвищення концентрації АСТ. Завжди простежується паралельність між активністю ферментів і тяжкістю травми.

В окремих випадках активність АСТ збільшується у 5–10 разів порівняно з нормою. Описані окремі випадки підвищення рівня ферменту при паркінсонізмі, хореї, гідроцефалії, епілепсії, шизофренії і прогресуючій м'язовій дистрофії.

***β-Галактозидаза.*** Нормальні значення – від 0,0 до 0,6 МО/л. Активність її дещо підвищується при гнійних менінгітах.

***β-Глюкуронідаза.*** Нормальні значення –  $28,2 \pm 1,3$  МО/л. Мозкові оболонки і хоріоїдальні сплетення багаті цим ферментом. Іноді β-глюкуронідазу розглядають як показник пошкодження гліальних клітин. Велике значення має збільшення її активності при гострих демієлізуючих захворюваннях, злоякісних гліомах і менінгоенцефаліті. Зменшення її виявлене у хворих із деменцією.

***Глюкозофосфатізомераза (ДФІ).*** Нормальні значення – від 1,0 до 10,0 МО/л. Велике діагностичне значення ГФІ має при менінгітах і пухлинах. При гнійних менінгітах збільшення концентрації ферменту фіксується в 10–20 разів вище норми. Це викликано високим плеоцитозом, оскільки лейкоцити дуже багаті на ДФІ. При туберкульозному менінгіті ферментна активність підвищена на гострій фазі захворювання.

***γ-Глютамілтранспептидаза (ГГТП).*** Нормальні значення –  $2,5 \pm 0,7$  МО/л. Це ключовий фермент у мембрані нервових клітин, бере участь у перенесенні амінокислот через клітинні мембрани. Найбільш висока активність його зафіксована в гліальних клітинах і кровоносних судинах. Завжди виявляється збільшення активності ГГТП при мозкових інсультах, більше виражене при геморагічних. Середні значення при ІМ – близько 20 МО/л, а при ВМК – близько 44 МО/л. Ферментна активність залежить від кількості клітин у лікворі. Підвищений рівень ферментів спостерігається у хворих із пухлинами ЦНС.

***Енолаза.*** Нормальні значення – від 0,2 до 1,1 МО/л. Енолаза – добре представлений фермент у деяких клітинах нервової тканини. На відміну від

деяких інших ферментів, таких, як ЛДГ і АЛД, він не зв'язується з мікроструктурами цитоплазми, тому енолаза набагато легше вивільнюється з клітин і проникає в екстрацелюлярний мозковий простір або ЦСР. Процеси, що призводять до ішемії, некрозу, демієлінізації, супроводжуються високою енолазною активністю.

Активність енолази – важливий показник пухлин ЦНС на ранніх стадіях їх розвитку, особливо при астроцитомі. У той час, коли патологічний процес поширюється і на оболонки мозку, ензимна активність буває більш високою порівняно з тією, яку викликає тільки пошкодження самої паренхіми. Висока активність енолази також виявляється при менінгітах, особливо бактеріальних, менінгоенцефалітах, РС, деяких доброякісних пухлинах, аденомах гіпофіза та ін.

**Естерази.** Нормальні значення –  $75 \pm 1,8$  МО/л. Підвищення активності спостерігається у хворих із демієлінізуючими захворюваннями. Активність їх стає нормальною при переході процесу в хронічну стадію.

**Ізоцитратдегідрогеназа (ЩДГ).** Нормальні значення – від 0,0 до  $12 \pm 2,7$  МО/л у дорослих, від 0,9 до  $1,7 \pm 2,1$  МО/л у дітей. Підвищення активності ЩДГ виявлене у хворих із епілепсією, церебральним паралічем, вірусними інфекціями, менінгітами, пухлинами.

**Креатинкіназа (КК).** Нормальні значення – від 0,0 до 11,0 МО/л. Міститься в мозковій тканині в дуже високій концентрації і локалізується переважно в цитоплазмі. Необхідна для підтримки рівня АТФ. КК майже відсутня в лейкоцитах і еритроцитах, що досить істотно впливає на оцінку лікворної активності при плеоцитозі. Вміст ферменту не залежить від концентрації білків у лікворі та рівнів ензимів у сироватці крові.

Активність КК підвищена при судинних мозкових захворюваннях, пухлинах, епілепсії, менінгітах. Максимальна КК-активність спостерігається через 48–72 години після розвитку мозкового інсульту. У хворих із закритими ЧМТ активність корелює з тяжкістю травми.

**Лактатдегідрогеназа (ЛДГ).** Нормальні значення – від 5,0 до 40,0 МО/л. Активність ЛДГ з віком дещо збільшується і не залежить від статі. Рівень ферменту підвищений у хворих із судинними захворюваннями, а особливо з геморагіями. При ВМК максимум ензимної активності спостерігається між 24-ю і 72-ю годинами. Дуже важливе виявлення підвищення ЛДГ-активності у хворих із пухлинами, особливо з метастазами і бактеріальними менінгітами. Інсують дані про підвищення активності при амавротичній ідіотії, ЧМТ, дегенеративних захворюваннях, поліневритах.

**Лейцинамінопептидаза (ЛАП).** Нормальні значення – від 0,0 до 3,0 МО/л або 1,0–55,0 МО/мг білка. Активність ЛАП збільшується з

підвищенням рівня загального білка. Зазвичай підвищена активність трапляється у хворих із пухлинами ЦНС, церебральною атрофією, менінгітах, особливо пневмококових. У останніх активність ЛАП нормалізується раніше, ніж рівень клітин і білка.

**Лізоцим.** Виявляється у ЦСР не завжди і концентрація його зазвичай нижча 1,5 мг/мл або становить близько 1 % від рівня в сироватці крові. Лізоцим є нормальною складовою частиною багатьох біологічних рідин і тканин. Цей білок має ензимну дію і може деполімеризувати стінки деяких бактерій. Особливо багаті на лізоцим сегментоядерні, нейтрофільні гранулоцити і деякі макрофаги. Вважається, що фермент може слугувати індикатором запальних і неопластичних процесів у ЦНС. Високий рівень його виявлений при бактеріальних менінгітах, пухлинах, здебільшого вірусних менінгітах та ін.

**Ліпази.** У нормальному лікворі їх активність майже дорівнює 0,0 МО/л. Вона збільшується при значній гіперпротеїнарії. Існують дані про підвищену активність ліпаз при амавротичній ідіотії та ліпоїдозі.

**Малатдегідрогеназа (МДГ).** Нормальні значення –  $30,0 \pm 11,0$  МО/л. Активність МДГ з віком не змінюється і залежить від вмісту білка. Підвищення рівня у лікворі свідчить про тяжкий запальний процес. Це явище значно виражене у хворих із туберкульозним менінгітом. Також МДГ-активність спостерігається при епілепсії, дегенеративних захворюваннях, пухлинах.

**Піруваткіназа (ПК).** Нормальні значення – від 0,0 до 8,0 МО/л. Активність ПК збільшена при первинних і вторинних мозкових пухлинах, особливо злоякісних, гнійних менінгітах, ВМК, аденомі гіпофіза, гідроцефалії, РС та ін.

**Протеїнази.** У лікворі виявлені три типи протеїназ: кисла (рН 5,0), нейтральна (рН 7,1) і лужна (рН 8,0). Нейтральні і кислі протеїнази гідролізують білки. Припускають, що кисла протеїназа утворюється при розпаданні лейкоцитів. Кількість даних ферментів збільшується при демієлінізуючих процесах, пухлинах і судинних захворюваннях.

**Рибонуклеаза.** Нормальні значення –  $269 \pm 95$  МО/л. Активність рибонуклеази значно збільшується при пухлинах, хронічних серцево-судинних захворюваннях.

**Лужна і кисла фосфатази (ЛФ і КФ).** Нормальні значення ЛФ – від 0,0 до 6,0 МО/л, КФ – від 0,0 до 2,0 МО/л. Кількість фосфатаз підвищується при менінгітах і поліомієліті. Вважається, що збільшення рівня фосфатази є характерною ознакою туберкульозного менінгіту. При церебральній атрофії, судинних захворюваннях, хореї Гентінгтона спостерігається підвищення вмісту КФ у лікворі без відповідного збільшення в плазмі. Підвищення ЛФ-активності у ЦСР характерне для інсульту.



**Фосфоліпази  $A_1$  і  $A_2$ .** Нормальні значення цих ензимів дуже низькі і, за даними деяких авторів, – навіть нульові.

При вивченні фосфоліпаз встановлено їх участь в обміні гліцеринфосфатидів. Фосфоліпаза  $A_1$  локалізована в мікросомах, у той час як фосфоліпаза  $A_2$  – головним чином у мітохондріях.

При процесах, пов'язаних із демієлінізацією, спостерігається значне збільшення рівня фосфоліпаз у мозковій тканині і ЦСР. Підвищення активності фосфоліпаз у лікворі спостерігається при РС, підгострому склерозивному паненцефаліті, експериментальному алергічному енцефаломієліті й т. ін.

**Холінестераза (ХЕ).** Ліквор у нормі містить істинну ХЕ (ацетилхолінестеразу), псевдохолінестеразу і холінацетилтрансферазу (холінацетилазу). Нормальні значення відповідно: загальна холіноестераза –  $17,5 \pm 4,1$  МО/л; ацетилхолінестераза –  $1,2 \pm 0,9$  МО/л; псевдохоліноестераза –  $11,3 \pm 2,9$  МО/л і холінацетилаза –  $0,187 \pm 0,073$  МО/л. У вентрикулярному, субокципітальному та люмбальному лікворі ХЕ-активність різна. Нейрони й еритроцити містять найбільше істинної ХЕ, а гліальні клітини і плазма – псевдохоліноестерази.

Підвищені значення спостерігаються при менінгітах, синдромі Гієна-Барє й гідроцефалії. При цих станах збільшена кількість псевдохолінестерази пояснюється пошкодженням ГЕБ. У хворих із пухлинами мозку та мозковою деструкцією (абсцес) підвищено вміст загальної ХЕ. При міастенії збільшена активність істинної ХЕ. При РС вміст ензиму знижений.

## НЕБІЛКОВИЙ АЗОТ ЦСР

Під **небілковим азотом (НБА)** мають на увазі азот небілкових речовин, тобто органічні сполуки в ЦСР, що не містять білка. До НБА належить азот багатьох речовин – сечовини, амінокислот, сечової кислоти, індикану, аміаку та ін. За нормальних умов співвідношення небілкового азоту в сироватці / лікворі становить 1,5–1,7. Зменшення його за рахунок збільшення НБА є ознакою дисфункції ГЕБ. У коматозному стані це співвідношення може зменшитися до 1 і нижче. Чим нижче цей показник, тим менш сприятливим буде прогноз.

**Амінокислоти (АК).** Концентрація АК у лікворі становить близько третини концентрації АК у плазмі. Вони потрапляють у ЦСР із ЦНС, де перебувають у вільному стані (до 20 %) та плазми крові. У їх видаленні беруть участь хоріоїдальні сплетення, інтракраніальні капіляри й епендимальна тканина.

Загальний амінокислотний вміст у лікворі становить 750–850 мкмоль. Глутамін є основною кислотою і його концентрація становить близько 550–580 мкмоль/л, тобто близько 70–75 % амінокислотної концентрації. Існує

позитивна кореляція між вмістом АК, загального білка і кількістю клітин у ЦСР.

У лікворі виявлено 31 вільну АК, з яких у 23 виміряні концентрації, а у решти – тільки встановлені сліди (табл. 23). Різниці в амінокислотному складі у вентрикулярному, цистернальному і люмбальному лікворі не спостерігається. Винятки становлять гліцин, серин і глютамін. Гліцин і серин мають високу концентрацію у вентрикулярному, а глютамін – у люмбальному лікворі. Як правило, у дітей більш високий вміст АК, ніж у дорослих.

**Таблиця 23 – Вміст вільних амінокислот у лікворі, мкмоль/л**

Амінокислота	Кількість
α-Аміномасляна кислота	-
γ-Аміномасляна кислота	4,85±2,9
Аланін	7,85±5,6
Аргінін	5,17±4,59
Аспарагінова кислота	6,01±5,26
Валін	4,27±3,41
Глутамін	-
Глутамінова кислота	57,09±32,63
Гліцин	-
Гістидин	1,29±0,64
Ізолейцин	-
Лейцин	3,05±3,05
Лізин	7,52±4,1
Метіонін	10,72±8,7
Орнітин	-
Пролін	-
Серин	5,7±4,76
Треонін	14,27±6,7
Тирозин	6,07±4,95
Цистин	4,49±2,9
Цитрулін	-

Концентрація АК змінюється при різних патологічних процесах. Спостерігається підвищення загальної концентрації групи або окремих АК. Останні класифікуються за групами: неполярні – треонін + глютамін, серин + аспарагін; полярні – аланін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін; «лужні» – лізин, гістидин, аргінін. Концентрація загальних АК збільшена при менінгітах, енцефалітах, мозкових абсцесах і нейросифілісі. У хворих із

туберкульозними та бактеріальними менінгітами збільшено вміст усіх АК, що пояснюється підвищеною проникністю, плеоцитозом, деструкцією мозкової тканини і змінами в активному транспорті АК із ЦСР у кров.

При синдромі Гієна-Барє збільшення вмісту аланіну, гліцину, метіоніну й аргініну, імовірно, обумовлене плазмовими змінами в лікворі. При РС загальна кількість АК зменшується через недостатню абсорбцію та порушення синтезу мієліну. При паркінсонізмі збільшується рівень більше 15 АК, серед яких велике значення мають тирозин, цитрулін, лізин, гістидин, ізолейцин і аргінін.

При прогресуючому гіперкінетичному паненцефаліті відсоток вмісту серину і валіну значно підвищений. Кількість аргініну, гліцину і гістидину збільшена, а лейцину – зменшена при метахроматичній лейкодистрофії. У хворих із ювенільною формою даного захворювання у ЦСР спостерігаються підвищення рівнів аспарагінової кислоти, аланіну, проліну і фенілаланіну. Вміст глутаміну збільшується при печінковій комі, гострих і хронічних запальних процесах, епілепсії, гідроцефалії. При БАС підвищується рівень гліцину, валіну, орнітину, а аргініну – зменшується.

При більшості дегенеративних захворювань виявляється підвищений вміст глутамінової кислоти і загального аміноазоту. Концентрація аспарагінової кислоти збільшується при атаксії мозочка, а валіну, лейцину й ізолейцину – при хворобі Тея-Сакса. Підвищення рівня глутамінової кислоти спостерігається при атрофії кори великого мозку. При судинних захворюваннях рівень аланіну підвищується, глутаміну – зменшується, і спостерігаються різні зміни рівня  $\gamma$ -аміномасляної кислоти.

Концентрація глутаміну в мозку збільшується при високому вмісті аміаку. У хворих із тяжкими печінковими захворюваннями концентрація глутаміну в ЦСР збільшується, а при комі може зростати у 3–4 рази порівняно з нормою.

При низці захворювань виявляється зменшення кількості або повна відсутність АК у лікворі. Особливо показовим у цьому відношенні є глутамін. Досить поширена глутамінова гіпотеза при шизофренії. У таких хворих концентрація глутаміну в мозковій тканині різко зменшується. У результаті цього вміст його у лікворі може становити 40–50 % порівняно з контрольним.

**Сечовина.** Нормальні значення – 1,0–5,5 ммоль/л. У лікворі рівновага щодо сечовини досягається через кілька годин. Концентрація її коливається при уремії і гострому азотемічному менінгоенцефаліті.

**Сечова кислота.** Нормальні значення – 5,948–17,54 мкмоль/л. Співвідношення ліквор / сироватка для сечової кислоти у контролі – близько 0,05. Більша частина сечової кислоти в сироватці пов'язана з альбуміном. Збільшення рівня її спостерігається при підвищеному метаболізмі

нуклеїнових кислот і атрофії мозку. Кількість сечової кислоти в лікворі збільшується також при тяжких формах бактеріальних менінгітів, уремії, захворюваннях печінки, подагрі та ін.

**Аміак.** Нормальні значення – 11,86–19,9 мкмоль/л. У фізіологічних умовах і за нормальної рН 90 % аміаку знаходиться в іонізованій формі. Решта 10 % дифундують через клітинні мембрани. Аміак токсичний для нервової системи і збільшення його вмісту є вкрай несприятливою прогностичною ознакою. Співвідношення ліквор / кров для аміаку становить 0,5–0,65. Збільшення рівня аміаку в ЦСР трапляється головним чином при печінковій комі, епілепсії, печінковій енцефалопатії.

**Креатин і креатинін.** Нормальні значення креатину не встановлені, креатиніну – 44,2–94,5 мкмоль/л. Концентрація останнього в лікворі дещо підвищується у хворих із нервово-м'язовими захворюваннями. Високий вміст креатиніну спостерігається у хворих із нирковою недостатністю і затримкою азоту, при уремії, а також у частини хворих на БАС.

**Альфакетоглутарат.** Нормальні значення – 11 мкмоль/л. Це метаболіт глутаміну. Звичайно збільшення його рівня спостерігається у хворих із печінковою енцефалопатією.

**Гіпоксантин.** У нормі в ЦСР не знайдений. Кількість його збільшується при гіпоксії мозку. Високий рівень гіпоксантину виявляється при менінгітах, епілепсії (особливо після нападу), лейкозах із залученням ЦНС, тяжких токсичних станах, у дітей із гідроцефалією.

## ВУГЛЕВОДИ ЦСР

Крім глюкози, ліквор містить також незначну кількість галактози, фруктози, манози, рамнози, рибози та ін. Велике значення для діагностики має визначення глюкози. Референтні значення для люмбального ліквору – 2,22–4,44 ммоль/л. У субокципітальному та шлуночковому – концентрація глюкози на 12–15 % вища. Вплив віку і статі на рівень глюкози незначний, але у новонароджених і недоношених дітей вміст її дещо вищий. Визначення глюкози у лікворі бажано проводити одночасно з дослідженням її у крові, близько

4–6 годин після останнього харчування, оскільки глюкоза в лікворі досягає стійкої рівноваги з кров'ю тільки через цей проміжок часу.

При гіперглікемії різниця між кров'ю і ліквором значно зростає. Коли кількість глюкози в крові становить 25–30 ммоль/л, глюкоза в лікворі ледве досягає 30–35 % цього вмісту. Концентрація глюкози у лікворі є результатом

активного транспорту через ГЕБ. Рівень глюкози в ЦСР є одним із важливих індикаторів функції бар'єра.

Зменшення рівня глюкози у лікворі (гіпоглікорахія) спостерігається при низці захворювань ЦНС і є важливою діагностичною ознакою (табл. 24). Зменшення вмісту глюкози (нижче 1,66 ммоль/л у більше ніж 55–75 % хворих) трапляється при гнійних менінгітах і пов'язане з посиленням гліколізом, дефектним транспортом, функціональними порушеннями ГЕБ і підвищеним використанням глюкози клітинами ліквору.

**Таблиця 24 – Рівень глюкози у лікворі при різноманітних захворюваннях (за Є. М. Цветановою, 1986)**

Захворювання	Глюкоза, ммоль/л	Захворювання	Глюкоза, ммоль/л
Контроль	3,33±0,42	Прогресивний параліч	3,58±0,61
Серозні менінгіти	2,94±0,44	Гіперкінетичний прогресуючий паненцефаліт	3,23±0,42
Гнійні менінгіти	1,38±0,58	Інтрацеребральна гематома	3,33±0,42
Туберкульозний менінгіт	2,51±0,36	Білий інфаркт мозку	4,47±1,12
РС	3,43±0,39	Червоний інфаркт мозку	4,66±1,62
Арахноїдит	3,19±0,48	Кили міжхребцевих дисків	3,38±0,41
Доброякісні пухлини	3,08±0,46	Спинна сухотка	3,18±0,42
Злоякісні пухлини	1,91±0,66	Епілепсія	3,16±0,47
ТІА	4,05±0,81	ВМК із проривом у лікворний простір	3,71±0,20
САК	3,11±0,66		

Виразена гіпоглікорахія, що досягає в окремих випадках нульових значень, трапляється при первинних і метастатичних пухлинах, поширених на оболонки. У майже 50 % випадків цистицеркозу, трихінельозу спостерігається зменшення рівня глюкози. Невелике зниження концентрації її встановлене при САК, особливо у перші 24 години захворювання.

Гіперглікорахія трапляється рідко. При кожному виявленні високого рівня глюкози у ЦСР необхідно шукати гіперглікемію первинну або вторинну.

У хворих із ІМ виявляється статистично достовірне збільшення концентрації глюкози різного ступеня: найвищий – при геморагічній трансформації ( $4,7 \pm 1,9$  ммоль/л), більш слабкий – при ІМ ( $4,5 \pm 1,27$  ммоль/л) і незначний – при ТІА. Перехід характерного для мозку аеробного гліколізу до анаеробного, як і уповільнення його швидкості, імовірно, призводить до вивільнення глюкози в екстрацелюлярні рідини, а звідти – у ліквор.

Вважається, що лактат і піруват ЦСР слугують індикаторами активності аеробної й анаеробної глюкози. Нормальні значення лактату –  $1,1$ – $2,81$  ммоль/л, пірувату –  $0,065$ – $0,150$  ммоль/л. Рівень лактату дещо збільшується з віком, особливо після 55 років. У люмбальному лікворі концентрація дещо вища, ніж у вентрикулярному.

Між лактатом і глюкозою, як правило, існує негативна кореляційна залежність. Коли мозковий гліколіз збільшено, як це буває при гіпоксії, ішемії, менінгітах, лактатна концентрація збільшується. Відомі стани, коли рівні лактату і пірувату в крові збільшені у 5–6 разів за нормальної їх концентрації у ЦСР і навпаки.

Джерелами лактату в лікворі є мозкова тканина, лейкоцити і бактерії. Визначення лактату в ЦСР може слугувати корисним скринінг-тестом для захворювань ЦНС і дозволяє диференціювати бактеріальний і вірусний менінгіти, особливо у маленьких дітей. Практично при всіх бактеріальних і грибкових менінгітах значення будуть перевищувати  $35$  мг/100 мл ( $3,9$  ммоль/л), тоді як при вірусному менінгіті концентрація нижча  $35$  мг/100 мл (нижча  $3,9$  ммоль/л). Підвищені рівні лактату в лікворі після ЧМТ припускають поганий прогноз.

При ГПМК концентрація лактату також збільшена. Зміни у показниках кислотно-лужного стану при цих захворюваннях пов'язані з високим вмістом його у лікворі. Головна причина цього – перш за все перехід від аеробного до анаеробного гліколізу зі зниженням ступеня окисного фосфорилування. Лактатна концентрація у ЦСР при ГПМК більш показова, ніж концентрація лактату в крові, оскільки лактат досить повільно дифундує через ГЕБ.

Дещо більш слабке збільшення концентрацій лактату і пірувату в лікворі спостерігається при карциноматозі оболонки мозку, після епілептичних нападів, при тяжких травмах, деяких пухлинах ЦНС і тяжких формах деменції.

Підвищення пірувату в ЦСР спостерігається при прогресуючих хворобах печінки, тяжкій серцевій недостатності, уремії, тяжкому отруєнні металами (миш'яком, сурмою, золотом, ртуттю), інсулінозалежному цукровому діабеті, діабетичному кетоацидозі, гепатолентикулярній дегенерації, дефіциті тіаміну і хворобі Гірке, злоякісній гіпертермії, синдромі Рейса.

Концентрації лактату і пірувату у здорової людини в ЦСР наведені у таблиці 25.

**Таблиця 25 – Концентрації лактату і пірувату у здорової людини у ЦСР (за С. Г. Марданлі, 2011)**

Вік	Показник. Референтні межі	
	лактат	піруват
Новонароджені	10–60 мг/100 мл 1,1–6,7 ммоль/л	0,5–1,7 мг/добу 6–19 ммоль/добу 0,065–0,150 ммоль/л (для всіх вікових категорій)
3–10 днів	10–40 мг/100 мл 1,1–4,4 ммоль/л	
> 10 днів	10–25 мг/100 мл 1,1–2,8 ммоль/л	
Дорослі	10–22 мг/100 мл 1,1–2,4 ммоль/л	
	відношення лактат/піруват 20 : 1	

### ЛІПІДИ ЛІКВОРУ

Визначення ліпідів пов'язане з рядом труднощів, обумовлених низькою концентрацією окремих їх фракцій (у 100–1000 разів, у середньому у 300) порівняно з ліпідами у сироватці. Концентрація загальних ліпідів у лікворі дуже низька і становить 10–20 мг/л.

Нервова тканина має специфічний ліпідний профіль (табл. 26), що за нормальних і патологічних умов відображений у лікворі. У білій речовині ліпіди становлять 60 % і більше. Вентрикулярний ліквор бідніший на ліпіди порівняно з люмбальним. У дітей вміст ліпідів нижчий, ніж у дорослих. Підвищення рівня їх може бути обумовлене надходженням із мозкової тканини, лізисом клітин ліквору або плазми.

**Загальні ліпіди.** Підвищення рівня загальних ліпідів у ЦСР трапляється при РС, ВМК, менінгітах (особливо туберкульозних), пухлинах і поліневропатіях. Дуже характерне збільшення їх концентрації у хворих із мікседемою, метакромною лейкоцистрофією, інфантильною амавротичною ідіотією, ліпоїдозом (хворобою Німана-Піка і Тея-Сакса) і при деяких типах гіперліпопротеїнемії. Значне збільшення концентрації загальних ліпідів спостерігається при менінгіомах, невриномах і бактеріальних менінгітах.

**Фосфоліпиди** у нормальному лікворі становлять 1,5 % від їх рівня в плазмі. Головними складовими фосфоліпідів є: а) сфінгомієлін – важливий при патологічних змінах білої речовини; б) лізолецитин, інозитолфосфатид; в) фосфатидилхолін; г) фосфатидилсерин і фосфатидилетаноламін. Різні захворювання призводять до змін вмісту загальних фосфоліпідів або їх окремих фракцій. Збільшення рівня фосфоліпідів трапляється у хворих із бактеріальним і туберкульозним менінгітами, з невриномами.

Більш характерне збільшення вмісту загальних фосфоліпідів при деяких хронічних демієлінізуючих процесах. Високий фосфоліпідний рівень у ЦСР трапляється у хворих при метахроматичній лейкоцистозі, ліпоїдозі (хвороба Німана-Піка) і менінгіомі. Нормальна або злегка зменшена кількість виявлена при гідроцефалії, шизофренії, гіперкінетичному прогресуючому паненцефаліті та РС.

**Таблиця 26 – Вміст ліпідів та їх фракцій у нормальній ЦСР**

Ліпідна фракція	Концентрація
Загальні ліпіди, мг/л	-
Загальні фосфоліпіди, мг/л:	6,0
лізолецитин, %,	6,7
сфінгомієлін, %,	20,3
лецитин, %,	54,0
кефалін, %	20,7
Холінфосфогліцерин, мг/л	-
Загальний холестерол, мг/л:	5,4
вільний, %,	35,0
етерифікований, %	65,0

Зміни в окремих фосфоліпідних фракціях не відбуваються паралельно зі змінами загальних фосфоліпідів. Характерним для РС є підвищення концентрації кефаліну і сфінгомієліну всупереч зменшенню вмісту загальних фосфоліпідів. При метахромній лейкоцистозі також спостерігається збільшення значень кефаліну і сфінгомієліну.

**Холестерол.** У лікворі виявлено вільний і етерифікований холестерол, що становить 2/3 від загального. Рівень загального холестерину підвищений у осіб зі збільшеною концентрацією загального білка (гнійні менінгіти, туберкульозний менінгіт, нейросифіліс, невриноми, менінгіоми). При САК виявляються підвищені значення загального холестеролу.

Підвищення рівня холестеролу за нормальної білкової концентрації спостерігається у хворих із ЧМТ, епілепсією, пухлинами, амавротичною ідіотією, БАС. При РС кількість вільного холестеролу збільшується за



нормального або злегка підвищеного рівня загального холестеролу. Метахромна лейкоцистозія характеризується переважним збільшенням рівня холестеролу за рахунок вільної фракції. При гідроцефалії збільшена кількість тільки ефірного холестеролу.

**Десмоesterol** – попередник холестеролу. У нормальному лікворі він не виявляється. За допомогою деяких медикаментів можна блокувати його перетворення в холестерол і тоді він виникає у ЦСР. Це явище використовується як діагностичний тест при пухлинах та інших захворюваннях нервової системи.

**Гліколіпіди.** Їх рівень збільшений при туберкульозному менінгіті, енцефаліті, РС, хворобі Німана-Піка, епілепсії, мієлопатії. У хворих із РС підвищено вміст гліколіпідів за рахунок цереброзидів.

**Нейтральні ліпіди (гліцериди)** – збільшені концентрації фіксуються при туберкульозному менінгіті, РС, епілепсії, метахромній лейкоцистозії.

**Жирні кислоти (ЖК).** Ідентифіковано близько 30 ЖК. Особливо важливий склад ЖК холестеролу, фосфоліпідів і тригліцеридів. Холестерол містить головним чином олеїнову та ліноленову кислоти, а фосфоліпіди – пальмітинову, стеаринову й арахідонову. Склад ЖК ліквору ближчий до складу ЖК мозкової тканини, ніж плазми крові. Арахідонова кислота є основною кислотою ліквору.

Сфінгомієлін, який є важливою складовою частиною ліквору, має більше стеаринової, ніж пальмітинової кислоти, й у незначних кількостях – більшу кількість ЖК. Частина ліпідів ЦСР походить із девіталізованих лейкоцитів (лімфоцитів). Збільшення рівня окремих ЖК майже завжди трапляється при пухлинах, атрофії мозку, епілепсії, маніакально-депресивному психозі, японському енцефаліті та ін.

## КИСЛОТНО-ЛУЖНИЙ СТАН ЦСР

Підтримка певної концентрації рН у біологічній рідині має велике значення для нормального перебігу фізіологічних процесів у організмі. У здорових людей рН ЦСР нижчий, ніж артеріальної крові,  $p\text{CO}_2$  трохи вищий, а концентрація бікарбонатів у них майже однакова.

Зміни рН у лікворі відображаються на альвеолярній вентиляції, мозковому кровообізі та свідомості. За нормальних умов рН і  $\text{HCO}_3^-$  у вентрикулярному, цистернальному і люмбальному лікворі однакові, тоді як  $p\text{CO}_2$  повільно зростає і вже у люмбальному лікворі стає високим. Необхідно підкреслити, що вентрикулярний ліквор значно раніше відображає зміни в кислотно-лужному стані крові, ніж люмбальний. рН ліквору залишається постійною також при змінах рН крові. Це пояснюється такими чинниками:

1. Кисотно-лужна рівновага ліквору підтримується за допомогою активного транспорту водневих іонів і бікарбонатів через ГЕБ. При метаболічному ацидозі насамперед знижується рН плазми, що викликає посилення легеневої вентиляції та зменшення  $p\text{CO}_2$ . Через що  $p\text{CO}_2$  ліквору також мав би зменшитися і викликати підвищення рН. Кислотність ЦСР може нормалізуватися, якщо  $\text{HCO}_3^-$  активно транспортується в ліквор.

2. Бікарбонати секретуються в лікворі за постійної концентрації. ГЕБ вільно пропускає  $\text{CO}_2$ , але він відносно непроникний для  $\text{H}^+$  і бікарбонатів. У той самий час як при респіраторному алкалозі й ацидозі у відповідь на зміни показників рН крові відбувається швидка паралельна зміна рН ліквору, тоді як при метаболічному ацидозі й алкалозі виникає парадоксальна рН-реакція. Це пояснюється тим, що ацидоз призводить до гіпервентиляції з втратою  $\text{CO}_2$  не тільки в крові, але й у ЦСР. У той самий час бікарбонатно-лікворна концентрація зберігається, і це обумовлює парадоксальну реакцію.

Метаболічний ацидоз частіше трапляється в результаті уремії, діабетичного кетоацидозу або алкогольної інтоксикації (особливо метанолової), рН крові знижується до досить низьких значень (7,15–7,05), проте рН ліквору майже нормальний або злегка знижений. Метаболічний алкалоз спостерігається унаслідок захворювань печінки, тривалої блювоти, прийманні лугів, рН крові нормальний або злегка збільшений (до 7,58), тоді як ліквору – спочатку парадоксально знижений (до 7,27), потім підвищений.

Респіраторний ацидоз, обумовлений легеневою недостатністю, знижує рН крові внаслідок збільшення  $\text{CO}_2$ , тоді як рН ліквору зменшується незначно. Респіраторний алкалоз виникає в результаті ЧМТ, отруєнь, захворювань печінки. При цьому рН крові збільшений (до 7,65), тоді як рН ліквору може залишатися незмінним.

Первинний ацидоз ліквору виникає при різних захворюваннях нервової системи, особливо часто при тяжких ВМК, ЧМТ, ІМ, гнійних менінгітах, епілептичному статусі, мозкових метастазах. Для цих захворювань характерне те, що зміни в показниках кислотно-лужного стану в ЦСР можуть не супроводжуватися зміною даних показників у крові. При цьому велике значення має лактатна концентрація в лікворі та мозку. Гіпервентиляція, що часто спостерігається у цих хворих, є результатом лікворного ацидозу.

Концентрація лактату в лікворі збільшується багаторазово як показник інтенсивності гліколізу в мозку, а вміст глюкози – зменшується. Мозкова гіпоксія зі збільшенням концентрації лактату і пірувату в ЦСР викликає у частини хворих гіпервентиляційний алкалоз у крові. Як правило, у хворих із ВМК при зниженому рН ліквору більш висока смертність, ніж у хворих із нормальним значенням рН.

Таким чином, дослідження показників кислотно-лужного стану ЦСР має важливе значення не тільки при встановленні первинного ацидозу, а й вторинного алкалозу й ацидозу. Зміни рН ліквору показові для терапевтичного підходу і прогнозу захворювання.

## ЕЛЕКТРОЛІТИ ЦСР

За нормальних умов концентрація електролітів у лікворі постійна і мало залежить від змін у крові. Електролітний гомеостаз ЦСР спільно з гомеостазом крові бере участь у підтримці ізоіонії (сталості іонного складу), ізоосмії (сталості осмотичної концентрації рідин) й ізогідрії (сталості об'єму рідин).

У лікворі виявлені електроліти, які наявні й у плазмі крові. Виявлено 15 елементів (бор, магній, алюміній, натрій, кремній, фосфор, сірка, хлор, калій, кальцій, залізо, мідь, цинк, бром, рубідій) і сліди 6 елементів (олово, йод, хром, марганець, стронцій, барій).

Основні катіони, аніони й осмотичний тиск ЦСР близькі до тих самих показників плазми крові. Іонна концентрація ліквору залишається досить постійною на відміну від плазми. Іони надходять із плазми в ліквор активно і шляхом пасивної пенетрації. Переміщення  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  і  $\text{Ca}^{2+}$  відбувається в одному напрямку (з крові в ліквор) за відсутності електрохімічного потенційного градієнта. Концентрація  $\text{K}^+$  і  $\text{Cl}^-$  у ЦСР подібна до концентрації цих елементів в ультрафільтраті плазми,  $\text{Na}^+$  і  $\text{Mg}^{2+}$  – більш висока,  $\text{Ca}^{2+}$  – нижча.

**Натрій.** Нормальні значення близькі до величини його в сироватці крові. Вміст  $\text{Na}^+$  майже не залежить від статі та віку. Різниця в його концентрації між вентрикулярним, окципітальним і люмбальним ліквором незначна. Концентрація  $\text{Na}^+$  в ЦСР залежить від його рівня в сироватці крові.

Активне транспортування  $\text{Na}^+$  головним чином через хоріоїдальні сплетення за участі  $\text{Na}^+$ -насоса є важливим показником для встановлення кислотно-лужного стану ліквору. Гіпер- і гіпонатріємія викликають відповідні зміни у ЦСР. Швидкість ліквороутворення визначається швидкістю перенесення  $\text{Na}^+$  через хоріоїдальні сплетення і доставлення  $\text{Na}^+$  і води шляхом транскапілярного обміну з мозком при екстрахоріоїдальному ліквороутворенні.

Збільшення концентрації  $\text{Na}^+$  виявляється при тяжких ниркових, ендокринних захворюваннях, систематичних помилках у дієті. У хворих на епілепсію після нападу можна виявити підвищені значення натрію. При САК підвищення осмотичного тиску також супроводжується збільшенням кількості  $\text{Na}^+$ .

**Калій.** Концентрація його у лікворі нижча, ніж у сироватці. Нормальні значення – у середньому 2,6–2,9 ммоль / л. Різниця між значеннями  $\text{K}^+$  у жінок,

чоловіків і дітей незначна. Вміст  $K^+$  у ЦСР залишається незмінним при гіпер- та гіпокаліємії, плеоцитозі та гіперпротеїнахії. Навіть якщо створюються умови для збільшення концентрації  $K^+$  в лікворі (еритроцитоліз, деструкція паренхіми мозку), рівень його мало коливається. Це свідчить про те, що існує ефективний механізм усунення даного елемента з ліквору.

У хворих із гіпоглікорахією виявляється зниження рівня  $K^+$ , оскільки при підвищеному гліколізі необхідна його участь. Кількість  $K^+$  значно підвищена при атеросклерозі, ВМК, уремичному енцефаліті, після епілептичних нападів. Незначне зменшення його спостерігається при пухлинах, які залучають оболонки мозку.

Особливо характерне значне збільшення рівня  $K^+$  у цистернальному лікворі безпосередньо перед і після смерті. Вміст його може досягти 40 ммоль / л у результаті вивільнення калію з мозкової тканини. Перенесення  $K^+$  відбувається шляхом активного транспорту через хоріоїдальні сплетення за участі  $Na / K$ -АТФ-ази. Переміщення калію з ЦСР та екстрацелюлярної мозкової рідини в кров відбувається за активної участі ендотеліоцитів мозкових капілярів.

**Кальцій.** Вміст його у лікворі майже у 2 рази менший, ніж у сироватці. Концентрація в нормі у межах 1–1,5 ммоль / л. Рівень не залежить від статі і віку. На концентрацію  $Ca^{2+}$  кількість клітин і вміст глюкози в ЦСР не впливають. При значній гіперпротеїнахії рівень  $Ca^{2+}$  нормальний або злегка підвищений. Великі відмінності у концентрації в крові слабо змінюють його вміст у лікворі.  $Ca^{2+}$  переноситься шляхом активного транспорту з переносниками, а невелика частина його – шляхом простої дифузії. В усіх частинах лікворної системи кальцій знаходиться в майже однаковій концентрації на відміну від  $K^+$ .

Концентрація  $Ca^{2+}$  в лікворі незначно підвищується при гнійних менінгітах, туберкульозному менінгіті, деяких травмах ЦНС. Рівень його залишається майже без змін при епілепсії, РС, нейросифілісі і навіть після смерті.

**Хлор.** Концентрація в лікворі на 15–20 % вища, ніж у сироватці. Референтні межі для  $Cl^-$  – 115–125 ммоль / л. Він є основним аніоном ЦСР. Пересування частини  $Cl^-$  здійснюється шляхом активного транспорту за участі транспортної системи, а іншої – за рахунок пасивної дифузії за  $Na^+$  і водою. Існує залежність між вмістом  $Cl^-$  в лікворі і концентрацією в ньому білків. Завжди при збільшенні рівня білка вміст  $Cl^-$  зменшується, що свідчить про пасивні процеси. При концентрації білків більше 1 г / л різниця між вмістом  $Cl^-$  у ЦСР і плазмі нижча 10. Рівень  $Cl^-$  в лікворі залежить від його кількості в крові подібно до  $Na^+$ .

Нормальний вміст  $\text{Cl}^-$  спостерігається при енцефаліті, поліомієліті. Гіпохлоррахія трапляється насамперед у хворих із різними видами менінгітів. Особливо вона виражена у хворих на туберкульозний менінгіт. Зниження вмісту  $\text{Cl}^-$  часто спостерігається паралельно зменшенню кількості глюкози. Якоїсь залежності між вмістом у ЦСР  $\text{Cl}^-$  і білка, а також плеоцитозом при менінгітах не встановлено. Гіпохлоррахія спостерігається також при компресійних синдромах, нейросифілісі, бруцельозі з вираженою гіперпротеїнарією. При мозкових пухлинах вона може бути значною.

Гіперхлоррахія трапляється рідко і в основному у хворих із нирковою недостатністю (особливо уремією), серцевою декомпенсацією, при енцефалітах, епілепсії, прогресивному паралічі, РС, абсцесі мозку, ехінококозі. При ГПМК спостерігається нормохлоррахія або дуже легка гіпохлоррахія. САК у перші 24 години дає легку гіперхлоррахію, а потім – гіпохлоррахію.

**Неорганічний фосфор.** Вміст його нижчий, ніж у сироватці (близько 60 %) і коливається між 0,4–0,8 ммоль/л. Відношення ліквор / сироватка – близько 0,28–0,32. У дітей значення трохи вище – 0,85 ммоль/л.

Вміст фосфору у вентрикулярному лікворі нижчий, ніж у субокципітальному і люмбальному. Існує позитивна кореляція між рівнями фосфору і вмістом загального білка. Основним способом перенесення фосфору є активний транспорт, але паралельно з ним діє і пасивна дифузія.

Випадки значного коливання фосфору сироватки не позначаються на рівнях його в ЦСР. Зменшення концентрації фосфору в лікворі майже не трапляється. Підвищення його спостерігається при гострих запальних процесах. Висока концентрація виявляється при туберкульозному менінгіті (1,5 ммоль / л). У хворих на епілепсію рівень фосфору в межах норми, але після нападів різко збільшується. Незначне підвищення даного елемента спостерігається у хворих із пухлинами, нейросифілісом, поліневритом, РС і БАС.

**Магній.** Нормальні значення його в лікворі вищі, ніж у сироватці крові майже на 30 % і змінюються у межах від 1,05 до 1,7 ммоль / л. Встановлено, що близько третини  $\text{Mg}^{2+}$  сироватки пов'язане з білками і, виходячи з цього, концентрація його у ЦСР і різниця концентрацій ліквору та сироватки ще більша. Підтримка високих концентрацій  $\text{Mg}^{2+}$  у лікворі свідчить про велике значення цього елемента та його участь у активному транспорті. Тільки не утворена ЦСР багатша на  $\text{Mg}^{2+}$ , ніж люмбальна.

Існує помірна кореляція між вмістом  $\text{Mg}^{2+}$  і загальним білком у лікворі та значна – між рівнями  $\text{Mg}^{2+}$  і  $\text{Ca}^{2+}$ . Гомеостазний механізм  $\text{Mg}^{2+}$  діє дуже ефективно, оскільки 5–6-разове збільшення рівня  $\text{Mg}^{2+}$  у сироватці

супроводжується незначним підвищенням його концентрації в лікворі. Зменшення концентрації його спостерігається при менінгітах, особливо гнійних, при яких вміст  $Mg^{2+}$  досягає рівня сироваткового. Гіпомагнірація трапляється при деяких пухлинах ЦНС, енцефалітах, нейросифілісі, алкоголізмі, цирозах, енцефалопатії.

**Залізо.** Нормальні значення 0,58–4,33 мкмоль/л. Рівень його зменшується при тяжкій залізодефіцитній анемії, туберкульозному менінгіті, а збільшується при деяких судинних захворюваннях ЦНС. Залізо в ЦСР головним чином пов'язане з трансферином і його концентрація набагато нижча, ніж у сироватці крові.

**Мідь.** Нормальні значення 0,36–2,44 мкмоль/л. Концентрація міді в лікворі значно підвищена у хворих із ІМ (у 2–3 рази вище за норму) і залишається нормальною у хворих на САК. Стінки дрібних мозкових судин особливо багаті на мідь. Цим і пояснюється її підвищений рівень при ІМ. Вміст міді зменшується при туберкульозному менінгіті.

**Цинк** – необхідний компонент багатьох металоензимів, деякі з яких особливо важливі для функціонування ЦНС (РНК- і ДНК-полімераза, карбоангідраза). Низький рівень цинку в ЦСР спостерігається при РС, алкоголізмі, захворюваннях печінки, після судомних нападів. Референтні межі його 0,09–0,24 ммоль/л (у жінок можуть бути трохи вищими). Існує позитивна кореляція між рівнями в сироватці та лікворі з одного боку, і цинком, загальним білком або альбуміном – з іншого. Високий вміст його виявлено при САК.

**Бром.** Нормальні значення – 12,5–43,8 ммоль/л. Вміст його зменшується при туберкульозному менінгіті та у гострій стадії поліомієліту, а збільшується – при гіперпротеїнарії.

**Алюміній.** Нормальні значення – 2–7 мкмоль/л. Кореляція алюмінію з альбуміном у лікворі відсутня. Низькі його концентрації відмічені при хворобі Альцгеймера.

**Літій.** У нормі його рівень у ЦСР дуже низький, а відношення ліквор / плазма близько 0,4–0,5. Кількість літію зростає при збільшенні рівня в сироватці у зв'язку з лікуванням солями літію та при профілактиці деяких психічних захворювань.

Зазвичай механізми зміни концентрацій електролітів у лікворі такі: а) дифузія іонів із інтрацелюлярного простору мозку у ЦСР; б) зміни в функціонуванні ГЕБ і механізмах, що контролюють пересування іонів; в) дефіцит або надлишок іонів; г) зміни рН,  $pCO_2$ , метаболізму глюкози та ін.

При оцінюванні рівня електролітів ліквору завжди необхідно враховувати кислотно-лужний стан.

## ВІТАМІНИ ЦСР

Деякі вітаміни, що виявляються в плазмі та мозковій тканині (наприклад, ретинол, рибофлавін, ергокальциферол, токоферолу ацетат), у ЦСР відсутні. Причиною цього є їх нерозчинність у водному середовищі.

**Тіамін** у лікворі трапляється у вигляді вільної нефосфорильованої форми і кокарбоксілази. Нормальна його концентрація – 11,4–130,6 ммоль/л, тобто нижча, ніж у крові. Тривале приймання тіаміну викликає підвищення його вмісту в ЦСР. При патологічних процесах його рівень практично не змінюється.

**Ціанокобаламін.** Нормальна концентрація 1/20–1/30 від його концентрації в сироватці крові та становить 59,02–165,61 мкмоль/л. Між рівнями вітаміну і концентрацією білків у лікворі прямого зв'язку не існує. Рівень ціанокобаламіну знижується при перніційній анемії і підвищується при деяких менінгітах. Низькі рівні в ЦСР можна пояснити збільшенням синтезу нуклеїнових кислот і білків, в якому бере участь дана сполука. Збільшення концентрації ціанокобаламіну при менінгітах пов'язане з підвищеною проникністю ГЕБ.

**Аскорбінова кислота.** Її нормальна концентрація – 17,03–119,23 мкмоль/л. У вентрикулярному лікворі рівень вітаміну вищий, ніж у люмбальному. Він залежить від харчування. При гіповітамінозі зміни в ЦСР відбуваються швидше і раніше, ніж у крові. При менінгітах, дифузному токсичному зобі, гострих інфекційних захворюваннях кількість вітаміну в лікворі зменшується, але залишається нормальним у сироватці.

**Нікотинова кислота.** Нормальні значення коливаються в широких межах – від 10 до 70 мкг/л. Зміни в лікворі не залежать від зрушень її концентрації в крові.

## НЕЙРОТРАНСМІТЕРИ ЦСР

Вивчення нейротрансмітерів викликає особливий інтерес, оскільки вони відображають метаболізм мозку. Безперечно їх значення при появі та розвитку гіпертонії, психозів, паркінсонізму, епілепсії, ком різної етіології та багатьох інших захворювань.

До катехоламінів (КА, біогенні аміни, моноаміни) відносять головним чином норадреналін (НА), дофамін (ДА), серотонін, а також їх основні метаболіти – 3-метокси-4-гідроксифенілетиленгліколь (МГФГ), гомованілінову (ГВК) та 5-гідроксііндолоцтову (5-ГІОК) кислоти (табл. 27). Порівняно висока концентрація даних сполук у мозку (в 1000 разів вища, ніж у ЦСР) і безпосередня секреція деяких із них напряму в ліквор показують, що вони є характерними показниками метаболізму мозку. Вміст біогенних амінів

коливається вдень і вночі, в стані спокою і руху, за різної температури тіла, ВЧТ та ін.

**Таблиця 27 – Вміст основних нейротрансмітерів у лікворі**

Речовина	Концентрація
Ацетилхолін	0,103±0,03 мкмоль/л
Норадреналін	0,59 нмоль/л
Дофамін	Сліди
Серотонін	<0,0057 мкмоль/л
β-Ендорфіни	22,2±1,3 нмоль/л
Кініни	Сліди
Простагландин F <sub>2</sub>	0,189 нмоль/л

**Норадреналін** – головний адренергічний нейротрансмітер ЦНС. Особливо багата на нього чорна субстанція середнього мозку. У мозковій речовині НА приблизно в 1000 разів більше, ніж у лікворі. Референтні його значення в ЦСР – від 1,7 до 5,1 нмоль/л. НА синтезується інтрацелюлярно і міститься у високій концентрації у синапсах. У лікворі його рівень становить близько 60 % від вмісту в плазмі. Це пояснюється його швидким видаленням із ЦСР. ГЕБ досить непроникний для НА.

Лікворний НА є дериватом центральних норадренергічних нейронів, а в крові – периферичних нейронів. Харчування і вік майже не впливають на рівень НА ліквору. Показники НА для вентрикулярного і люмбального ліквору неоднакові. Кількість його в ЦСР збільшується при БАС та ІМ. Зменшення його трапляється головним чином при хорей Гентінгтона.

**Дофамін.** Це інгібіторний нейротрансмітер. Дофамін-β-гідроксилаза каталізує перетворення ДА в НА. У людини висока концентрація виявлена в хвостатому ядрі, підбугорній ділянці, чорній речовині. Референтні значення ДА точно не визначені (близько 60–70 пмоль/л). З віком концентрація повільно підвищується. Зменшення його вмісту трапляється головним чином у хворих на паркінсонізм, сенільну і пресенільну деменцію, депресію та ін. Високі показники виявлені при менінгітах, шизофренії, гідроцефалії.

**Серотонін.** У мозку особливо багато його в мосту і середньому мозку (чорна субстанція). Його референтні значення 4–5 нмоль/л. Існує позитивна кореляція між вмістом серотоніну і НА. Вони мають велике значення для кровообігу мозку. Низькі рівні серотоніну спостерігаються при депресії, паркінсонізмі, пресенільній деменції, енцефалопатіях. Високий вміст виявляється при тяжкій гіпоксії, ішемії, травмах і у хворих із ВМК.



**3-Метокси-4-гідроксифенілетиленгліколь (МГФГ).** Це основний метаболіт НА. У лікворі його концентрація у 40 разів більша, ніж НА. МГФГ рівномірно розподіляється у вентрикулярному і люмбальному лікворі. Існує кореляція між НА та МГФГ, тому останній вважають індикатором НА-метаболізму в мозку. Нормальний його вміст – близько 70–150 нмоль/л. Високі показники МГФГ встановлені при гіпертонії, ІМ. Зменшення їх спостерігається при хореї, депресії. Концентрація МГФГ висока також при деяких афективних станах.

**Гомованілінова кислота (ГВК)** – метаболіт ДА і НА. Референтні її значення – 12–75 нг/мл. Рівень ГВК у лікворі зменшується від вентрикулярного до люмбального. Незначні зміни в концентрації ГВК відображають значні зрушення в її синтезі. Вміст у новонароджених у 2 рази вищий, ніж у дорослих. Збільшення рівня ГВК спостерігається у хворих із депресією, при гіпертонії, ВМК. Низький вміст трапляється при шизофренії, деменції, змішаних психозах, паркінсонізмі, хореї Гентінгтона і деяких запальних захворюваннях, ЧМТ.

**5-Гідроксііндолацтова кислота (5-ГІОК).** Основний метаболіт серотоніну. Референтні межі варіюють від 50 до 140 нг/мл. У новонароджених вміст 5-ГІОК вищий, а потім поступово знижується, і до 1-го року досягає рівня дорослого. Концентрація у вентрикулярному лікворі вища, ніж у люмбальному. Зменшення концентрації 5-ГІОК трапляється при ряді захворювань: депресії, шизофренії, епілепсії, ювенільному паркінсонізмі, епілепсії, при ідіопатичній торсійній дистонії, гідроцефалії. Порушений метаболізм серотоніну з низьким рівнем 5-ГІОК у ЦСР описаний також при посттравматичній комі та метаболічній енцефалопатії.

**Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК)** – важливий інгібіторний нейротрансмітер у головному і спинному мозку. Референтні значення – 100–300 нмоль/л. Від вентрикулярного до люмбального ліквору вміст ГАМК трохи зменшується. Рівень її в ЦСР помірно корелює з рівнями 5-ГІОК, ГВК, глюкози, але не з білками і клітинами. ГАМК має добові коливання (вдень рівень її вищий, ніж вночі), з віком концентрація повільно зменшується.

Зниження рівнів ГАМК визначають у хворих із хореєю Гентінгтона (до появи клінічних симптомів), при маніакально-депресивних психозах, шизофренії, дискінезіях. Низький вміст трапляється також при деменції, паркінсонізмі, РС, високий – при мігрені, особливо на висоті атаки, і відображає ішемію, що спостерігається у вазоконстрикторній фазі. Збільшена концентрація ГАМК спостерігається у хворих із ГПМК, особливо при ІМ.

**Ацетилхолін (АХ)** є центральним медіатором. Його референтні значення перебувають у широких межах – від 100 до 1500 нмоль/л, а середні значення в

лікворі у 2–3 рази нижчі, ніж у плазмі. АХ у ЦСР швидко розпадається за наявності холінацетилтрансферази і холінестерази.

У різних частинах лікворної системи його рівень коливається. Існують дані про найнижчі значення АХ у люмбальному лікворі (середнє –  $187 \pm 84$  нмоль/л), трохи вищі – у вентрикулярному, високі – у мозочково-довгастомозковій цистерні, найвищі – на верхньобоковій поверхні великого мозку ( $1350 \pm 356$  нмоль/л).

**Холін** відображає метаболізм АХ. Вміст його у 10 разів більший, ніж АХ. Референтні значення – 1,5–3,5 ммоль/л. Крім АХ, джерелами холіну в ЦСР можуть бути деякі фосфоліпіди. Збільшення кількості АХ і холіну виявляється при епілепсії, особливо після нападів, при ішемії, пошкодженнях мозку (включаючи оперативні втручання) й аневризмах. При екстрапірамідних захворюваннях рівень АХ нормальний, а рівень холіну знижений.

**Гістамін** є складовою частиною ліквору. Він вивільнюється з перивентрикулярних структур, що містять мастоцити. Референтні значення гістаміну досить широкі – 0,009–0,030 ммоль/л. Високий гістаміновий рівень (у 4–5 разів вищий за норму) встановлений у хворих із печінковою енцефалопатією. Значне збільшення рівня гістаміну виявлене у хворих із ГПМК на тлі АГ. Виявлена кореляція між тяжкістю захворювання і рівнем гістаміну. Доведено, що рівень гістаміну може бути прогностичним показником.

## ЦИКЛІЧНІ НУКЛЕОТИДИ

До циклічних нуклеотидів відносять циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ) і циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) (табл. 28). Мозкова тканина містить дані сполуки у великих кількостях, як і ензими для їх синтезу і руйнування. Якщо у плазмі рівень циклічних нуклеотидів підвищиться в 40 разів вище за норму, концентрація їх у лікворі за нормального функціонування ГЕБ може залишитися незмінним. Вважається, що визначення вмісту цих речовин у ЦСР відображає її основний метаболізм. Референтні значення цАМФ – 3–40 нмоль/л, а цГМФ – 0,4–9,3 нмоль/л. Вони є антагоністами. На нейрональному рівні відповідь цГМФ завжди буде зворотною відповіді цАМФ. Відсутня виражена кореляція між рівнем циклічних нуклеотидів, білків і цитозом ліквору. Немає відомостей про зміни їх залежно від статі та віку.

**Таблиця 28 – Концентрація циклічних нуклеотидів у нормальному лікворі**

цАМФ	$17,0 \pm 1,5$ нмоль/л
------	------------------------

цГМФ	3,0±0,7 нмоль/л
------	-----------------

Циклічні нуклеотиди мають велике значення для росту і трансформації клітин. Аденілатциклаза, що утворює цАМФ із АТФ, високо активна у сірій речовині мозку і підкіркових структурах. Дофамінова аденілатциклаза у хвостатому ядрі і периферичних синаптичних гангліях дуже поширена. ЦНС багата на 3,4-фосфодіестеразу, яка перетворює циклічні нуклеотиди в нециклічні форми. ГЕБ відносно непроникний для циклічних нуклеотидів.

Збільшення рівня даних сполук, особливо цАМФ, спостерігається при нападах мігрені, епілепсії, ЧМТ. При гіпоксії в результаті зменшення кількості АТФ виявляється низький рівень цАМФ. Збільшення його вмісту виявляється також при асептичних і бактеріальних менінгітах, пухлинах ЦНС, підвищеному ВЧТ.

У хворих на системний червоний вівчак із залученням ЦНС спостерігається значне збільшення кількості циклічних нуклеотидів. Рівень цГМФ у лікворі зростає паралельно збільшенню вмісту лейкоцитів. Вважається, що останні є джерелом цГМФ у ЦСР. цАМФ є інгібітором клітинної проліферації при рості пухлин. Зниження рівню циклічних нуклеотидів спостерігається при БАС. Вміст у межах норми залишається при паркінсонізмі, невропатіях, міопатії, маніакально-депресивному психозі, шизофренії.

Отже, зміни цАМФ ліквору відображають внутрішньоклітинні порушення і є чутливим індикатором для діагнозу і прогнозу низки неврологічних захворювань.

## ГОРМОНИ ЦСР

Як гуморальне середовище, що містить безліч біологічно активних речовин (БАР), ЦСР є унікальною. Висока концентрація деяких гормонів епіфіза та гіпофіза у лікворі пояснюється значною тривалістю напівжиття БАР у ньому порівняно з кров'ю і можливістю їх ретроградного транспорту порталними судинами в серединне підвищення, а потім дифузією в III шлуночок. Встановлено поряд із великим періодом напіврозпаду також більш високу активність БАР у лікворі порівняно з сироваткою крові.

Наприклад, період напіврозпаду окситоцину в лікворі становить 35 хвилин, тоді як у крові він дорівнює кільком хвилинам, що пов'язують із низьким вмістом у ЦСР окситоцинази. Цей факт пояснює можливість тривалої дії БАР на рецептори і нейрони.

Цікаві шляхи надходження БАР у ЦСР. Перші спроби визначити шляхи потрапляння гормонів у ліквор відносять до початку ХХ століття. Херринг П. Т. припустив, що гормони нейрогіпофіза потрапляють у ліквор

III шлуночка, що було підтверджене роботами гістологів, які виявили пересування колоїду та гіалінових утворень задньої частки гіпофіза в порожнину воронки, і це було підставою для великої кількості подальших досліджень. Метою їх було встановлення наявності тих чи інших гормонів нейрогіпофіза в ЦСР. Більшість досліджень, в яких використовували різні тест-об'єкти, були позитивними. Ці експериментальні роботи з вивчення складу ліквору були засновані на дослідженні його біологічних ефектів.

Так, вивчивши вплив ЦСР на скоротливість ізольованої матки, підтвердили наявність у лікворі секрету задньої частки гіпофіза. У подальших дослідженнях уточнили, що максимальну утеротонічну дію має ліквор IV шлуночка, а в дещо меншій кількості гормони нейрогіпофіза розміщені в цистернальному лікворі і зовсім вони не виявляються в люмбальному.

Сучасній науці відомо, що відростки біполярних ядер гіпоталамуса закінчуються не тільки на нейрогіпофізі, але прямують до епендими III шлуночка. Таким чином, показана можливість транспорту вазопресину й окситоцину не тільки у нейрогіпофіз, але й у ліквор.

Пізніше дослідники виявили в ЦСР вагітних жінок продукти секреції аденогіпофіза, а також інтермедин. Було встановлено наявність у лікворі лише тих гормонів, для яких природним є шлях дії через ЦСР. Пізніше в ньому були виявлені рилізінг-фактори гіпоталамуса, а в експериментах із інтравентрикулярним введенням цих БАР виявлено, що вони в основному концентруються у гіпофізі. Це дозволило припустити, що ЦСР слугує однією з ланок регуляції гіпоталамусом ендокринної функції гіпофіза. Аксони гіпоталамічних нейронів, що продукують рилізінг-фактори, підходять до гіпоталамуса та III шлуночка мозку.

Гіпоталамічні гормони, виділяючись у ЦСР, переносяться з нею у ділянку серединного підвищення. Тут вони захоплюються таніцитами, відростки яких підходять безпосередньо до ворітних судин, і надходять в аденогіпофіз. Таким чином, вдалося підтвердити гіпотезу лікворного шляху передавання рилізінг-факторів у гіпофіз.

Роль гормонів, що містяться в лікворі аденогіпофіза, велика. Вони включаються в систему зворотного контролю над гіпофізарною секрецією, впливаючи безпосередньо на аденогіпофіз або впливаючи на секрецію рилізінг-факторів у гіпоталамусі. Тропні гормони можуть безпосередньо впливати на нейронні пули, розміщені поблизу від стінки шлуночків, модулюючи тим самим нейрональну активність вищих нервових центрів.

Більшість БАР потрапляє у ліквор безпосередньо зі структур ЦНС, які складають високоактивну перивентрикулярну нейроендокринну систему. Нейросекреторні продукти, нейротрансмітери, в першу чергу моноаміни,

продукти метаболізму гіпоталамуса та інших відділів головного мозку, потрапляють у ЦСР прямим шляхом із нейронів, відростки яких виступають у шлуночки мозку, а також із міжнейронною рідиною. Так, моноамінергічні структури мозку, нейрони яких контактують із ліквором за допомогою своїх відростків, що виступають у порожнину шлуночків між клітинами епендими, можуть виділяти вироблені в них речовини у ЦСР.

Доведено, що ДА, введений у порожнину III шлуночка, викликає викид у кров ФСГ і ЛГ, пригнічуючи виділення пролактину. Серотонін і мелатонін мають протилежну дію. Внутрішньошлуночкове введення АХ і серотоніну активізує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозну систему, а катехоламіни і серотонін, навпаки, пригнічують систему гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза, ці ефекти проявляються зміною рівнів як гормонів тропів, так і гормонів периферичних залоз у крові.

Встановлено, що мелатонін також виділяється в ЦСР. Частина венозної крові, що відтікає від епіфіза, у нормі надходить безпосередньо в судинне сплетення III шлуночка, що обумовлює транспорт мелатоніну та інших БАР у ліквор. Доведена важлива фізіологічна роль пептидних гормонів епіфіза, які виділяються в ЦСР, у регуляції функції репродуктивної системи. Ендокринні ефекти мелатоніну також здійснюються через ліквор на рецептори проміжного мозку та гіпоталамуса. Однак дія мелатоніну на функцію аденогіпофіза опосередкована гіпоталамусом тому, що безпосереднє введення мелатоніну в гіпофіз не впливає на секрецію ЛГ.

Наявність у ЦСР гормонів периферичних ендокринних залоз тривало заперечувалася, хоча на сьогодні цей факт доведено. Речовини, які утворюються поза межами ЦНС (гормони периферичних ендокринних залоз, АРУД-системи, нейромедіатори периферичних синапсів, продукти метаболізму периферичних органів і тканин), спочатку потрапляють у загальне русло кровообігу і переносяться з потоком крові до структур ГЕБ. Вміст цих гормонів і фізіологічно активних речовин у лікворі залежить від їх здатності проникати через бар'єр.

Останніми роками широко вивчаються гіпофізарні та тиреоїдні гормони. Серед перших велике значення мають кортикотропін, гормон росту, тиреотропін, пролактин, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулювальний гормон та ін. Вважається, що, крім фільтрації з крові, вони надходять у ЦСР шляхом везикулярного транспорту ретроградно з гіпофіза і секреції сусідніх із ліквором нормальних і тканин пухлин. Велике значення має їх розчинність у ліпідах і здатність зв'язуватися з білками. Для транспортування деяких гормонів важливі спеціалізовані клітини – таніцити з їх специфічними рецепторами.

Високий вміст пролактину, гормону росту та інших спостерігається у хворих із аденомою гіпофіза при супраселярній локалізації. Дослідження цих гормонів має важливе значення для діагностики даних пухлин.

Тільки вільні форми кортизолу і тироксину легко проникають через ГЕБ і швидко досягають рівноваги з кров'ю. При хоріокарциномі виявлені високі рівні хоріогонадотропіну в лікворі. Кількість соматостатину, що міститься у високій концентрації в гіпоталамусі й інгібує вивільнення тиреотропіну та гормону росту, збільшено при РС, килах міжхребцевих дисків, травматичній мієлопатії, різних менінгітах, а особливо при медулобластомі та стрептококовому менінгіті.

Вміст прогестерону збільшується у вагітних жінок. При нормопротеїнарії у деяких жінок із псевдопухлинною картиною встановлений нижчий рівень естрадіолу, що стимулює ліквороутворення через хоріоїдальні сплетення. Значне збільшення рівня кортикотропіну та зменшення бета-ендорфіну виявлене у хворих із алкоголізмом незалежно від стану ГЕБ. Вазопресин ЦСР має вирішальне значення в регуляції ВЧТ.

## ЛІКВОРНІ СИНДРОМИ

**Білково-клітинна дисоціація.** Характеризується підвищенням рівня лікворного білка за нормальної кількості клітин (абсолютна білково-клітинна дисоціація, її крайнім проявом є *синдром Нонне-Фроуена*) або незначним збільшенням кількості клітин (відносна білково-клітинна дисоціація). Здебільшого ЦСР ксантохромна. Нативна спектрофотометрія показує наявність білірубінових пігментів. Колоїдні реакції – лівого типу. Електрофоретично встановлено зменшення рівнів преальбуміну,  $\tau$ -глобулінів і збільшення решти білкових фракцій. Електрофореграма сироваткового типу.

Синдром трапляється частіше при процесах, які зачіпають інтрарахіальний і внутрішньочерепний простір, рідше при нейросифілісі, менінгітах, полірадикулоневритах Гісна-Барє, енцефалітах, судинних і дегенеративних захворюваннях.

**Синдром Нонне-Фроуена.** Характеризується ксантохромією, високим вмістом білків і спонтанною коагуляцією ліквору. Колоїдні реакції – правого типу. Електрофоретично спостерігається зменшення кількості преальбумінів аж до повної відсутності і збільшення глобулінів, так званий сироватковий тип електрофореграми. При імуноелектрофорезі визначається підвищення рівня фібриногену,  $\alpha_2$ -макроглобуліну. Синдром Нонне-Фроуена трапляється при

повній і неповній блокаді ліквору внаслідок пухлин спинного мозку, абсцесів, туберкулом, арахноїдитів і кісткових компресій.

При синдромі колоїдно-білкової дисоціації виявляється нормальна кількість білка і тип колоїдної кривої. Електрофоретично – ізольоване підвищення рівня  $\gamma$ -глобулінів. Колоїдно-білкова дисоціація спостерігається при нейросифілісі, РС, гіперкінетичному паненцефаліті.

**Клітинно-білкова дисоціація.** При цьому синдромі виявляється плеоцитоз із незначним збільшенням кількості лікворного білка. Клітинно-білкова дисоціація спостерігається при минутих запальних процесах (вірусний менінгіт, поліомієліт, небактерійний менінгіт).

**Трансудативний лікворний синдром.** Розвивається при зміні проникності ГЕБ. Чим більший ступінь порушення його проникності, тим частіше виявляються складові частини крові у лікворних просторах. Повне руйнування бар'єра спостерігається при САК. Цитограма характеризується значним плеоцитозом із еритроцитами, еритрофагами і сидерофагами.

Збільшення рівня білків у ЦСР супроводжується підвищенням вмісту альбуміну та інших білків в електрофореграмі сироваткового типу. Збільшення кількості Ig перебуває у межах підвищення рівня загального білка. Цей синдром спостерігається на початкових фазах гострих запальних захворювань ЦНС, пухлин і ГПМК.

**Імунореактивний лікворний синдром.** Цитограма характеризується збільшеним вмістом лімфоцитів і плазматичних клітин за нормального або злегка підвищеного цитозу. Рівень загального білка підвищений. Електрофоретично – вміст глобулінів підвищений. Залежно від Ig і виду цитограми цей синдром поділяють на такі: а) гострий із лімфоплеоцитозом і початковим підвищенням Ig; б) підгострий із лімфоплазматичною клітинною картиною і подальшим підвищенням кількості IgM і IgG; в) хронічний із лімфоплеоцитозом зі збільшенням вмісту IgG за відсутності IgM і нормальної кількості IgA; г) персистувальний із нормальним рівнем загального білка, підвищенням IgG і збільшенням плазматичних клітин.

## ВІКОВІ ЗМІНИ ЦСР

За даними сучасних досліджень, у доношених дітей при народженні ліквор прозорий, але зафарбований у жовтий колір (ксантохромія). Таке забарвлення відповідає ступеню загальної жовтушності немовляти (icterus neonatorum). Кількість і якість формених елементів також не відповідає ЦСР дорослої людини в нормі. Крім еритроцитів (від 30 до 60 на  $1 \text{ мм}^3$ ), виявляється кілька десятків лейкоцитів, зокрема від 10 до 20 % лімфоцитів і 60–80 % макрофагів.

Загальну кількість білка також збільшено від 40 до 60 мл %. При відстоюванні ліквору утворюється ніжна плівка, подібна до тієї, яка виявляється при менінгітах. Крім збільшення кількості білка, необхідно зазначити порушення у вуглеводному обміні. У перші 4–5 днів життя новонародженого часто виявляється гіпоглікемія і гіпоглікозахія, що, імовірно, пояснюється незрілістю нервового механізму регуляції вуглеводного обміну. Внутрішньочерепні кровотечі й особливо кровотеча у наднирникових залозах посилюють природну схильність до гіпоглікемії.

У недоношених дітей і при тяжких пологах, що супроводжувалися травмами плода, виявляється ще більш різка зміна ЦСР. Так, наприклад, при мозкових крововиливах у новонароджених на 1-шу добу визначається домішок крові у лікворі. На 2–3-тю добу виявляється асептична реакція з боку мозкових оболонок: різкий гіперальбуміноз у лікворі і плеоцитоз за наявності еритроцитів і полінуклеарів. На 4–7-й день запальна реакція з боку мозкових оболонок і судин затихає.

Загальна кількість ліквору в дітей, як і у людей похилого віку, різко збільшена порівняно з дорослими середнього віку. Однак, виходячи з його хімізму, інтенсивність окислювально-відновних процесів у мозку дітей значно вища, ніж у людей похилого віку.

Частина друга

**КЛІНІЧНА ЛІКВОРОЛОГІЯ**



## ЛІКВОРОДІАГНОСТИКА ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦНС

Дослідження ЦСР є надважливим для діагностики низки патологічних станів нервової системи. Крім того, воно має значення для терапії та їх прогнозу. Результати дослідження ліквору необхідно оцінювати разом із даними інших досліджень, і перш за все – з клінічною картиною, оскільки в багатьох випадках зміни у ЦСР є загальними для багатьох захворювань. Одноразове дослідження має менше значення, ніж динамічне спостереження.

### МЕНІНГІТИ

При менінгітах різної етіології, крововиливах у субарахноїдальний простір, а також при деяких інших патологічних станах розвивається клінічна картина, що одержала назву «синдрому подразнення мозкових оболонок», або «менінгеального синдрому». Частими його складовими є головний біль, блювота, болючість при перкусії черепа і хребта, підвищена чутливість (загальна гіперестезія) на світлові, звукові та шкірні подразнення. Типовими ознаками подразнення мозкових оболонок є тонічне напруження деяких груп скелетних м'язів: м'язів, що розгинають шийний відділ хребта; м'язів-згиначів тазостегнових і колінних суглобів.

При тяжких формах менінгіту стійке тонічне напруження перелічених м'язових груп призводить до утворення своєрідної пози. Хворий лежить на боці, голова закинута назад, стегна притиснені до живота, гомілки – до стегон. Іноді тонічне напруження поширюється і на м'язи, що розгинають хребет (опістотонус). Описане вимушене положення тіла у такому стані трапляється досить рідко, однак підвищене напруження перелічених м'язів – постійне явище при менінгітах.

Спроба пасивно нахилити голову вперед із приведенням підборіддя до грудей при подразненні мозкових оболонок чинить опір внаслідок рефлекторного напруження задньошийної мускулатури. Цей симптом одержав назву «ригідності потиличних м'язів». Правильніше говорити про ригідність задньошийних м'язів.

Характерний також симптом, що був описаний російським клініцистом Кернігом В. М. у 1882 р. Симптом Керніга виявляють таким чином: у лежачого на спині хворого згинають нижню кінцівку в тазостегновому і колінному суглобах під прямим кутом; у цьому вихідному положенні намагаються розігнути кінцівку в колінному суглобі, що при менінгеальному синдромі чинить значний опір. Згиначі гомілки тонічно напружуються, розігнути нижню

кінцівку в колінному суглобі зазвичай не вдається. Іноді виникає біль у м'язах (згиначах гомілки), рідше – у ділянці нирок і вздовж усього хребта.

При дослідженні тонусу задньошийних м'язів (проба на ригідність м'язів потилиці), також і при пробі Керніга, крім зазначених вище, виникають ще і віддалені рефлекторно-рухові реакції. Вони одержали назву «менінгеальних симптомів Брудзинського» (Brudzinski J., 1908). Пасивний нахил голови вперед викликає легке згинання обох нижніх кінцівок у тазостегновому і колінному суглобах – «верхній симптом Брудзинського». Аналогічний рух нижніх кінцівок можна викликати під час тиску на ділянку лобкового симфізу – «середній симптом Брудзинського». Такі самі згинальні рухи в контралатеральній нижній кінцівці при пробі Керніга визначаються як «нижній симптом Брудзинського».

При менінгітах спостерігається також симптом Гієна: стискання чотириголового м'яза стегна з одного боку викликає мимовільне згинання в колінному і тазостегновому суглобах протилежної кінцівки. При менінгітах у дітей спостерігається симптом «підвішування» Лесажу. Методика дослідження: дитину підводять, підтримуючи у пахвових ділянках; при цьому нижні кінцівки її мимоволі підтягуються до живота за рахунок згинання їх у тазостегнових і колінних суглобах.

Таке тонічне напруження задньошийних м'язів і м'язів-згиначів гомілки при менінгіті являє собою рефлекторну захисну реакцію, зменшує натяг задніх корінців, послаблює біль. Описані вище рухові розлади є підвищеним тонічним рефлексом м'язів на розтягування. При пробі на ригідність потиличних м'язів (при виявленні симптому Керніга) відбувається додаткове розтягнення відповідних м'язів і найбільш різкий прояв тонічного міотатичного рефлексу.

Істинним симптомом подразнення больових рецепторів мозкових оболонок є симптом Бехтерева: стукіт по виличковій дузі посилює головний біль і мимоволі виникає больова гримаса на відповідній половині обличчя.

Якщо у хворого виникають симптоми подразнення мозкових оболонок і у ЦСР виявляються запальні зміни, діагностується менінгіт. Однак при різних захворюваннях (пневмонія, апендицит та ін.), особливо у дітей, можуть виявлятися симптоми подразнення мозкових оболонок без будь-яких змін у лікворі. У таких випадках говорять про менінгізм.

При різних менінгітах більшість змін у ЦСР є загальними і виражаються в так званому менінгеальному синдромі: підвищеному ВЧТ, плеоцитозі, позитивних білкових реакціях, гіперпротеїнарії, середньому або правому типі колоїдної кривої, гіпоглікорахії, гіпохлоррахії, збільшенні Ig (табл. 29).

**Таблиця 29 – Диференціально-діагностичні ознаки менінгітів різної етіології**

Ознака	ЦСР
Серозний менінгіт ентеровірусної етіології	Лімфоцитарний цитоз від 0,01 до $0,5 \times 10^9$ /л, вміст білка нормальний або знижений, іноді можливе виділення збудника, нормалізація через 14–21 добу
Нейротоксикоз при грипі та інших ГРВІ	Нормальна, іноді знижений вміст білка, можливий невеликий лімфоцитарний цитоз ( $0,015–0,03 \times 10^9$ /л)
Менінгококовий менінгіт	Мутна, високий нейтрофільний цитоз ( $1–10 \times 10^9$ /л), білок підвищений, виділяються менінгококи
Туберкульозний менінгіт	Лімфоцитарний змішаний цитоз ( $0,1–0,5 \times 10^9$ /л), при відстоюванні утворюється ніжна плівка, іноді ксантохромія, можливе виділення туберкульозної палочки, вміст білка підвищений
Менінгіти паротитної етіології	Лімфоцитарний або змішаний цитоз – $0,1–1,0 \times 10^9$ /л, вміст білка нормальний або помірно підвищений, нормалізація у середньому через 3 тижні
Менінгеальна форма кліщового енцефаліту	Помірний лімфоцитарний плеоцитоз – $0,05–0,15 \times 10^9$ /л, вміст білка підвищений – від 6 до 10 г/л, нормалізація на 3–4-му тижні
Лімфоцитарний хориоменінгіт	Високий цитоз – $0,1–1,3 \times 10^9$ /л із різким переважанням лімфоцитів (80–90 %), помірне підвищення рівня білка; нормалізація на 3–4-му тижні
Менінгеальна форма поліомієліту	Нейтрофільно-лімфоцитарний цитоз – $0,05–0,2 \times 10^9$ /л, невелике підвищення білка, нормалізація на 2–3-му тижні

### Гнійні менінгіти

Лікворний тиск підвищений (300–500 мм вод. ст. (3–5 кПа)), але буває нормальним і навіть зниженим. Ліквор мутний, зеленуватий або гнійний внаслідок великої кількості клітин. Після 1–2 годин відстоювання утворюється груба фібриозна сітка в результаті проникнення фібриногену з плазми крові. Плецитоз виражений і часто перебуває у межах  $0,66\text{--}1,6 \times 10^9$  /л клітин. На гострій ексудативній фазі (перші дні) плецитоз майже завжди нейтрофільний: 0,90–0,95 % клітин – нейтрофільні, сегментоядерні гранулоцити і 0,01–0,03 % – паличкоядерні гранулоцити.

Клітини притягуються бактеріальними токсинами, легко пенетрують через судинні стінки з крові в ЦСР, де функціонують головним чином як бактеріофаги. На ранній фазі лейкоцитарної інвазії виявляються паличкоядерні гранулоцити, потім їх замінюють сегментоядерні та гіперсегментоядерні. Також можна виявити й окремі базофільні гранулоцити, особливо у дітей. Бактеріальні менінгіти в ексудативній фазі не відрізняються за кількістю і видом клітин.

На наступній проліферативній фазі загальний цитоз швидко зменшується. Дегенеративні зміни нейтрофілів виражаються в гіперсегментації та вакуолізації. Кількість моноцитів збільшується, вони стають активними і трансформуються в макрофаги, які спочатку атакують бактерії, а потім і гранулоцити.

На репаративній фазі гранулоцити зникають, фагоцитарна активність макрофагів зменшується. За нормалізації кількості клітин переважають дрібні лімфоцити.

Для діагностики гнійного менінгіту велике значення має дослідження лікворного мазка, пофарбованого за Грамом, для визначення виду бактерій. Мазки у перші 24 години у 80 % випадків позитивні, але необхідно мати не менше 105 бактерій для того, щоб виявити 1–2 клітини у полі зору.

Вміст загального білка збільшений до 5–30 г/л. Колоїдні реакції мають нехарактерні і непостійні зміни. Фореграма наближається до плазмової зі слабо вираженою преальбуміновою фракцією і збільшенням рівнів  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -глобулінів. Кількість Ig збільшена у результаті зміни проникності ГЕБ. Коефіцієнти Ig / альбумін, Ig / загальний білок, трансферин / альбумін свідчать про плазматичне походження даних білків.

Кількість білка і цитоз найчастіше збільшуються паралельно, але в окремих випадках при високому цитозі рівень білка залишається нормальним. Великий вміст білка у гострому періоді хвороби частіше трапляється при тяжких формах менінгітів, що проходять із синдромом епендиматиту, а в період реконвалесценції вказує на внутрішньочерепні ускладнення (блок лікворних шляхів, дуральний випіт, абсцес мозку). Поряд зі збільшенням

загальної кількості відбувається зсув у бік грубодисперсних білків – глобулінів (позитивні реакції Панді і Ноне-Апельта).

Активність ензимів підвищена. Найбільш характерним є збільшення ЛДГ, АСТ, АЛД, ЛФ, ГФІ. Гранулоцити багаті на дегідрогенази. Вміст глюкози в ЦСР значно зменшено (близько 0,832–0,840 ммоль/л, а в окремих випадках і нижче). Це пов'язано з цитозом. При переході процесу з ексудативної фази на проліферативну рівень глюкози підвищується. Паралельно досліджується вміст лактату і пірувату. Значне підвищення рівня лактату характерне для гнійного менінгіту. Це явище необхідно враховувати при диференційній діагностиці з небактеріальними менінгітами. Звичайно, чим нижче рівень глюкози, тим вище концентрація лактату.

Велике значення має також підвищення фосфоліпідів і загального холестеролу. Лізосомальна активність підвищена до 150 000 МО/л за нормою 27 000 МО/л. Вміст амінокислот підвищений, як і кількість залишкового азоту. Рівень електролітів у хворих із гнійним менінгітом мінливий. Концентрації кальцію і хлору незначно зменшені, неорганічного фосфору і магнію – підвищені, а натрію – залишається у нормальних межах.

Параметри кислотно-лужного стану ЦСР змінені – рН зміщений у бік більш низьких значень, лужний резерв зменшений.

### **Серозний менінгіт**

Лікворний тиск нормальний або злегка підвищений. Кількість клітин при окремих видах серозних менінгітів варіює. При менінгіті, викликаному *Herpes zoster*, плеоцитоз слабо виражений або відсутній, тоді як Коксаки-вірусні менінгіти супроводжуються досить високим тиском ( $0,3\text{--}0,7 \times 10^9$  /л), а при інших формах – він незначний ( $30\text{--}200 \times 10^9$  /л).

Цитограма характеризується швидкою нейтрофільною фазою з поодинокими трансформованими лімфоцитами. Після неї (на 2–3-тю добу) виникає лімфоцитарна фаза. Крім того, виявляються трансформовані лімфоцити, плазмоцити, а іноді й окремі еозинофільні гранулоцити. Гуморальна і клітинна імунні відповіді слабо виражені і тривають близько 6–10 діб. На кінцевій стадії менінгіту кількість трансформованих лімфоцитів зменшується, а дегенеративних макрофагів – збільшується. На стадії одужання переважають малі лімфоцити. Іноді спостерігається клітинно-білкова дисоціація. При лімфоцитарному хориоменінгіті плеоцитоз може досягати  $3,0 \times 10^9$  /л.

У значної більшості хворих на вірусний менінгіт можна довести наявність вірусних антигенів, якщо використовувати специфічні антисироватки. Кількість загального білка злегка (0,5–0,8 г/л) або помірно підвищена (але може

підвищуватися і більш значно до 2 г/л). Трапляються нормальні електрофореграми і електрофореграми зі значним збільшенням  $\gamma$ -глобулінів.

Рівень імуноглобулінів злегка підвищений (головним чином IgA і IgG, рідше – IgM). Кількість гострофазових білків (трансферин, гаптоглобін і  $\alpha_1$ -глікопротеїн) дещо збільшена. Незначне підвищення рівня альбуміну свідчить про легке пошкодження ГЕБ. Вміст високомолекулярних білків (фібриноген,  $\alpha_2$ -макроглобулін,  $\beta$ -ліпопротеїди та ін.) переважно не збільшений.

Рівень глюкози тільки у незначній кількості хворих трохи зменшений, тоді як лактатна концентрація нормальна. Цей момент обов'язково враховується при диференційній діагностиці первинних вірусних серозних менінгітів від гнійних.

### Туберкульозний менінгіт

Тиск ліквору підвищений (1,961–2,942 кПа). ЦСР безбарвна і прозора, іноді ксантохромна і злегка опалесціє. У частини хворих виявляється тонка фібриозна сітка.

Крім того, роблять мазок ліквору, забарвленого за Цілем-Нільсеном, краще з плівки. Але якщо плівка не випадає, то ЦСР центрифугують і з одержаного осаду готують мазок. Достовірним методом є ПЛР для визначення ДНК туберкульозних бактерій. Важливо пам'ятати, що при бактеріологічному дослідженні *Mycobacterium tuberculosis* на культурі можна одержати не раніше 5-го тижня, причому останні виявляються менше ніж у 50 % хворих.

Кількість клітин збільшена до  $100\text{--}800 \times 10^6$  /л, але рідко перевищує  $1000 \times 10^6$  /л. На ексудативній фазі переважають гранулоцити. Вміст останніх зменшується швидше, ніж при бактеріальних менінгітах, але повільніше, ніж при вірусних. На підгострій фазі плеоцитоз дуже строкатий (виявляються нейтрофільні гранулоцити, макрофаги, плазматичні клітини, еозинофільні гранулоцити, трансформовані лімфоцити). Характерна одночасна наявність великої кількості гранулоцитів, трансформованих лімфоцитів і плазматичних клітин.

Особливо важливі зміни виявляються у пулі лімфоцитів. Трапляється активація В- і Т-лімфоцитів ще на початку захворювання. У лімфоцитарній популяції спостерігається велика різноманітність. Паралельно є активовані й трансформовані лімфоцити. Під час загострення процесу нейтрофілія зростає, а за хронічного перебігу посилюється лімфоцитоз.

Вміст білка підвищено залежно від фази процесу (від 0,5 до 5,0 г/л). У частини хворих спостерігається білково-клітинна дисоціація, переважно в хронічній фазі захворювання. При електрофоретичному дослідженні ліквору на гострій стадії бачимо збільшення кількості  $\alpha_1$ - і  $\gamma$ -глобулінів. На хронічній

стадії, всупереч зменшенню кількості загального білка, встановлено збільшення вмісту  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -глобулінів.

При дослідженні індивідуальних білків виявляється підвищення рівнів IgA, IgG, IgM, альбуміну, трансферину, церулоплазміну,  $\alpha_2$ -макроглобуліну,  $\alpha_1$ -глікопротеїну і  $\alpha_1$ -антитрипсину. В частини хворих виявляється збільшення кількості фібриногену та  $\beta$ -ліпопротеїдів. Кількість преальбуміну на гострій стадії збільшена, але при переході на хронічну – зменшується.

Кількість ЛДГ, ГФІ, ЛФ, АСТ підвищена більшою мірою, ніж АЛД і АФ (переважно на гострій фазі). Вміст глюкози в ЦСР зменшений за рахунок підвищеного гліколізу клітин із сусідніх з ліквором структур. Однак гіпоглікорахія при туберкульозному менінгіті не досягає тих низьких значень, що спостерігаються при гнійних менінгітах. Кількість лактату і пірувату, лізину, орнітину, фенілаланіну, тирозину, лейцину, валіну, аланіну, гліцину і треоніну збільшується.

Рівні загальних ліпідів, фосфоліпідів і холестеролу злегка підвищені. Велике значення має зменшення вмісту хлору. Спостерігається паралелізм між гіпохлоррахією і гіперпротеїнарахією. Кількість неорганічного фосфору може бути злегка підвищеною, тоді як інших електролітів (натрій, калій, кальцій, залізо, бром) – у межах норми.

Основні параметри кислотно-лужного стану дещо змінені за рахунок метаболічного ацидозу. Рівень циклічних нуклеотидів, особливо цАМФ, знижений.

### **Менінгококова інфекція**

У розвитку менінгококового менінгіту зазвичай простежується кілька стадій. Спочатку спостерігається підвищення ВЧТ, потім у лікворі з'являється нейтрофільний маловиражений цитоз, і тільки пізніше визначаються типові для гнійного менінгіту зміни.

### **Пневмококовий менінгіт**

ЦСР помутніла, гнійна, нерідко зеленувато-сіра. Видима каламутність у ряді випадків складається з величезної кількості диплококів, що вкривають при мікроскопії все поле зору. Кількість клітин у лікворі варіює від  $0,01-0,1 \times 10^9$  /л до  $10 \times 10^9$  /л, причому особливо тяжко проходять випадки з низьким цитозом. Вже у ранні терміни спостерігається велика кількість клітин на різній стадії розпаду.

Рівень білка підвищується до 3–6 г/л і більше. Різке підвищення білка (9–20 г/л) часто передує летальному результату або свідчить про розвиток

вентрикуліту. При відстоюванні часто випадає фібриновий осад, що свідчить про гнійно-фібринове запалення в оболонках.

На відміну від інших менінгітів при пневмококовому тиск ЦСР підвищений незначно, часто визначається порушення лікворо-динамічних проб, це свідчить про часткове блокування лікворних шляхів і консолідацію гною в підпаутинному просторі, що розвивається з 2–3-ї доби захворювання. Вміст глюкози й іонів хлору в тяжких випадках знижується. Нерідко визначаються порушення білкового обміну, водно-електролітні розлади, виражена гіпоксемія, респіраторний і метаболічний алкалоз.

### **Менінгіти, викликані гемофільною паличкою Пфейфера (Haemophilus influenzae)**

ЦСР звичайно мутна, цитоз від 0,2 до  $13 \times 10^9$  /л. Нерідко визначається невідповідність між відносно невеликою кількістю клітин і помутнінням ліквору, що у цьому разі пов'язане з великою кількістю збудників. Білок підвищується до 1 г/л. Під час тривалого перебігу захворювання вміст глюкози поступово знижується. На цитограмі переважають нейтрофіли. В окремих випадках цитоз із перших днів хвороби може бути лімфоцитарним. Діагноз підтверджується виявленням збудника у ЦСР, а також результатом серологічного дослідження.

### **Стафілококовий менінгіт**

Особливістю стафілококових менінгітів є схильність до абсцедування і частого утворення блокування лікворних шляхів. Вже через 7–10 днів від початку захворювання у мозкових оболонках і мозку є чітко відмежовані гнійні порожнини, майже завжди множинні, нерідко сполучені між собою. ЦСР характеризується значним підвищенням рівня білка (до 3–9 г/л) за відносно невеликого цитозу ( $1,2\text{--}1,5 \times 10^9$  /л) переважно нейтрофільного характеру.

### **Менінгіти, викликані грибами роду *Candida***

При ЛП рідина витікає під нормальним або злегка підвищеним тиском, вона опалесціє чи є помутнілою, цитоз –  $0,01\text{--}0,1 \times 10^9$  /л, нейтрофіли становлять 30–90 %, кількість білка збільшена до 0,9–3,3 г/л. Етіологічний діагноз, як правило, ставиться на підставі виділення грибка з ЦСР або крові.

### **Криптококовий менінгіт**

ЦСР витікає під підвищеним тиском у межах 150–300 мм вод. ст., прозора, рідше ксантохромна. Вміст білка має тенденцію до підвищення, глюкози, навпаки, – до зниження. Цитоз лімфоцитарний, низький, звичайно не



більше

200 на 1 мм<sup>3</sup>. При криптококовому менінгіті проводиться мікроскопія ліквору – так званих «тушованих препаратів». На предметне скло наносять спочатку краплю дрібнодисперсної туші, а потім краплю нативної ЦСР або її осаду після центрифугування.

### Менінгіти рідкісної етіології

**Ешерихіозний менінгіт.** ЦСР із помірним цитозом нейтрофільного характеру і високим вмістом білка – від 6 до 30 г/л. Діагноз підтверджується виявленням збудника в лікворі.

**Сальмонельозний менінгіт.** ЦСР має різноманітний вигляд: прозора з відносно невеликою кількістю клітин або гнійна, що містить одні полінуклеари.

**Менінгіт, що викликаний синьогнійної паличкою.** ЦСР мутна, іноді з зеленувато-блакитним відтінком. Цитоз (нейтрофільний) досягає  $2-3 \times 10^9$  /л, вміст білка збільшений, цукру – знижений. Діагноз ставиться на підставі клінічної картини і бактеріологічного дослідження ліквору.

**Лістеріозний менінгіт.** ЦСР може бути прозорою або мутною, опалесціювальною. Лейкоцитарно-лімфоцитарний цитоз становить від 0,2–0,3 до  $2-3 \times 10^9$  /л. Вміст білка підвищений. Діагноз ставиться на підставі виділення лістерій з ліквору, серологічного дослідження крові.

**Менінгіти іншої етіології.** Ще рідше трапляються менінгіти, що викликані *протеем*, *клебсієлами* (*паличка Фридлендера*) та іншими мікроорганізмами; переважно вони є проявом дисбактеріозу, що розвивається в результаті нераціонального використання антибіотиків, до яких ці збудники стійкі. Хворіють зазвичай діти перших місяців життя. Розвитку хвороби передуює септицемія.

### Діагностика і диференціальна діагностика гнійних менінгітів у дітей

Уточненню діагнозу гнійного менінгіту та диференціюванні його від інших захворювань, що проходять із менінгеальним синдромом, сприяє дослідження ЦСР.

Серозні форми менінгококового менінгіту необхідно диференціювати з серозними менінгітами вірусної етіології (віруси групи Коксакі, ЕСНО, епідемічного паротиту, доброякісного лімфоцитарного хориоменінгіту, поліомієліту та ін.). У цьому разі, окрім клінічних особливостей і змін периферичної крові, мають значення епідеміологічний анамнез, динаміка ЦСР (за відсутності антибіотикотерапії): протягом 1–2 діб кількість нейтрофілів при гнійному менінгіті зростає, при серозному – зменшується.

Деякі автори пропонують як допоміжний метод диференціальної діагностики серозних і гнійних менінгітів визначення концентрації молочної

кислоти та С-реактивного білка у ЦСР. Так, за даними Г. Йонссона (1979) і Д. Зуфта (1980), вміст молочної кислоти при гнійних менінгітах підвищується у 4–10 разів порівняно з нормою; при вірусному менінгіті підвищення незначне. При вірусному менінгіті, на відміну від гнійного, С-реактивний білок у ЦСР у переважній більшості випадків відсутній (Corael S. et al., 1981). Для встановлення етіології гнійного менінгіту проводять бактеріоскопічне дослідження ліквору, мазків крові і мазків-відбитків із елементів висипання, а також посіви ліквору і крові на селективні живильні середовища.

Останніми роками все більшого значення набувають серологічні методи дослідження, з яких найбільше застосовується реакція пасивної гемаглютинації (РПГА) з еритроцитами, навантаженими специфічним антигеном, і реакція зустрічного імуоелектрофорезу (ЗІЕФ). При цьому визначаються як специфічні антигени в сироватці крові та ЦСР в перші дні хвороби, так і антитіла в динаміці захворювання.

**Менінгіти і менінгоенцефаліти, викликані вірусом епідемічного паротиту.** Провідним у патогенезі паротитного менінгіту, так само, як й інших серозних менінгітів вірусної етіології, є надлишковий об'єм ЦСР у шлуночках мозку і субарахноїдальному просторі. Гідроцефально-гіпертензійний синдром формується як у результаті подразнення судинних сплетень шлуночків і гіперпродукції ліквору, так і внаслідок надходження в субарахноїдальний простір серозного запального ексудату.

У разі превалювання гіперпродуктивного компонента вміст білка у лікворі зменшується, а цитоз не досягає високих показників. За вираженої запальної ексудації кількість білка підвищена, цитоз може збільшуватися до  $1 \times 10^9$  /л клітин і вище. Величина ВЧТ в основному визначає клінічну симптоматику і тяжкість перебігу серозного менінгіту.

У міру стихання запального процесу нормалізується об'єм ЦСР, припиняється надходження запального ексудату, а клітини, які знаходяться в ній, лізуються, що і забезпечує її санацію. Варто зазначити, що у період реконвалесценції в лікворі збільшується кількість малих і середніх лімфоцитів, які мають підвищену стійкість до цитолізу, забезпечують невеликий залишковий цитоз. При клінічному благополуччі це необхідно розглядати швидше як результат підвищення осмотичної стійкості клітин до цитолізу, ніж показник пролонгації запального процесу. Навіть в одержаній ЦСР цитоз виявляється упродовж 10–12 днів.

**Лімфоцитарний хориоменінгіт.** ЛП виявляє гіпертензію, що досягає 230–240 см. вод. ст. Як правило, після пункції визначається суб'єктивне й об'єктивне поліпшення стану хворих. ЦСР зазвичай прозора, у рідкісних

випадках – злегка опалесціює, витікає через голку струменем або частими краплями.

Під час лабораторного дослідження виявляються нормальний або підвищений вміст білка, позитивні проби Нона-Апелъта і Панді; вміст глюкози й СГ не змінюється; плівка у вигляді «павутинки» при витримуванні рідини на холоді випадає рідко. Часто визначається плеоцитоз, що досягає  $0,1-0,3 \times 10^9$  /л і навіть  $1,2-1,5 \times 10^9$  /л. При мікроскопічному дослідженні ЦСР у перші 2–3 дні хвороби виявляються переважно лімфоцити і невелика кількість полінуклеарів, а в подальшому переважають лімфоцити (до 90–95 %).

**Хоріоependиматити.** Короткий історичний нарис. Е. Ріндфляйш (1867) і А. Штеффан (1880) поділили серозний менінгіт на зовнішній і внутрішній. В. Є. Чернов (1900) вважав причиною утворення водянки гіперемію і кров'яний застій у м'якій оболонці, сплетеннях та епендимі. Х. Клауд (1933) відділив епендиматити/вентрикуліти від внутрішньої гідроцефалії і змінених шлуночків мозку. П. Є. Снесарев (1935) показав, що розростання сполучної тканини викликає ліквородинамічні порушення з розвитком внутрішньої водянки мозку. За даними Л. І. Смирнова (1949), на хронічній стадії поверхня шлуночків мозку стає щільною, жорсткішою, тому цей процес був названий «гранулярним епендиматитом». К. Цульх (1956) розглядав епендиматит як самостійну форму. Детальний клініко-рентгенологічний опис псевдотуморозних форм перивентрикулярного енцефаліту дала Н. М. Лінченко (1961). Т. Хорнець (1963) розрізняв гострий і хронічний епендиматити. Враховуючи, що епендиматит завжди супроводжується запальними змінами у судинних сплетеннях,

у 1972 році був запропонований термін «хоріоependиматит».

Класифікація хоріоependиматитів побудована з урахуванням етіологічних та патогенетичних факторів і відображає основні клініко-морфологічні форми за переважною локалізацією патологічного процесу. Виділяють неспецифічні, специфічні і паразитарні хоріоependиматити, кожен з яких має свою морфологічну та клінічну своєрідність. За походженням доцільно розрізняти первинні, вторинні і реактивні хоріоependиматити.

За станом ліквородинаміки хоріоependиматити поділяють на оклюзійні та неоклюзійні. Перші розвиваються в результаті обтурації водопроводу середнього мозку, серединної апертури IV шлуночка і міжшлуночкового отвору. Неоклюзійні хоріоependиматити бувають гострими (гіперсекреторна гідроцефалія) і хронічними (на арезорбтивній стадії проявляються гіпотензивним синдромом).

Стан ліквородинаміки визначає прояви цілої низки клінічних симптомокомплексів. За цією ознакою розрізняють оклюзійні та неоклюзійні

форми хоріоependиматитів. Рівень оклюзії багато в чому зумовлює характер подальшої морфологічної перебудови у стінці мозкових шлуночків і розвиток різних клінічних синдромів. Неоклюзійні форми можуть поєднуватися з гіпер- або гіпосекрецією ЦСР і проявляються клінічною картиною гіпертензивного або гіпотензивного синдрому. Ступінь вираженості гідроцефалії залежить від співвідношення між рівнем продукції і резорбції ліквору. При всій своїй «доброякісності» перебігу хоріоependиматити нерідко призводять до дуже серйозних ускладнень, урахування яких необхідне як під час оцінювання стану хворих на момент обстеження, так і під час визначення прогнозу захворювання.

## ЕНЦЕФАЛІТ

**Епідемічний енцефаліт.** Приблизно у 25 % обстежених хворих у ЦСР виявляється невеликий гіперальбуміноз (0,45–0,99 г/л) і лімфоцитарний цитоз ( $0,008–0,048 \times 10^9$  /л) за наявності білково-клітинної дисоціації або рівномірного збільшення білка і клітин. Х. Г. Ходос, Т. А. Кондакова (1982) нерідко виявляли зміни ліквору і на хронічній стадії захворювання.

**Кліщовий енцефаліт.** Зазвичай ЦСР прозора, безбарвна, але у 10–15 % випадків опалесціє, особливо при вогнищевих формах; іноді спостерігається ксантохромія; у тяжких випадках внаслідок вторинного САК має колір «м'ясних помиїв».

Вміст білка у лікворі у більшості хворих нормальний або помірно підвищений (0,330–0,660 г/л). Значне підвищення білка до 2–3 г/л визначається приблизно у 1 % хворих. Глобулінові реакції позитивні в половині випадків. Цитоз становить від 0,01 до  $0,15 \times 10^9$  /л, але може досягати і  $0,3–0,6 \times 10^9$  /л, у перші дні може бути змішаним, але, як правило, лімфоцити переважають над нейтрофілами. Зазвичай до кінця першого тижня захворювання цитоз має лімфоцитарний характер.

Приблизно у половини обстежених визначаються гіперглікозахія та зниження вмісту СГ у ЦСР. Варто зазначити повільну її санацію у хворих із кліщовим енцефалітом; в окремих випадках цитоз і підвищення білка спостерігаються упродовж 2–6 місяців.

У таблиці 30 подані диференційно-діагностичні ознаки кліщового енцефаліту та інших подібних захворювань.

**Таблиця 30 – Диференційно-діагностичні ознаки кліщового енцефаліту та інших подібних захворювань**

Симптоми	Кліщовий енцефа-	Японський	Енцефаліт Еко-	Ентеровірусна	Кліщовий	Безжовтянична
----------	------------------	-----------	----------------	---------------	----------	---------------

	літ	енцефаліт	номо	інфекція	рикетсіоз	форма лептоспірозу
ЦСР	Виражений цитоз	Виражений цитоз	Не змінена або слабо виражений цитоз	Виражений цитоз	Змін немає	Невеликий цитоз при менінгальній формі

**Гострий енцефаліт, спричинений вірусом звичайного герпесу типу 1 (ВЗГ-1)** (рис. 46). Запальна реакція оболонок мозку з появою цитозу є одним із постійних симптомів енцефаліту даної етіології. Ліквор має серозний характер, зберігає повну прозорість або злегка опалесціє, тиск його зазвичай підвищений, кількість клітин, як правило, не перевищує  $0,01-0,1 \times 10^9$  /л.

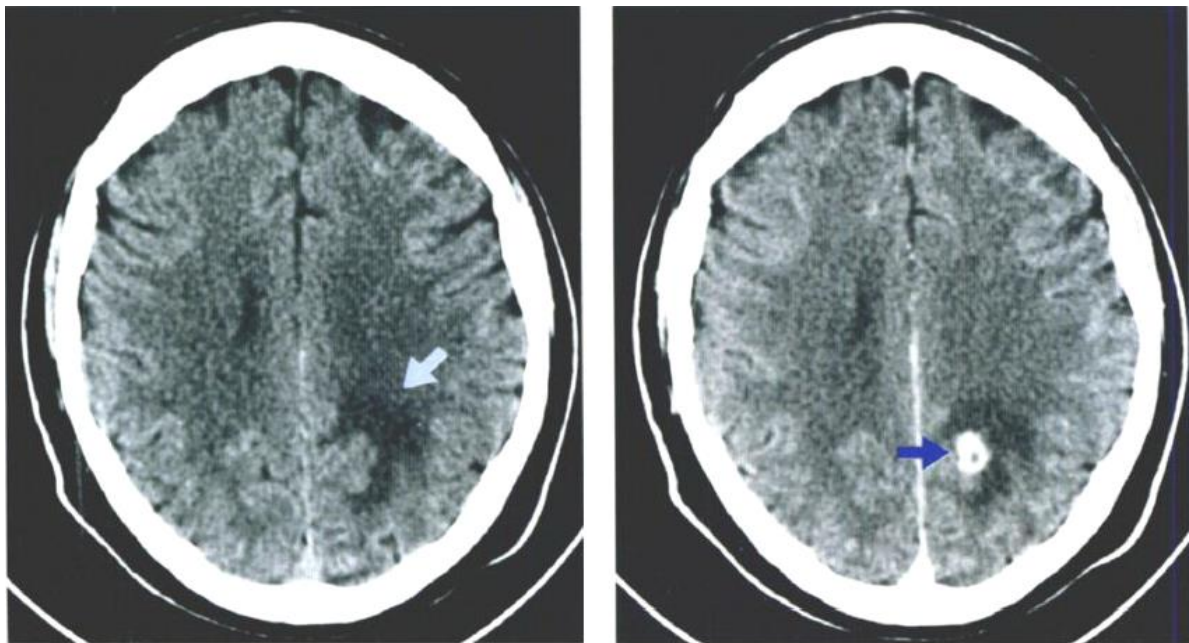


Рисунок 46 – КТ-ознаки запального процесу лівої потиличної ділянки (без і після контрастного посилення)

Розвиток цитозу нерідко відстає від клінічних симптомів до 5–7-ї доби захворювання. У цих випадках необхідне повторне дослідження ЦСР. Цитоз має переважно лімфоцитарний характер, але упродовж першого тижня може бути значний домішок або навіть переважання нейтрофілів. Досить часто серед клітинних елементів виявляються макрофаги.

Деякі автори певного діагностичного значення надають наявності в лікворі свіжих еритроцитів, однак особливої ролі у діагностиці ця ознака не відіграє. Вміст білка нормальний або помірно підвищений, глюкози – зазвичай

нормальний. У літературі є окремі посилання на можливість зниження концентрації цукру, проте ці випадки вкрай рідкісні.

Активність ензимів (ЛДГ, КК, ГФІ, ЛФ та ін.) нормальна, ацетилхолінестерази – дещо збільшена (при herpes simplex-енцефаліті). Електроліти і показники кислотно-лужного стану в межах норми.

Імовірним діагностичним методом є визначення антитіл у ЦСР. При енцефаліті, викликаному ВЗГ-1, вони з'являються після 10-ї доби хвороби і зберігаються упродовж півтора-двох місяців і більше. Повної відповідності зростання антитіл у крові і ЦСР немає, що дає підставу думати про їх продукцію у ЦНС. Проте, допускаючи можливість проникнення антитіл із крові в ліквор, пропонується враховувати співвідношення титрів антитіл у цих сироватках.

У достовірних випадках це співвідношення не перевищує 20 (Lerner A. et al., 1972; McCallum F. et al., 1974).

Останніми роками з'явилися повідомлення про високу чутливість і специфічність радіоімуносорбентних методів, використання яких дозволяє здійснювати ранню діагностику і визначати антитіла в крові і ЦСР до 10-ї доби хвороби (Klapper P. et al., 1981).

Прямий і непрямий методи флуоресцентних антитіл застосовуються для виявлення специфічного антигену в клітинах ліквору і мозкової тканини. Трамбування одержаних результатів вимагає певної обережності в зв'язку з труднощами диференціації специфічного і неспецифічного світіння, особливо коли проводиться дослідження ЦСР. Не підтверджені іншими матеріалами, клінічними і морфологічними даними, позитивні результати імунофлуоресцентного дослідження не можуть вважатися достатніми для діагнозу. Однак цей метод є корисним у поєднанні з іншими дослідженнями, особливо на ранніх термінах захворювання.

***Гострий енцефаліт, спричинений вірусом звичайного герпесу типу 2 (ВЗГ-2).*** При дослідженні ЦСР виявляються зміни, характерні для серозного запального процесу. Ліквор прозорий, витікає під підвищеним тиском, кількість клітин збільшено, зазвичай до  $0,01-0,1 \times 10^9/\text{л}$ , переважно за рахунок лімфоцитів. Кількість білка нормальна або помірно підвищена. У деяких випадках у зв'язку з порушенням цілісності судинної стінки у зоні некрозу в речовині мозку утворюються ділянки крововиливів. Також кров може потрапити і в субарахноїдальний простір. У цих хворих ЦСР набуває жовтого забарвлення, у мазку визначаються свіжі і змінені еритроцити. Значну допомогу у діагностиці надає КТ, що дозволяє виявити зниження щільності мозкової тканини й атрофію мозкової речовини.

Для виділення ВЗГ-2 використовують курячі ембріони (зараження хоріон-алантоїсної оболонки), дрібні лабораторні тварини (білі миші та щури), різні клітинні культури (нирки мавп і людини, фібробласти людини тощо). Матеріалом для дослідження слугує ЦСР, шматочки мозкової тканини, одержані прижиттєвою біопсією або після розтину. При генералізованій інфекції досліджуються також вміст везикул, кров, тканина печінки і нирок, фекалії. Специфічний вірусний антиген може бути виявлений методом імунофлуоресценції у клітинах ЦСР і різних тканинах – мозок, печінка, нирки (Gardner P. et al., 1969). Характерні за морфологією вірусні частки в уражених тканинах можна виявити за допомогою електронної мікроскопії.

Специфічні антитіла з'являються наприкінці 1-го тижня хвороби і досягають максимуму на 3–4-му. Вони визначаються у РН, РЗК, РПГА. При гострому менінгоенцефаліті велике діагностичне значення має поява специфічних антитіл у ЦСР. Під час оцінювання серологічних даних необхідно мати на увазі антигенні зв'язки між різними представниками групи герпетичних вірусів, особливо між ВЗГ-1 і 2, і можливість появи гетерологічних антитіл. Однак титр їх завжди буває нижчим, ніж титр гомологічних антитіл.

**Цитомегаловірусний енцефаліт.** Цитомегалічні клітини потрапляють у сечу, слину, ЦСР, де вони можуть бути виявлені при дослідженні мазків, забарвлених азуреозином або за Романовським-Гімзою, під звичайним мікроскопом. Необхідно підкреслити важливість багаторазового дослідження слини і сечі (2–3 проби щодня упродовж 3–4 днів).

Виділення вірусу можливе з крові, сечі, слини, ЦСР і різних тканин, одержаного шляхом біопсії чи при аутопсії. Використовуються різні культури тканин (фібробласти ембріона людини, диплоїдні клітини). Оскільки виділення вірусу з організму людини триває упродовж тривалого часу (від декількох місяців до декількох років), вірусологічне обстеження виправдане у будь-який термін захворювання.

Із серологічних методів використовують РСК, РН, РПГА. Визначення антитіл проводиться не тільки в сироватці крові, а й у ЦСР. Враховуючи широку циркуляцію цитомегаловірусу і велику кількість випадків його безсимптомного носійства, результати серологічного обстеження повинні оцінюватися в динаміці та зіставлятися з іншими даними.

Діагностичне значення має не менше ніж 4-разове зростання антитіл. Певну роль відіграє також величина титру антитіл. Дослідження, проведені Демидовою С. А. (1976), показали, що у 60 % обстежених дітей перших 6 місяців життя в крові були комплемент-зв'язувальні антитіла. Однак титр антитіл у дітей, які не виділяли вірусу, як правило, не перевищував 1:4 – 1:16, у тих, хто виділяв віруси, титри зазвичай були 1:512.

**Підгострий склерозивний паненцефаліт.** Характерна картина ЦСР – відсутність клітин, нормальна або злегка підвищена концентрація білка і дуже висока відносна концентрація  $\gamma$ -глобулінів (більше 20 % всього лікворного білка). Незмінно підвищений титр протикорових антитіл у ЦСР, часто є специфічні олігоклональні імуноглобуліни.

**Коровий енцефаліт.** ЦСР витікає під підвищеним тиском, при дослідженні визначається помірний лімфоцитарний цитоз ( $0,03-0,1 \times 10^9$  /л), підвищення вмісту білка (0,4–0,6 г/л). Санація зазвичай настає на 3-му тижні хвороби.

**Вітрянковий енцефаліт.** У ЦСР у частини хворих спостерігається помірний лімфоцитарний цитоз і невелике збільшення кількості білка, в окремих випадках можливий дуже високий цитоз.

**Краснушиний енцефаліт.** У ЦСР визначається помірний або значний цитоз із переважанням лімфоцитів, невелике підвищення білка, іноді – глюкози.

**Летаргічний енцефаліт.** Тиск ліквору злегка підвищений. Він безбарвний і прозорий. Цитоз нормальний або дещо збільшений ( $20-100 \times 10^6$ /л). Трапляються переважно лімфоцити. Спостерігається клітинно-білкова дисоціація. Довгі роки вважалось патогномонічною ознакою збільшення кількості глюкози у лікворі до 5,3–6,2 ммоль/л. Наразі дане твердження багатьма авторами заперечується.

## **ЕНЦЕФАЛІТИ, ЩО ВИНΙΚАЮТЬ ПІСЛЯ ЩЕПЛЕНЬ**

**Енцефаліти та інші порушення нервової системи, що виникають після вакцинації проти віспи.** Незважаючи на виражений у більшості хворих менінгеальний синдром, ЦСР частіше змінена мало.

**Ураження нервової системи при коклюшно-дифтерійно-правцевій вакцинації.** Змін ліквору, очного дна, краніограми визначити зазвичай не вдається.

**Ураження нервової системи при вакцинації проти кору.** Дослідження краніограми, ЦСР, очного дна ніяких відхилень від норми зазвичай не виявляють; на ЕКГ визначаються помірно виражені зміни, частіше дифузні, в окремих випадках – пароксизмальні.



## ГОСТРИЙ ПОЛІОМІЄЛІТ І ПОЛІОМІЄЛОПОДІБНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

**Гострий поліомієліт.** ЦСР прозора, безбарвна, витікає під підвищеним тиском, цитоз становить  $0,03-0,04 \times 10^9/\text{л}$ , зазвичай має лімфоцитарний характер, проте у перші 5 діб можуть переважати нейтрофіли. Більш високі показники спостерігаються рідко. Вміст білка нормальний або дещо збільшений, зазвичай не більше 1–1,5 г/л. Кількість глюкози часто підвищена або нормальна. Перебіг менінгеальної форми сприятливий. Нормалізація температури і поліпшення загального стану відбуваються на початку 2-го тижня хвороби, нормалізація складу ліквору – на 3-му тижні. Зміни периферичної крові мало характерні, іноді буває помірний лейкоцитоз.

**Паралітичні форми поліомієліту.** Перебіг паралітичного поліомієліту поділяється на 4 періоди: препаралітичний, паралітичний, відновний і резидуальний.

У більшості хворих (80 %) із спінальною, бульбарною та змішаними формами в лікворі визначаються запальні зміни. Нормальний склад ЦСР часто зберігається при понтинній і при легкій спінальній формах з обмеженим характером парезу.

У препаралітичному періоді (до 10–12-ї доби) у лікворі визначається цитоз, зазвичай до  $0,03-0,04 \times 10^9 /\text{л}$ , рідко – більше, лімфоцитарного характеру. Домішок нейтрофілів, іноді навіть їх переважання (до 60–70 %), може бути у перші 3–5 днів захворювання.

Кількість білка нормальна (клітинно-білкова дисоціація) або дещо підвищена (до 1 г/л), що особливо часто спостерігається при різко вираженому больовому синдромі. Надалі, до кінця 3-го тижня хвороби, або настає нормалізація складу ЦСР, або на фоні зменшення цитозу збільшується вміст білка до 1–2 г/л (білково-клітинна дисоціація). Через місяць від початку хвороби плеоцитоз, як правило, вже не виявляється, але білок може ще деякий час залишатися підвищеним. Рівень глюкози на початку хвороби підвищується, потім тримається на нормальному рівні.

**Поліомієлоподібні захворювання.** Обстеженню підлягають насамперед фекалії та носоглоткові змиви, але доцільно також досліджувати кров, ЦСР, а при летальному результаті – мозок і внутрішні органи. Для виділення вірусів використовують не тільки різні культури тканин, а й лабораторні тварини (новонароджені білі миші, щури).

**Енцефаломієліти.** ЦСР при гострому розсіяному енцефаломієліті здебільшого змінена залежно від фази захворювання та етіології. При залученні в процес оболонки мозку виявляється підвищення лікворного тиску, помірно

збільшення вмісту білка, невеликий лімфоцитарний або змішаний цитоз. У деяких випадках гострого періоду розсіяного енцефаломієліту виявляється картина клітинно-білкової дисоціації (від 0,4 до 1,5 г/л і цитоз, переважно лімфоцитарний, у середньому від  $0,05$  до  $0,5 \times 10^9$  /л). Спостерігаються позитивні білкові реакції Нона-Апелъта і Панді, підвищення вмісту цукру від 4 до 7 ммоль/л. Через 3–4 тижні, коли гострий інфекційний процес затихає, картина ЦСР змінюється: спостерігається збільшення вмісту білка при зниженні кількості клітинних елементів.

**Мієліти.** ЦСР переважно, особливо у перші дні захворювання, може виявитися нормальною. У більш пізні періоди спостерігають підвищення тиску, виявляють невеликі запальні зміни у вигляді цитозу і підвищення вмісту білка з вираженою клітинно-білковою дисоціацією. На більш пізніх стадіях запального процесу в лікворі переважають явища застою з білково-клітинною дисоціацією, ксантохромія. Ці зміни пов'язані або з різким набряком, або з розвитком спайкового процесу в спинному мозку.

**Полірадикулоневрити.** У переважній більшості зміни ліквору спостерігаються у тяжкохворих, у половини хворих – середньої тяжкості й у деяких хворих – легкий перебіг. Однак і за відсутності змін у цитозі та кількості білка у ЦСР визначають підвищення цукрового коефіцієнта і вмісту СГ, що свідчить про зміну проникності ГЕБ.

Аналіз ЦСР проводиться для констатації білково-клітинної дисоціації (хоча відсутність її не знімає діагнозу полірадикулоневриту). Електрофізіологічні дослідження показують підвищення порогу збудливості.

**Дифтерійний та алкогольний поліневрит** здебільшого мають перебіг із білково-клітинною дисоціацією, збільшенням рівня  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -глобулінів. При невропатії та мієлопатії в результаті herpes zoster спостерігається помірна гіперпротеїнарія з нормальним рівнем глюкози й електролітів.

**Ураження нервової системи при грипі й інших гострих респіраторних захворюваннях.** При дослідженні ЦСР у 20–23 % хворих спостерігаються зміни, що характерні для картини серозного менінгіту – низькі цифри вмісту білка, помірний цитоз до  $0,2$ – $0,3 \times 10^9$  /л клітин змішаного складу (15–20 %) лімфоцитів. У 1/3 хворих визначається підвищення тиску ЦСР.

## ПОЛІРАДИКУЛОНЕВРИТ ГІСНА-БАРЕ

Лікворний тиск нормальний. ЦСР біляста або ксантохромна, злегка опалесціє. Крива спектрофотометрії показує наявність білірубину. Кількість клітин нормальна, іноді дещо збільшена. Трапляються головним чином лімфоцити (0,03–0,05), плазматичні клітини та нейтрофіли.

Кількість білка збільшена до 1,0–5,0 г/л, іноді визначаються ще більш високі концентрації. Це залежить від часу і місця ЛП. У цистернальному і шлуночковому лікворі рівень білка значно нижчий, ніж у люмбальному. Це свідчить про те, що збільшення вмісту білків викликане підвищенням проникності спінальних капілярів. Значна гіперпротеїнарація спостерігається на 3-му тижні з вираженою білково-клітинною дисоціацією.

Виявляється збільшення поліклональних  $\gamma$ -глобулінів. Іноді спостерігається олігоклональність. Підвищується кількість IgG, IgA, IgM. Високі імуноглобулінові індекси свідчать про те, що частина з них синтезується в нервовій системі, рівні майже всіх індивідуальних білків збільшені. Нормальне співвідношення індивідуальний білок / альбумін свідчить про плазмове їх походження. Вміст фосфоліпідів і холестеролу підвищений, глюкози – нормальний, а хлору – може бути трохи зменшеним.

### **АРАХНОЇДИТ**

Лікворний тиск знижений або нормальний. Рідше спостерігається незначне його підвищення. В окремих випадках виявляється ксантохромія застійного типу. Кількість клітин нормальна, але спочатку може бути трохи збільшеною (до  $40 \times 10^6$  /л). Цитограма показує лімфоцити з поодинокими гранулоцитами або без них.

Білкові проби позитивні. Кількість загального білка помірно збільшена (0,4–0,7 г/л). Спостерігається також слабо виражена білково-клітинна дисоціація. Співвідношення альбумін / глобуліни змінене за рахунок збільшення глобулінів. Електрофорез ЦСР нормальний або зі зменшенням рівня преальбуміну і незначним збільшенням глобулінів. Вміст імуноглобулінів дещо підвищений, але співвідношення IgG / загальний білок у межах норми, що підтверджує їх гематогенне походження.

При спінальному арахноїдиті у більшій частині хворих проби Квекенштедта і Стукея позитивні. Білково-клітинна дисоціація добре виражена і варіює залежно від ступеня порушення утворення, резорбції та циркуляції ліквору.

## АБСЦЕС МОЗКУ

Зміни в лікворі залежать від локалізації абсцесу, розмірів, інкапсуляції та характеру його зв'язку з м'якою мозковою оболонкою, а також від форми (гостра чи хронічна) (рис. 47).

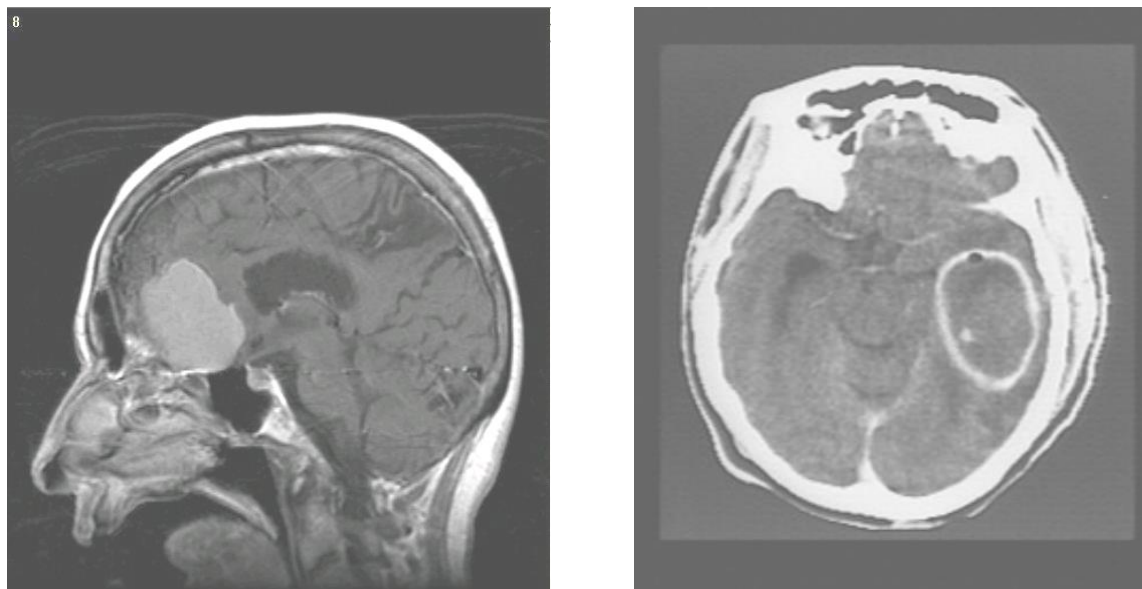


Рисунок 47 – ЯМРТ-ознаки церебральних абсцесів

Здебільшого тиск ЦСР підвищений, у деяких хворих – нормальний, дуже рідко – знижений. Невеликі, інкапсульовані абсцеси можуть проходити без патологічних змін ліквору, тоді як гострі, великі за розмірами або ті, що поширюються на оболонки, мають картину дуже близьку до змін ЦСР при бактеріальних менінгітах.

Інші абсцеси проходять із помірним збільшенням лікворного тиску, легким і середнім плеоцитозом ( $100\text{--}500 \times 10^6/\text{л}$ ), від легкої до помірної протеїнарії (0,5–5,0 г/л) і від легкої до помірної гіпоглікоракії. Збільшення рівня білків пов'язане з дисфункцією ГЕБ і підвищеною кількістю імуноглобулінів плазмового походження.

## МІКОЗИ

При ураженні нервової системи різними грибами виникають менінгіти, енцефаліти або менінгоенцефаліти. Велике значення мають криптококоз, кокцидомікоз, кандидоз і бластомікоз. Класичним прикладом ураження нервової системи є криптококовий менінгіт. Ідентифікація збудника відбувається шляхом виділення його в культурі або за допомогою специфічних імунних реакцій, особливо комплемент-фіксуючих. У 50 % хворих збудник визначається у мазках ЦСР при забарвленні індійським синім. Гриби виявляють інтра- й екстрацелюлярно.

Лікворний синдром залежить від стадії менінгіту (гостра, підгостра, хронічна) або кількості мозкових гранульом. У деяких випадках, незважаючи на виражені лікворні зміни, клінічно менінгеальні симптоми можуть бути слабо вираженими або взагалі відсутні.

Ліквор безбарвний і прозорий, але у третини хворих він може бути каламутним і дуже в'язким за наявності великої кількості грибів. Тиск ліквору збільшений, але при розвитку спінального блокування зменшується. Плеоцитоз помірний ( $50-200 \times 10^6/\text{л}$ ), але в окремих випадках буває високим ( $1-2 \times 10^9/\text{л}$ ). При диференціальному підрахунку визначаються сегментоядерні нейтрофіли, лімфоцити (малі та великі, спокійні й активні), плазмоцити й еозинофільні гранулоцити. На початку захворювання значно виражена нейтрофілія, а з переходом у хронічну форму переважає лімфоцитоз. Дуже часто вентрикулярний ліквор може бути в межах норми при значно виражених змінах у люмбальному.

Кількість білка перебуває у межах 0,1–0,5 г/л (у 70–80 % випадків), проте трапляється 2,0–10,0 г/л. Збільшення вмісту білка пов'язане з порушенням проникності ГЕБ. Переважно рівень  $\gamma$ -глобулінів помірно підвищений. Вміст глюкози зменшений (1,2–2,5 ммоль/л). РЗК у ЦСР має велике значення для діагностики захворювання і буває позитивною в 93 % випадків. Також цінним є виявлення полісахаридних капсулярних антигенів, кількість яких у лікворі значно збільшена.

## НЕЙРОСИФІЛІС

З усіх форм сифілісу при прогресуючому паралічі виявляються найбільш типові зміни, особливо до початку лікування.

Тиск ліквору дещо підвищений (1,96–2,45 кПа). Кількість клітин помірно збільшена ( $20-250 \times 10^6/\text{л}$ ). Цитограма показує гранулоцитоз (особливо на початку захворювання) при більш вираженому плеоцитозі. Нейтрофіли замінюються трансформованими лімфоцитами, плазматичними клітинами, моноцитами та ін. Часто також виявляється лімфоцитоз. Наявність макрофагів вважають характерною ознакою нейросифілісу.

Білкові реакції позитивні, включаючи і пробу Вайхброта. Кількість білка у лікворі помірно підвищена (0,55–3,0 г/л). Співвідношення альбумін / глобуліни змінене внаслідок збільшення рівня  $\gamma$ -глобулінів. Характерне збільшення рівня IgG і дещо щонайменше – IgA і IgM.

Рівень глюкози залишається у референтних межах. Концентрація електролітів не змінюється. Активність ензимів ЛК і ГФІ дещо підвищена. Концентрації АК, особливо глутамінової та  $\gamma$ -аміномасляної кислот, метіоніну, фенілаланіну та гістидину збільшені.

**Спинна сухотка.** Лікворний тиск нормальний. Кількість клітин нормальна або трохи підвищена ( $0-22 \times 10^6/\text{л}$ , рідше – до  $40 \times 10^6/\text{л}$ ). Клітини – переважно малі лімфоцити. Крім них, трапляються окремі моноцити, плазматичні клітини і макрофаги (ліпофаги).

Кількість загального білка нормальна або трохи підвищена (0,3–0,6 г/л). Протеїнограма показує збільшення  $\gamma$ -глобулінів у більше ніж половини хворих. Рівень IgG підвищений (у деяких випадках до 25 %), а рівні IgA і IgM незначно збільшені. Спостерігається інтратекальний імуноглобуліновий синтез, що викликає підвищення імуноглобулінових індексів. Порушення бар'єрних механізмів виражається у підвищенні рівня  $\alpha_2$ -макроглобуліну і появи  $\beta$ -ліпопротеїдів і фібриногену.

Концентрація глюкози у ЦСР нормальна, іноді – трохи зменшена. Активність АСТ, ЛДГ, КК, ГФІ і АЛТ – близька до верхньої межі норми. Кількість загального холестеролу і деяких фосфоліпідних фракцій злегка підвищена.

До цереброспинального сифілісу відносять первинний і вторинний періоди захворювання з ураженням нервової системи, вираженою або стертою клінічною картиною (менінгіти, енцефаліти, енцефаломієліт, асимптомні форми).

**Ранній сифілітичний менінгіт** (спостерігається при шкірному сифілісі I і II стадії, на першому році після зараження). При асимптоматичних формах ліквор безбарвний і прозорий. Плеоцитоз слабкий, лімфоцитарний. Вміст білка нормальний або трохи підвищений. При симптоматичних формах захворювання плеоцитоз досягає  $20-50 \times 10^6/\text{л}$ , рідко  $100 \times 10^6/\text{л}$ . Вміст білка помірно підвищений (до 0,45 г/л). Глобулінові реакції негативні або слабо виражені. Реакція Вассермана у ранньому періоді здебільшого негативна, пізніше – слабкопозитивна. Іноді виявляється бліда спірохета. При дифузних формах раннього сифілітичного менінгіту спостерігається виражений плеоцитоз лімфоцитарного характеру. Вміст білка помірно підвищений, що являє собою клітинно-білкову дисоціацію.

При обох формах вторинного сифілісу (свіжий і рецидивний) без клінічної симптоматики виявляється плеоцитоз до  $30 \times 10^6/\text{л}$  (у 20 % хворих). Збільшення рівня Ig трапляється у половини хворих, головним чином за рахунок IgG. У ранньому періоді нейросифілісу виявляється підвищений інтратекальний синтез Ig. Вміст преальбуміну, альбуміну, трансферину, церулоплазміну,  $\alpha_2$ -макроглобуліну збільшений тільки у хворих із гіперпротеїнарією. Рівень глюкози у межах норми.

У хворих із вираженою клінічною картиною зміни в ЦСР маніфестують значно яскравіше. Кількість  $\gamma$ -глобулінів, IgG збільшена у 2/3 хворих, в окремих випадках при диференціальному підрахунку трапляються також еозинофільні гранулоцити (0,05).

**Гумозні форми нейросифілісу** (сифіліс III стадії). У гострих і підгострих випадках церебральних форм спостерігається слабо виражений плеоцитоз –  $10\text{--}60 \times 10^6/\text{л}$  із переважанням малих лімфоцитів, при спінальних і змішаних формах плеоцитоз досягає  $100\text{--}500 \times 10^6/\text{л}$ . У лікворограмі поряд із малими лімфоцитами визначають наявність великих лімфоцитів, плазматичних клітин, моноцитів і нейтрофілів.

Вміст білка від 0,6 г/л (при церебральних формах) до 0,3 г/л (при спінальних). Білковий коефіцієнт нормальний. Глобулінові реакції позитивні. Реакція Вассермана також позитивна як у лікворі, так і в сироватці крові.

При **солітарній гумі головного мозку** зміни ліквору аналогічні змінам при пухлинах мозку. У гумах спинного мозку спостерігається плеоцитоз і позитивна реакція Вассермана у лікворі.

**Судинні форми нейросифілісу.** При ранніх ендартеріїтах зміни ЦСР спостерігаються досить часто. Найчастіше наявний слабо виражений лімфоцитарний плеоцитоз – від  $6\text{--}20 \times 10^6/\text{л}$ . Рідше – підвищення вмісту білка до 0,6–1,0 г/л. Глобулінові реакції позитивні. Білковий коефіцієнт нормальний. Реакція Вассермана у лікворі позитивна у 50 % випадків. У сироватці крові вона здебільшого позитивна у нелікованих хворих.

При хронічних формах у пізньому періоді ліквор нормальний або ж спостерігається невелике збільшення вмісту білка і слабо виражені глобулінові реакції.

**Природжені форми нейросифілісу та ювенільні форми.** При природженому сифілісі без уражень нервової системи ЦСР нормальна. При ураженнях нервової системи вона дає різні зміни. При ювенільних формах прогресивного паралічу зміни майже тотожні змінам у дорослих при даному захворюванні. Те саме стосується ювенільної сухотки спинного мозку.

При всіх формах сифілісу нервової системи, включаючи й асимптомні, лікування значно покращує склад ліквору. Однак диспротеїнарія виявляється ще тривалий час.

## НЕЙРОСНІД

НейроСНІД – загальна назва різноманітних клінічних форм ураження нервової системи, що розвиваються у хворих на ВІЛ-інфекцію / СНІД.

ВІЛ-інфекція – вірусне захворювання, що характеризується прогресуючою деструкцією імунної системи з розвитком синдрому набутого імунодефіциту (СНІДу). Збудник одержав назву human immunodeficiency virus (HIV) – вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). ВІЛ уражає клітини імунної, нервової та інших систем організму, викликаючи тяжке захворювання з тривалим (від 2–3 тижнів до 8–18 років) інкубаційним періодом, поліморфною клінічною картиною та неухильно прогресуючим перебігом із летальним кінцем.

Неврологічні ураження при ВІЛ-інфекції спостерігаються щонайменше у 70 % хворих і клінічно виражені більше ніж у 10 % із них. У 80–90 % хворих на СНІД спостерігається ураження ЦНС. Ці зміни різноманітні як за клінічними характеристиками, так і за причинами їх виникнення. Велика кількість уражень нервової системи при СНІДі пов'язана з особливостями імунного бар'єра мозку. Останніми роками було встановлено факт наявності у ЦНС, крім давно відомого і добре вивченого неспецифічного ГЕБ, також і специфічного, ізольованого від загальної імунної системи і тісно з нею пов'язаного імунного бар'єра мозку.

ВІЛ, проникаючи через ГЕБ, викликає у головному мозку:

- 1) аномальне розмноження гліальних клітин, що оточують нейрони;
- 2) ураження, що виникають у результаті деструкції білої речовини мозку;
- 3) розвиток первинної лімфоми мозку;
- 4) атрофію зорового та інших нервів.

Формами ураження нервової системи при ВІЛ є:

1. Первинний нейроСНІД із різними неврологічними синдромами, зумовленими ізольованим ураженням імунного бар'єра мозку, без імунодефіциту крові та без порушення в крові співвідношення Т-хелпери / Т-супресори.

2. Вторинний нейроСНІД, що виник внаслідок активізації «опортуністичних» інфекцій на тлі імунодефіциту периферичної крові та ліквору з різким порушенням співвідношення Т-хелпери / Т-супресори.

3. СНІД без клінічних проявів нейроСНІДу, проте за наявності ВІЛ у нейрогліальних клітинах і лікворі в латентному стані у високому титрі.

Сьогодні інтенсивно вивчається ефективність дослідження ЦСР у діагностиці уражень нервової системи на різних стадіях ВІЛ-інфекції.



У серопозитивних хворих, навіть за відсутності неврологічних порушень, у лікворі часто виявляються легкий або помірний лімфоцитоз (150–250 клітин на 1 мм<sup>3</sup>), підвищення концентрації білка і невелике зниження концентрації глюкози (але не нижче 35 мг %).

Неврологам варто пам'ятати, що виявлення антитіл до ВІЛ або генного матеріалу, антигенів ВІЛ (ІФА, імунний блотинг, ПЛР) у лікворі можуть бути єдиним симптомом навіть за їх відсутності в крові. Титр антитіл і кількість копій РНК ВІЛ у лікворі може значно перевищувати ці показники у крові.

Не виявлено залежності між виразністю плеоцитозу й імовірністю виділення ВІЛ із ЦСР, а також між виділенням вірусу і неврологічними проявами.

При ВІЛ-інфекції зміни в лікворі найчастіше неспецифічні. У той самий час вогнищеві неврологічні симптоми, зниження кількості CD<sub>4</sub>-лімфоцитів нижче 200/мкл, лімфоцитарний плеоцитоз, підвищення концентрації білка і зниження вмісту глюкози в ЦСР можуть свідчити про можливе ураження нервової системи ВІЛ. Виявлено кореляцію між прогресуючою деменцією і наявністю у лікворі вірусного антигену p24.

Останнім часом активно вивчається діагностична значущість визначення цитокінів і нейтрофілів у лікворі. На пізніших стадіях нейроСНІДу, для яких характерний розвиток опортуністичних інфекцій на тлі імуносупресії, імунологічне дослідження ЦСР втрачає своє значення. На цій стадії плеоцитоз і підвищений вміст білка у лікворі може бути наслідком розвитку різних опортуністичних інфекцій.

З метою створення єдиного медичного простору в підході до ранньої діагностики неврологічної патології у ВІЛ-позитивних осіб було запропоновано клінічне групування уражень нервової системи, що спирається на підсумкові доповіді робочої групи ВООЗ (1995 р.) і рекомендації Американської асоціації неврологів (1997 р.):

#### 1. Первинний нейроСНІД:

1.1. СНІД-деменція (ВІЛ-енцефалопатія). Для визначення основного симптомокомплексу, що розвивається внаслідок органічного ураження головного мозку при взаємодії ВІЛ і структур ЦНС, використовується термін «СНІД-дементний комплекс» (СНІД-ДК) або «СНІД-деменція» (ВІЛ-енцефалопатія). За даними Portegies P. (1995) клінічні прояви СНІД-ДК виявляється у 6 – 21 % дорослих хворих і у 62 % дітей на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. При аутопсії ознаки СНІД-ДК виявляють у 60–70 % померлих. Для підтвердження клінічного діагнозу СНІД-ДК багато фахівців рекомендують дослідження ЦСР, а також КТ і ЯМРТ головного мозку. Специфічними показниками при дослідженні ліквору є наявність ВІЛ,

провірусу ВІЛ, антигену р24 і специфічних антитіл до ВІЛ, неспецифічними – збільшення вмісту білка, IgG-фракції, мононуклеарний (переважно лімфоцитарний) плеоцитоз, підвищення концентрації неоптерину, цитокінів, простагландинів. Встановлено, що інтратекальна продукція IgG у хворих із комплексом СНІД-Д (без ускладнень опортуністичними інфекціями) перевищує утворення IgG у плазмі крові, що становить певну діагностичну цінність. Вважається, що кількісне визначення IgG у ЦСР може стати складовою частиною її дослідження з метою скринінгу хворих на ранніх стадіях ВІЛ-ураження ЦНС.

1.2. Первинний ВІЛ-асоційований менінгіт. Особливо характерним є незначний, але стійкий плеоцитоз у ЦСР, можливе виділення ВІЛ і антитіл до нього в лікворі навіть за відсутності їх у крові.

1.3. Первинний ВІЛ-асоційований менінгоенцефаліт. У ЦСР – неспецифічні запальні зміни (плеоцитоз до 50 клітин/мм<sup>3</sup>, підвищення вмісту білка 500–1000 мг/л).

1.4. Вакуольна мієлопатія. Дослідження ЦСР не інформативне. Проводять мієлографію, КТ, ЯМРТ спинного мозку для виключення пухлинного процесу. ІФА, ПЛР – для визначення антитіл до ВІЛ, вірусу герпесу і ПЛР для виявлення їх РНК, ДНК.

1.5. Сенсомоторні моно- і полінейропатії. Другий частий варіант ураження корінців і нервів – хронічна прогресуюча полінейропатія. Правильний діагноз залежить від результатів тестування на ВІЛ, особливо ліквору. Крім того, часто у ЦСР виявляються протеїнорахія і плеоцитоз.

2. Вторинний нейроСНІД.

## **ПРОГРЕСУЮЧА БАГАТОВОГНИЩЕВА ЛЕЙКОЕНЦЕФАЛОПАТІЯ**

У ЦСР виявляють помірний плеоцитоз, підвищені вміст білка і рівня  $\gamma$ -глобулінів. Колоїдна реакція Ланге дає паралітичну криву. Вирішальне значення в діагностиці прогресуючої багатовогнищевої лейкоенцефалопатії має виявлення у ЦСР JC-вірусу.

## **ПАРАЗИТАРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

Ураження ЦНС при трихінельозі, цистицеркозі, амебіазі, трипаносомії, токсоплазмозі значно варіює залежно від паразита.

**Цистицеркоз мозку.** Лікворний тиск нормальний або злегка підвищений. Тільки у частини хворих ЦСР буває каламутною, білястою, подібною до молока. Кількість клітин здебільшого підвищена до 10–100 × 10<sup>6</sup>/л. Переважають лімфоцити. Крім того, трапляються моноцити, плазматичні

клітини, поодинокі макрофаги й епендимальні клітини. Еозинофілія досягає 0,30–0,80. Можуть виявлятися поодинокі сегментоядерні нейтральні гранулоцити, що іноді досягають 0,30–0,50 і супроводжуються вираженим плеоцитозом.

Кількість білка збільшена до 0,4–4,0 г/л. Електрофореграма відображає збільшення  $\gamma$ -глобулінів. Гіпоглікорахія трапляється у третини хворих, вона помірно виражена. Встановлено підвищення концентрації янтарної кислоти у ЦСР при цистицеркозі.

**Церебральний токсоплазмоз** (рис. 48). Лікворний тиск може бути злегка підвищеним. Плеоцитоз легкий ( $10,0\text{--}50,0 \times 10^6/\text{л}$ , рідко – до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ). При диференціальному підрахунку визначаються мононуклеарні клітини (лімфоцити і моноцити). Еозинофілія нижча за 0,25. Гіперпротеїнарія помірна, рідко – масивна зі збільшеною кількістю  $\gamma$ -глобулінів.

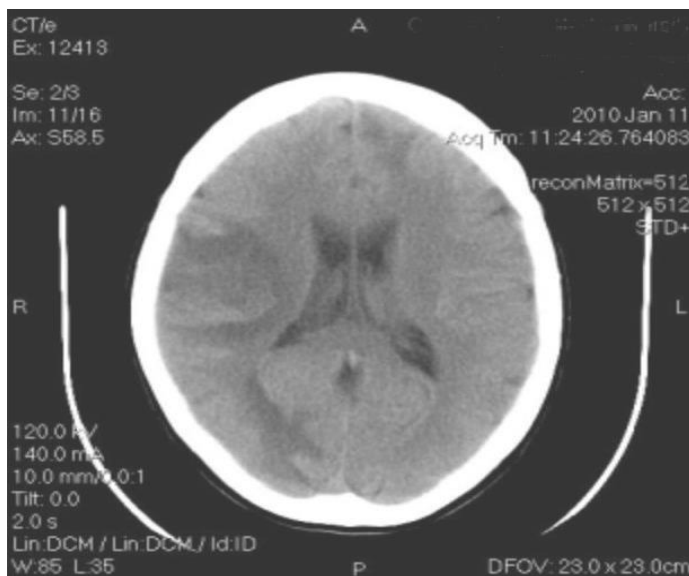


Рисунок 48 – Церебральний токсоплазмоз

Останніми роками у діагностиці з успіхом застосовуються виявлення ДНК збудника в крові та лікворі за допомогою ПЛР. Найбільш доступні серологічні тести ІФА з визначенням сумарних антитіл. Однак самі по собі вони є малоінформативними, оскільки позитивні результати з близькою частотою реєструються при маніфестних і латентних формах токсоплазмозу.

З іншого боку, навіть за наявності виражених клінічних ознак токсоплазмозового енцефаліту антитіла виявляються далеко не у всіх хворих. Важливо враховувати титри серологічних реакцій, надаючи діагностичного значення тільки високим і дуже високим титрам. Інформативність серологічних досліджень підвищується при оцінюванні результатів у парних сироватках, що взяті з інтервалом у 2–4 тижні, зі зростанням титру у 4 рази і більше.

Переважає діагностичне значення може мати роздільна індикація антитіл класу IgM, особливо під час проведення дослідження в імуноблоті.

При ураженні нервової системи **амебами** характерний різкий плеоцитоз, що досягає при розриві абсцесу  $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ . При диференціальному підрахунку виявляються еозинофільні гранулоцити. Гіперпротеїнарія від помірної до вираженої з підвищеним вмістом  $\gamma$ -глобулінів. Діагноз акантоамебиазу підтверджують виявленням трофозоїтів або цист амеб у ЦСР або при її культивуванні.

Елементи ехінокока – гачки, сколекси й обривки хітинової оболонки міхура можуть бути виявлені при множинному ехінококозі мозкових оболонок. Виявляють їх надзвичайно рідко.

При інших паразитарних захворюваннях зміни у лікворі незначно виражені або не характерні.

## Розділ 10

### ЛІКВОРОДІАГНОСТИКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

#### Гостра гіпертензивна енцефалопатія

При ЛП визначають значне підвищення ВЧТ – до 500–600 мм вод. ст. Кількість білка і клітинний склад ЦСР не змінюються, однак інколи спостерігається білково-клітинна дисоціація.

#### Інфаркт головного мозку (ІМ)

Лікворні зміни залежать від розмірів інфаркту, його локалізації, близького розміщення до лікворної системи, ступенем загального порушення мозкового кровообігу, участі оболонок у патологічному процесі та загальної реактивності організму (рис. 49, табл. 31).

У перші години з моменту розвитку ІМ ЦСР здебільшого не змінена – вона прозора і безбарвна. Вміст білка і цитоз не перевищують нормальних показників. У наступні дні кількість білка може збільшуватися. Особливо значне підвищення вмісту білка виявляється, як правило, на 3–5-ту добу при масивних вогнищах, розміщених поблизу лікворних шляхів. Цитоз при цьому підвищується щонайменше (білково-клітинна дисоціація).

Необхідно зазначити, що у 8–14 % випадків безбарвний, прозорий ліквор виявляється у хворих із обмеженими (лобарними) гематомами, що не супроводжуються проникненням значної кількості крові у шлуночкову систему і субарахноїдальний простір. За таких умов рекомендується застосування люмінесцентних проб і спектрофотометрії ЦСР. Їх результати свідчать про

відсутність при ІМ кров'яних пігментів у лікворі або наявності білірубіну, оксита метгемоглобіну при обмежених внутрішньомозкових гематомах.

На початку розвитку ІМ (на 1–3-тю доби) у ЦСР виявляється підвищення активності ферментів (КФК, ЛДГ, ГГТП, АСТ, лужної фосфатази), а також збільшення лактату. Ці зміни свідчать про гіпоксію мозку, а ступінь їх прояву – про розмір осередку ураження і багато в чому про прогноз.



Рисунок 49 – КТ ІМ у басейні правої середньої мозкової артерії

Спостерігається лікворна гіпокапнія з гіпервентиляцією. Концентрація бікарбонату дещо знижена,  $p\text{CO}_2$  у межах норми або дещо знижений. Концентрація електролітів у межах норми.

Вміст адреналіну, норадреналіну, серотоніну та інших основних метаболітів у ЦСР підвищений до і в перші дні після ІМ. Медіатори посилюють ішемічне пошкодження шляхом активації рецепторів у стінках судин, а також сприяють їх спазму. У наступні дні зменшення концентрації катехоламінів супроводжується збільшенням рівня ГАМК та ін. Особливо виражені зміни в обміні серотоніну. Співвідношення амінокислот порушене. Кількість загальних ліпідів збільшена. Вміст холестерину підвищений за рахунок ефірної фракції.

Рівні збуджувальних амінокислот (аспартат і глутамат) значно зростають вже у перші 6 годин: аспартат – у 65 разів, глутамат – у 8 і позитивно корелюють між собою. При цьому концентрація гальмівних нейротрансмітерних амінокислот (ГАМК і гліцину) у даний період зберігається на нормальному рівні. Пік зростання концентрації їх зсувається на більш пізній період (18–24 години): рівень ГАМК підвищується у 1,5 раза, гліцину – у 3, що

свідчить про віддалене включення компенсаторних механізмів захисного гальмування.

**Таблиця 31 – Деякі показники ліквору при різних типах ІМ (за С. Г. Марданлі, 2011)**

Показник	Білий мозковий інфаркт	Червоний мозковий інфаркт
Фізико-хімічні властивості ліквору	Ліквор, як правило, безбарвний, прозорий, без фібринозної сітки (як виняток, при великих ураженнях може бути мутним і ксантохромним). Візуально ксантохромія у 5 % хворих. При ксантохромії переважають білірубінові компоненти	У 1/3–1/4 хворих – кров'янистий ліквор і ксантохромія. Візуально ксантохромія у 25 % хворих. При ксантохромії переважають оксигемоглобін і метгемоглобін, після першого тижня – і білірубін
Лейкоцити	Нормоцитоз у 80 % хворих, у останніх – легкий плеоцитоз ( $20\text{--}30 \times 10^6/\text{л}$ ) із максимумом між 2-ю і 7-ю добами	Легкий і помірний плеоцитоз у половини хворих із максимумом у перші 24 години
Переважаючий тип лейкоцитів	Лімфоцитарна реакція, слабка нейтрофілія. Макрофагоцитоз слабкий, викликаний лімфофагами	Лімфоцитарна реакція, помірна нейтрофілія. Макроцитоз значний, спочатку еритрофагоцитоз, потім гемосидерофагоцитоз
Глюкоза	До лікування у нормі, частіше – нижче норми	До лікування у нормі, частіше – нижче норми
Синдроми ліквору	Білково-клітинна дисоціація у 30 % хворих	
Еритроцити	У більшості хворих відсутні, мікроскопічно еритроцитрахію відмічають у 1/3 пацієнтів	Еритроцитархія – важлива ознака. Варіює у широких межах від $1,0$ до $14,0 \times 10^6/\text{л}$ . Пікові значення між 2-ю і 7-ю добами
Білок і білкові реакції	Гіперпротеїнарія менша, ніж у половини хворих. Звичайно від $0,5\text{--}1,0$ г/л, рідше від $1,0\text{--}2,0$ г/л	Гіперпротеїнарія виражена значно. Найбільші значення з 2-ї по 7-му добу

Дослідження вмісту супероксиддисмутази (СОД) визначає достовірне збільшення її концентрації в ЦСР у всіх хворих на 1-шу добу розвитку ІМ. Зміни концентрації СОД у ході лікування прямо корелюють із позитивною клінічною динамікою і ступенем регресу осередкового неврологічного дефіциту.

У всіх хворих на ІМ виявляється підвищений вміст тіобарбітурової кислоти (ТБКРП) у лікворі вже через 3–6 годин після появи перших симптомів захворювання. Для функціонування глутаматних рецепторів важливу роль відіграють цГМФ та іони кальцію. Підвищення вмісту цГМФ спостерігається вже у перші 3–6 годин після розвитку інсульту.

Як біохімічний маркер некротичного пошкодження використовується визначення у ЦСР N-ацетилнейрамінової кислоти (НАНК). Вона входить до складу гангліозидів, що є одними з основних компонентів нейрональних мембран і беруть участь у всіх головних функціях нейрона. Підвищення рівня НАНК у лікворі відображає процеси пошкодження мембранних структур мозкової тканини. У перші години захворювання виявляється підвищення рівня НАНК у ЦСР.

Зниження концентрації АТФ в ішемізованій зоні призводить до компенсаторної активації анаеробного гліколізу та посилення утворення лактату й іонів водню ( $H^+$ ), що обумовлює формування метаболічного ацидозу. Незначне підвищення концентрації  $H^+$  на ранніх етапах ішемії має компенсаторно-приспосувальне значення, оскільки сприяє підвищенню перфузії у зоні пенумбри. Значне зростання концентрації лактату в перші години розвитку ІМ викликає зниження рН до 6,4–6,7 і є несприятливим прогностичним критерієм.

Експериментальні дослідження виявили підвищення концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , СРБ) у ЦСР в умовах фокальної ішемії мозку, що супроводжується розвитком локального запалення в осередку ішемічного ураження.

### **Внутрішньомозковий крововилив**

Зміни у ЦСР при ВМК залежать у першу чергу від його локалізації, тобто від проникнення його в шлуночкову систему (рис. 50).

При прориві в шлуночки спостерігаються такі самі зміни, що і при САК. При інтрацеребральних крововиливах компресія черепно-мозкового простору викликає зміни внаслідок порушення циркуляції ліквору. У таких випадках тиск підвищується. Ліквор зазвичай безбарвний, але може бути і ксантохромним. Спектрофотометрично ксантохромія виявляється більше ніж у 80 % хворих. Внаслідок розпаду елементів крові головними складовими ЦСР

будуть метгемоконпоненти – метгемальбумін і метгемоглобін. Білірубін визначається на 4–5-ту добу і затримується на 2–3 тижні залежно від кількості крові, що вилилася.

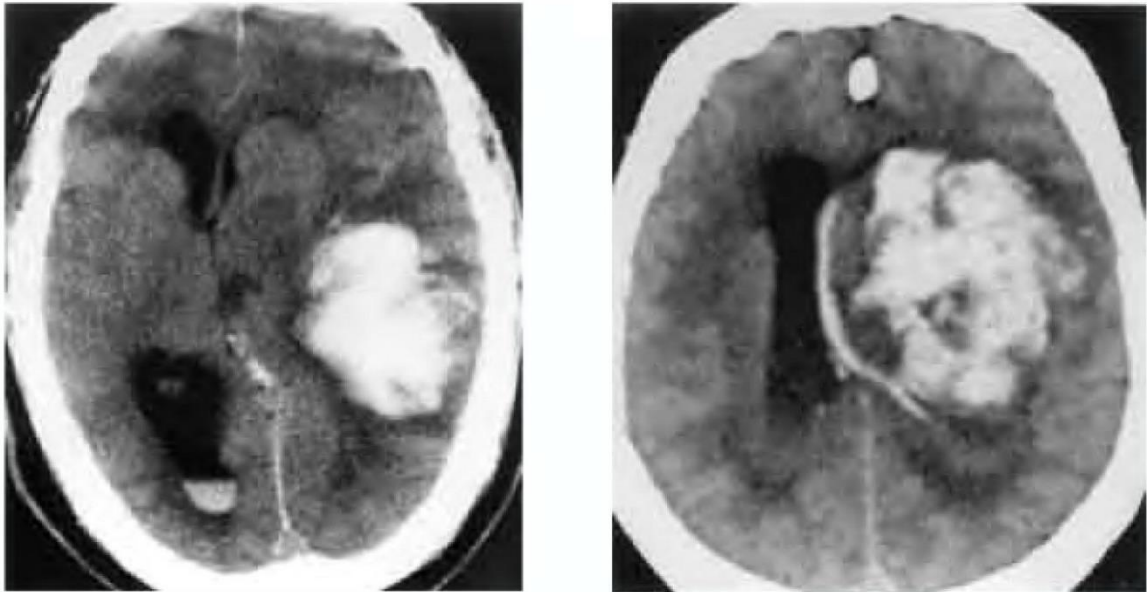


Рисунок 50 – КТ-ознаки ВМК у лівій гемісфері

При ВМК із проривом у лікворну систему (рис. 51) ЦСР помірно або значно кров'яниста. Кров'янистим буває ліквор при шлуночковому прориві. У такому випадку лікворний тиск дуже високий (2,942–3,923 кПа). Колір ліквору – від блідо-рожевого до слабо або різко кров'янистого. Візуально ксантохромія визначається у 91 % хворих, а спектрофотометрично – у 100 %.

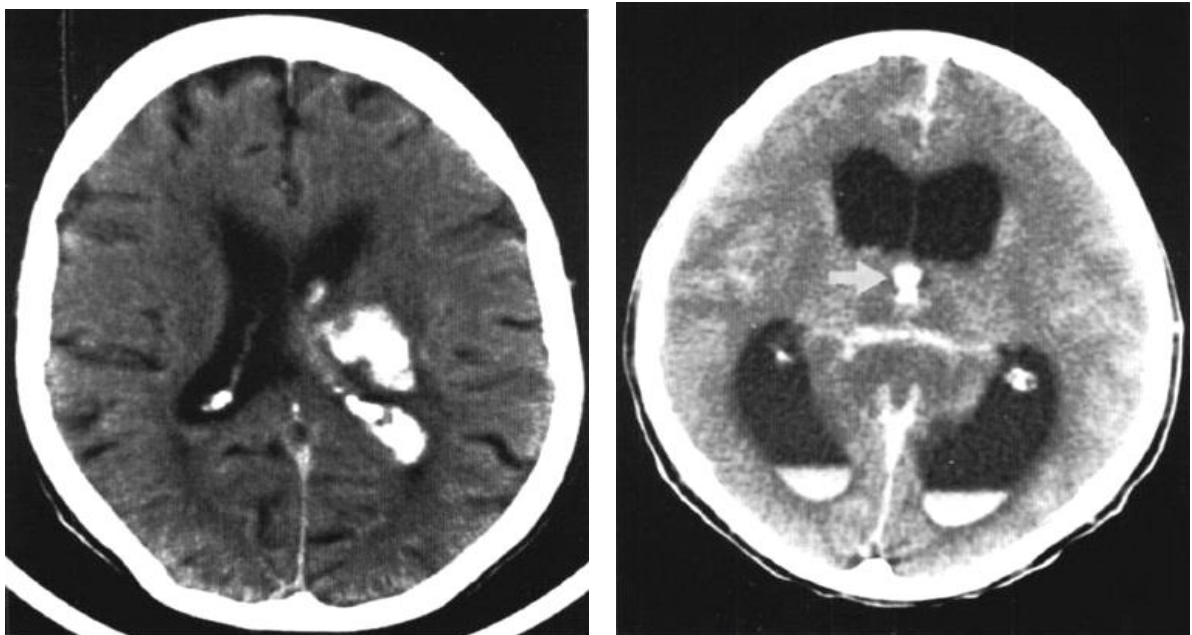


Рисунок 51 – ВМК із проривом у шлуночкову систему



Із перших годин ВМК у лікворі визначається оксигемоглобін, кількість якого швидко збільшується. Якщо кровотеча припиняється, вміст останнього у наступні 6–7 діб швидко зменшується. Його місце займає білірубін, що утримується 2–3 тижні.

При інтрацеребральних гематомах плеоцитоз легкий і з'являється тільки у половини хворих. Він стає помірним або значним при крововиливі у лікворний простір (від 100–300 до 500–1000  $\times 10^6$ /л). Лейкоцитрагія й еритроцитрагія мають характерну динаміку. У хворих із гематомою у перші 24 години виявляється помірна еритроцитрагія ( $1,8 \pm 2,7 \times 10^9$ /л), що досягає піку між 2-ю та 7-ю добами захворювання і потім швидко зменшується до майже повного зникнення через 3–4 тижні. Плеоцитоз невеликий, із подібною динамікою. Цитограма рідко буває нормальною навіть при нормоцитозі. Макрофагоцитоз слабо виражений і рідко перевищує 0,10. Залежно від типів макрофагів (еритрофаг або гемосидерофаг) можна робити висновок про давність процесу.

У хворих на ВМК і проривом у лікворний простір зміни виражені значно сильніше. Еритроцитрагія є важливою патологічною ознакою і досягає  $1,0 \times 10^{12}$ /л і більше. Вона також сильніше виражена в перші години захворювання і значно зменшується до кінця 1-го тижня. При потрапленні крові у лікворний простір розвивається виражений плеоцитоз (середні значення – відповідно 240–255  $\times 10^6$ /л). Потім він зменшується і до кінця 3-го тижня повністю зникає. Нейтрофільна фаза виражена в перші 24 години (у середньому 0,51). В окремих випадках нейтрофілія досягає 0,93. Спостерігається макрофагоцитоз. Він починається з першої доби захворювання і поступово збільшується, досягаючи максимуму через 2–3 тижні (у середньому 0,18), а потім швидко зникає. Паралельно виявляються еозинофільні гранулоцити, ретикулярні клітини, лімфо- і моноцити.

Білкові проби більш позитивні при прориванні крові у шлуночки, ніж при інтрацеребральних гематомах. Гіперпротеїнарія легка або помірна (0,74 г/л) при гематомі і зазвичай значна при прориві (1–10,0 г/л, в середньому 5,04 г/л). Кількість преальбуміну дещо зменшена. Збільшено рівні альбуміну,  $\alpha_2$ -макроглобуліну,  $\beta$ -ліпопротеїдів, нейтральних глікопротеїдів, церулоплазміну, гаптоглобіну,  $C_4$ - і  $C_3$ -компонентів комплементу, трансферину та ін. Вміст Ig при ВМК збільшено значно при прориві в шлуночки. Співвідношення IgG / загальний білок і IgG / альбумін близькі до норми.

Активність більшості ензимів, особливо у хворих із проривом у лікворний простір збільшена. Найбільш виражені зміни визначаються з боку ЛДГ, АСТ, ЛК, ЩДГ, МДГ. Підвищення АСТ починається через 10–18 годин

після розвитку гематоми і в перші 2–3 години після прориву у лікворний простір.

Параметри кислотно-лужного стану при ВМК змінені. рН ліквору в нормі або слабо закислений. Гіпокапнія трапляється часто. Рівень активного бікарбонату в ЦСР у межах норми або дещо зменшений. Концентрація лактату збільшена різко, а пірувату – незначно. Концентрація електролітів практично не змінена. Рівні норадреналіну і серотоніну, як і їх метаболітів, підвищені при ВМК. Осмотичний тиск ліквору підвищений. Вміст глюкози нормальний або на нижній межі норми, залишкового азоту – злегка збільшений. Концентрація аланіну, ГАМК, загальних ліпідів і холестерину незначно збільшена.

Дослідження ліквору при САК необхідне для оцінювання перебігу захворювання та контролю ефективності лікування (рис. 52).

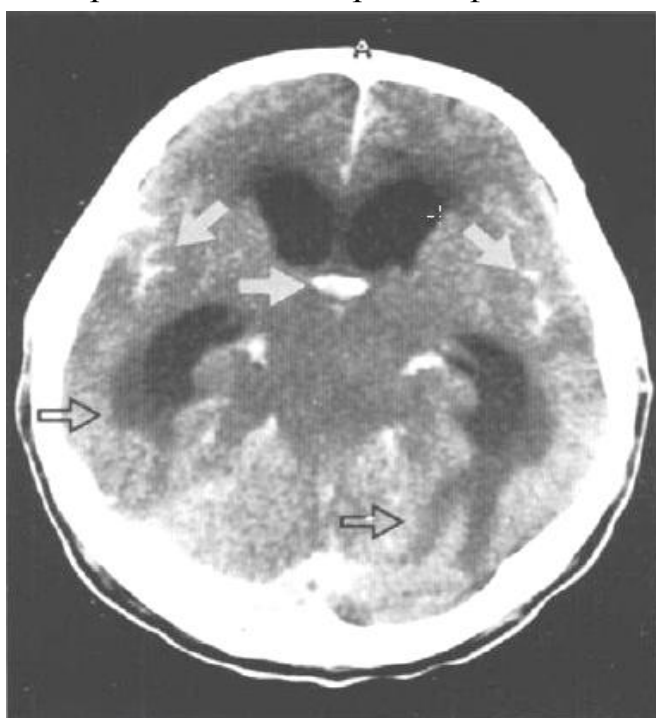


Рисунок 52 – КТ-ознаки САК

Зміни у ЦСР відображають динаміку захворювання залежно від кількості вилитої крові та моменту дослідження. Лікворний тиск підвищений до 2,942–4,903 кПа. Кількість крові, що може потрапити в лікворний простір, від 0,01 до 90,0 мл. Кров'янистий ліквор буває у 75–91 % хворих. Залежно від кількості крові колір ЦСР може бути трохи кров'янистим ( $0,7\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$ ), різних відтінків рожевого кольору ( $2\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ ), кров'янистим або кольору м'ясних

поміїв ( $50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ ), кривавим ( $0,15\text{--}1,0 \times 10^{12}/\text{л}$ ) і вигляду крові ( $1,0 \times 10^{12}/\text{л}$ ). Якщо кількість еритроцитів менша за  $150\text{--}400 \times 10^6/\text{л}$ , то ліквор безбарвний.

У перші 24 години ліквор кривавий, мутний, а після центрифугування стає прозорим. При відстоюванні ЦСР і особливо при кількості еритроцитів понад  $2\text{--}3 \times 10^9/\text{л}$  у третини зразків утворюється фібринозна сітка. Еритроцити, що потрапили в ліквор, зникають із нього упродовж 6–30 діб. У літніх осіб та хворих на цукровий діабет це відбувається повільніше. Люмбальний ліквор очищається від еритроцитів швидше, ніж вентрикулярний.

При лізисі еритроцитів вивільнюються АК, електроліти, оксигемоглобін, що додатково змінюють склад ліквору і підсилюють патологічну картину.

Вазоспазм у хворих із САК пов'язаний головним чином із вивільненням різних речовин із еритроцитів при їх розпаді. Ксантохромія є важливим симптомом САК. Макроскопічно її можна встановити у 77 % хворих через 6–48 годин. Спектрофотометрично ксантохромію виявляють через 1–2 години у 91 % хворих. Рівень оксигемоглобіну, що вивільняється з гемолізованих еритроцитів, високий на 2–3-тю добу. У наступні дні рівень його швидко зменшується внаслідок трансформації у білірубінові компоненти. Білірубін виявляється вже на 2–3-тю добу після крововиливу. Його вміст постійно зростає зі зменшенням оксигемоглобіну і досягає максимуму на 6–7-му добу, зменшуючись через 2–3 тижні. Якщо крововилив продовжується або повторюється, визначають змішані зразки за наявності одночасно оксигемоглобіну, коротко- і довгохвильового білірубіну.

При цитологічному дослідженні виявляють лейкоцити й еритроцити. Кількість еритроцитів значно варіює: у тяжких випадках вона становить  $0,6\text{--}0,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , при середньотяжкій і легкій формах –  $12,0\text{--}35,0 \times 10^9/\text{л}$  і  $5,0 \times 10^9/\text{л}$  відповідно. Кількість їх зменшується через 2–3 доби. Зовсім зникають еритроцити на 3-му тижні захворювання. Санація ліквору від еритроцитів відбувається головним чином шляхом фагоцитозу, що починається вже на 2–4-ту добу. Кров, що вилілася у лікворний простір, діє як подразник.

Плеоцитоз помірний, рідше сильно виражений ( $0,2\text{--}3,0 \times 10^9/\text{л}$ ). У люмбальному лікворі плеоцитоз значно виражений на 2–3-тю добу. До нього й еритроцитрахії приєднується нейтрофілія (у 90 % хворих). У перші дні вона досягає 0,40–0,50 і триває 2–3 тижні. Вже з перших годин захворювання виникає лептоменінгеальна проліферація в результаті подразнення кров'ю. Моноцити, ретикулоцити й інші види клітин «перехідних форм» із можливостями фагоцитозу перетворюються на макрофаги. В перші 1–2 дні кількість макрофагів 0,02–0,03, а потім вона зростає до 0,1–0,15. Спочатку макрофаги оточують еритроцити, а потім їх фагоцитують.

Гемоглобін фагоцитованих еритроцитів швидко розпадається і накопичується у формі гемосидерину або гематоїдину. У перші дні виявляються еритрофаги, а потім – гемосидерофаги. Макрофаги затримуються до повного «очищення» ЦСР від крові і продуктів її розпаду. Виявлення макрофагів за нормального лікворного цитозу свідчить про крововилив. Виявляються поліморфні, лімфоцитарні та моноцитарні клітини.

Білкові реакції позитивні. Кількість білків відповідає кількості вилитої у ліквор крові. Гіперпротеїнарія слабка або помірна ( $1,0\text{--}3,0$  г/л), іноді буває вираженою. Клітинно-білкова дисоціація трапляється у 30 % хворих на 2–8-му добу. Виявляється зменшення концентрації преальбуміну та збільшення  $\alpha$ - і

$\gamma$ -глобулінів. Оскільки оксигемоглобін переміщується з  $\alpha_2$ - або  $\beta$ -глобулінами, ці фракції бувають збільшені. Диспротеїнарія пов'язана з наявністю крові, що потрапила в лікворну систему, і реактивним подразненням. Вміст  $\alpha_2$ -макроглобуліну,  $\beta$ -ліпопротеїдів, гаптоглобулінів, гемопексину і фібриногену невеликий або помірно збільшений, а IgG, IgA і IgM у перші дні 2-го тижня – збільшений. Індокси IgG / загальний білок і IgG / альбумін перебувають у нормальних межах.

Концентрація сечовини, креатину, АК, білірубину злегка підвищена. Спостерігається дисаміноацидрація. Активність ензимів підвищена (АСТ, ГФІ, ЛДГ, ЛДГ, ЛК, МДГ, АФ, ХЕ та ін.). Вона корелює з кількістю крові, що вилілася. Внаслідок розпаду еритроцитів підвищується також активність істинної ХЕ.

Кількість ліпідів збільшена. Підвищено рівні загальних фосфоліпідів і холестеролу. Співвідношення між окремими ліпідними фракціями у межах норми. Вміст катехоламінів і особливо їх метаболітів у гострий період підвищений, потім він нормалізується і навіть зменшується. Кількість циклічних нуклеотидів злегка підвищена, тоді як кількість ГАМК спочатку збільшується, а потім знижується.

Рівень глюкози злегка знижений, хоча у перші дні він у межах норми або на верхній її межі. У наступні дні кількість глюкози продовжує зменшуватися паралельно з легким коливанням лактату. Концентрації кальцію та хлору дещо зменшені, а натрію, калію і магнію – підвищені. рН ЦСР має тенденцію до зменшення,  $pCO_2$  і  $HCO_3^-$  – нижче за норму. Вміст лактату різко підвищено, а пірувату – незначно. Співвідношення лактат / піруват збільшене. Виникає метаболічний ацидоз. Наскільки сильно виражені зміни кислотно-лужного стану, настільки висока смертність при САК.

## Розділ 11

### ЛІКВОРОДІАГНОСТИКА ТРАВМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Останнім часом серед травматичних ушкоджень ЦНС вкрай актуальними стали вогнепальні поранення її структур.

**Вогнепальна травматична хвороба головного мозку (ВТХГМ)** – сукупність патологічних процесів, викликаних вогнепальною ЧМТ із перших моментів її нанесення, упродовж усього складного періоду розвитку негативних її явищ і до резидуальних станів.

У перебігу ВТХГМ розрізняють 5 періодів:

- 1) початковий період (до 3 діб);
- 2) період ранніх реакцій і ускладнень (від 3 діб до 3 тижнів);

- 3) період ліквідації ранніх ускладнень (з 3-го тижня до 3 місяців);
- 4) період пізніх ускладнень (до 2–3 років);
- 5) період віддалених наслідків (більше 3 років).

На сьогодні, враховуючи зміну характеру військових дій та технічної забезпеченості військ, серед бойових ушкоджень прийнято розрізняти: 1) вогнепальні поранення; 2) вибухові ураження; 3) бойові травми.

Вогнепальні поранення являють собою відкриті ушкодження, що завдані кулями, первинними і вторинними уражаючими елементами вибухових пристроїв. Вибухове ураження – це складний багатофакторний вплив на потерпілого основних уражаючих факторів вибуху – вибухової хвилі, снарядів і термічного впливу.

До бойових травм відносять відкриті та закриті черепно-мозкові поранення, одержані під час ведення бойових дій, але не пов'язані з прямим травмуючим впливом на потерпілого уражаючих факторів зброї.

У вогнепальній черепно-мозковій рані (ВЧМР), як і при вогнепальних ранах інших органів, розрізняють три зони: ранового каналу, первинного травматичного некрозу і молекулярного струсу. Залежно від обставин поранення (вид снаряда, дальність його польоту, ступінь захисту постраждалого) характер рани буде різним.

За видом снаряда розрізняють кульові, осколкові поранення, а також спеціальними снарядами: кульками, стрілоподібними елементами, паличками і т. д.

Також виділяють ВЧМР, одержані у результаті:

- 1) збройного нападу;
- 2) збройного зіткнення, коли поранений постраждав (як учасник бойових дій та/або військових навчань, під час виконання службових обов'язків у мирний час, став мирною жертвою бойових дій);
- 3) випадкового потрапляння;
- 4) суїциду.

Серед типів ВЧМР розрізняють: 1) ізольовані (якщо немає позачерепних ушкоджень); 2) поєднані (за наявності позачерепних ушкоджень, зокрема і вогнепальних); 3) комбіновані (при впливі одночасно декількох видів енергії – механічної, термічної, променевої або хімічної) травми.

За характером із урахуванням небезпеки інфікування внутрішньочерепного вмісту ВЧМР поділяють на закриті та відкриті. При закритих пораненнях є рани м'яких тканин голови без пошкодження апоневрозу або переломи кісток склепіння черепа, що не супроводжуються пораненням прилеглих м'яких тканин і апоневрозу (спостерігається при мінно-вибухових пораненнях при прямому й опосередкованому впливі ударної хвилі – ударне,

відбите, негативне, динамічний тиск, звукова хвиля, металний ефект, ударно струсне прискорення і т. д.).

До відкритих ВЧМР відносять ушкодження, при яких є рани м'яких покривів голови з пошкодженням апоневрозу, переломи кісток склепіння черепа з пораненням прилеглих м'яких тканин і апоневрозу, або перелом основи черепа, що супроводжується кровотечею або ліквореєю з носа чи вуха. При цілісності твердої мозкової оболонки відкриті поранення відносять до непроникних, а при порушенні її цілісності – до проникних (із пошкодженням мозкової речовини, шлуночків головного мозку, венозних синусів).

За тяжкістю ВЧМР і вибухові ураження поділяють на 3 ступені: 1) легкий (струс і забиття головного мозку легкого ступеня); 2) середньотяжкий (забиття головного мозку середнього ступеня, підгостре і хронічне стискання мозку); 3) тяжкий (забиття-розтрощення головного мозку тяжкого ступеня, дифузне аксональне пошкодження головного мозку (при вибухових пораненнях), гостре стискання головного мозку).

При пораненнях м'яких покривів голови можуть залишитися цілими тверда мозкова оболонка та кістки черепа. Однак можливе виникнення струсу або забиття головного мозку в результаті передавання кінетичної енергії снаряда через неушкоджену кістку на мозкову речовину.

За домінуючого клінічного синдрому виділяють такі форми вибухових уражень:

- 1) вибухове ураження з домінуючим клінічним синдромом баротравми;
- 2) вибухове ураження з домінуючим клінічним синдромом термічного ураження;
- 3) вибухове ураження з домінуючим клінічним синдромом механічної політравми;
- 4) вибухове ураження з домінуючим клінічним синдромом вогнепального поранення.

Фазність перебігу травматичної хвороби головного мозку – це закономірна спрямованість зміни стану хворого, що обумовлюється патологічним процесом у тісній залежності від рівня збереження компенсаторно-приспосувальних механізмів і проявляється характерною динамікою симптоматики.

Розрізняють такі клінічні фази ВЧМР:

1. Фаза клінічної компенсації. Соціально-трудова адаптація пораненого відновлена повністю. Загальномозкова симптоматика відсутня, а вогнищева неврологічна – або відсутня, або є резидуальною. Нерідко клінічно чи інструментально можуть бути виявлені зміни, що свідчать про перенесені черепно-мозкові поранення.

2. Фаза клінічної субкомпенсації. Загальний стан пораненого зазвичай задовільний. Свідомість ясна або спостерігається помірне оглушення. Частіше виявляються м'яко виражені вогнищеві неврологічні симптоми. Дислокаційна симптоматика відсутня. Життєво важливі функції не порушені.

3. Фаза помірної клінічної декомпенсації. Загальний стан пораненого середньої тяжкості. Помірне оглушення. Наростають або виникають нові осередкові симптоми як випадання, так і подразнення. Можуть бути виражені ознаки ВЧГ, а також з'являтися вторинні стовбурові ознаки і тенденція до порушення життєво важливих функцій.

4. Фаза грубої клінічної декомпенсації. Загальний стан пораненого тяжкий. Свідомість порушена від глибокого оглушення до коми. Чітко виражені стовбурові синдроми, прояви лікворної гіпертензії досягають свого піка, порушення життєво важливих функцій стають загрозливими.

5. Термінальна фаза. Термінальна кома з грубими порушеннями життєво важливих функцій, арефлексією, атонією, двобічним фіксованим мідріазом.

**Запальна відповідь при ВЧМР.** Патологічний процес, що виникає в мозку у відповідь на механічне пошкодження, є еволюційно виробленою тканинною реакцією, яка має за своєю природою всі ознаки запалення.

На клітинному рівні – це деструкція мембран у результаті як, власне, механічного пошкодження, так і автолітичних процесів за участі внутрішньоклітинних ферментів, вільно-радикальних сполук (окислювальний стрес) та ін. Кінцевими стадіями цих процесів, з одного боку, можуть бути некроз і апоптоз, а з іншого – регенерація і репарація.

Зміни на тканинному рівні також мають ознаки запальної реакції і включають: набряк, порушення кровообігу (зокрема, на рівні мікроциркуляції), метаболізму (білкового, енергетичного, вуглеводного, жирового). Своєрідність відповідей мозку при ЧМТ полягає в тому, що вони розгортаються в мозковій тканині, для якої характерний високий вміст ліпідів, високий рівень мозкового кровотоку й енергетичного обміну. Саногенні за своєю природою реакції у вигляді набряку та гіперемії у разі генералізації можуть набувати патогенного або навіть танатогенного характеру.

Гостра запальна відповідь мозку при його пошкодженні супроводжується активацією і вивільненням великої кількості цитокінів (запального і протизапального характеру) як в самому мозку, так і в організмі в цілому. Крім того, запальна реакція відбувається на тлі активації та мобілізації місцевих (резидентних) макрофагів у мозку, представлених астроцитами і мікроглією, а також мобілізації нейтрофілів із загальної циркуляції до вогнища пошкодження і в сусідні з ним ділянки внаслідок зміни проникності ГЕБ.

Крім залучення до патологічного процесу нейронів, астроцитів і мікроглії, важливе значення при травмі має пошкодження судинного ендотелію. При цьому вивільняються медіатори вазоконстрикції та вазодилатації, а також модулятори судинного тону (простагландини, оксид азоту, ендотелін і т. д.), модулятори функції тромбоцитів і поліморфноядерних лейкоцитів, модулятори вивільнення нейротрансмітерів.

Крім того, вивільняються пептидні лейкотрієни, що беруть участь в адгезивних взаємодіях між ендотелієм і клітинними елементами крові. Відбувається активація мембран іонних каналів ендотелію. Важливою ланкою запальної реакції мозку при травмі є накопичення поліморфноядерних лейкоцитів на ендотелії судин і в навколишній тканині. Цей процес розвивається упродовж найближчих 24 годин після пошкодження і за своїм проявом корелює зі ступенем набряку.

Одним із ключових медіаторів цього процесу є ФНП- $\alpha$ . Разом із ІЛ-1 $\beta$  і ліпополісахаридами його відносять до запальної тріади, яка служить ключовим моментом запалення. Цитокіни і гормони відіграють важливе значення у механізмах як апоптозу, так і некрозу при ЧМТ.

На відміну від апоптозу некроз супроводжується лізисом мембран і пошкодженням навколишніх первинно інтактних клітин. При запальній відповіді мозку на травму паралельно процесам альтерації запускаються механізми регенерації, і таким чином вивільнення медіаторів і маркерів автодеструктивних процесів відбувається одночасно з синтезом ендогенних нейропротекторів.

Набряк мозку є однією з найважливіших частин універсальної запальної реакції мозку, що була еволюційно вироблена у відповідь на пошкоджувальні впливи. Основна ознака набряку – збільшення вмісту рідини в тканині мозку (у внутрішньоклітинному і позаклітинному просторах).

При ЧМТ виділяють такі основні типи набряку мозку: вазогенний, цитотоксичний, інтерстиціальний і змішаний.

Вазогенний набряк виникає в результаті порушення проникності ГЕБ, що призводить до виходу колоїдних компонентів плазми крові у позаклітинну рідину, підвищення колоїдно-осмотичного тиску міжклітинної рідини і переміщення води з внутрішньосудинного сектору в позаклітинний.

Цитотоксичний набряк розвивається внаслідок гіпоксії мозку, яка призводить до порушення функції клітинних мембран, дисбалансу електролітного гомеостазу та накопичення осмотично активних компонентів у внутрішньоклітинному просторі, що у кінцевому підсумку призводить до акумуляції води у клітині.



Інтерстиціальний набряк є, по суті, однією з форм міжклітинного набряку, що виникає в результаті порушення ліквороциркуляції, зокрема, при розвитку оклюзійної гідроцефалії.

На комп'ютерних томограмах як вазогенний, так і цитотоксичний набряки мозку характеризуються зниженням рентгенівської щільності тканини. ЯМРТ із використанням методу дифузійного зважування дозволяє диференціювати ці два основних типи набряку, що, імовірно, вже у найближчому майбутньому дасть можливість більш диференційовано будувати і лікувальну тактику.

За ступенем поширеності розрізняють: локальний, перифокальний, частковий півкульний і дифузний набряк мозку. Локальний набряк нерідко спостерігається при осередковому забитті мозку легкого ступеня. Перифокальний набряк виявляється, як правило, навколо внутрішньомозкових гематом. Вважається, що він є переважно вазогенним. У міру свого поширення набряк може залучати окрему частку мозку, півкулю чи весь мозок.

Під набуханням мозку, на відміну від набряку, необхідно розуміти збільшення його об'єму в результаті гіперемії та ряду інших причин. При цьому на комп'ютерних томограмах спостерігається зменшення конвексимальних і базальних лікворних просторів. У клінічній практиці не завжди виникає можливість досить точно диференціювати причину збільшення об'єму мозку (збільшення вмісту води, збільшення об'єму крові або їх поєднання). Є дані про те, що у дітей та осіб молодого віку в перші години і добу після травми причиною збільшення об'єму мозку або його набухання є збільшення об'ємного мозкового кровотоку, а у наступну добу – розвиток набряку мозку.

Наростання набряку мозку після травми охоплює період від кількох годин до кількох діб, однак є експериментальні дані про те, що вазогенний набряк внаслідок пошкодження ГЕБ може виникати упродовж кількох хвилин після травми. Зменшення набряку мозку може здійснюватися за рахунок резорбції рідини у лікворну систему і судинне русло.

При невеликих субкортикальних вогнищах забиття, крім механізмів реабсорбції рідини в судинне русло, кліренс її може здійснюватися також у субарахноїдальний простір. На підставі КТ і ЯМРТ досліджень було показано, що при поширенні набряку на глибинні структури мозку вектор кліренсу рідини направлений у бік найближчої стінки шлуночкової системи. Про це свідчить виявлення на КТ гіподенсивної доріжки від зони перифокального набряку до прилеглих відділів шлуночкової системи.

Ці дані слугують патогенетичною основою лікувального ефекту дренажу вентрикулярного ліквору за наявності набряку мозку.

**Зміщення і деформація мозку.** Травматичні крововиливи в порожнину черепа з формуванням внутрішньочерепних гематом, набряк мозку або його

набухання внаслідок гіперемії призводять до зміщення і деформації різних структур мозку.

Залежно від цього і у міру вичерпання резервних лікворних просторів (субарахноїдальних і шлуночкових) можуть виникати різні градієнти ВЧТ (міжпівкульний, супрасубтенторіальний, краніоспінальний). Це призводить до різних видів зміщення, деформації та стискання мозку.

Так, при розвитку міжпівкульного градієнта тиску спостерігається зсув під фалькс поясної звивини, при цьому в басейні передньої мозкової артерії може розвинутися ішемія. Наростання супрасубтенторіального градієнта тиску викликає зміщення гіпокампової звивини між вільним краєм намету мозочка і стовбуром мозку. При цьому стиснення стовбура мозку супроводжується стисканням окорухового нерва і задньої мозкової артерії. Остання обставина може бути причиною розвитку інфаркту мозку у відповідному басейні.

При скронево-тенторіальному вклиненні може відбуватися і стиснення внутрішньої потиличної вени з розвитком набряку і некрозу потиличної частки, а також порушення венозного відтоку з базальної вени Розенталя чи вени Галена з виникненням вторинних крововиливів у стовбурі мозку.

При забиттях мозочка і гематомах ЗЧЯ відбувається наростання краніоспінального або трансфорамінального градієнтів тиску, які викликають зсув мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір і супроводжуються життєзагрозливим стисканням довгастого мозку.

Набагато рідше при об'ємних травматичних утвореннях ЗЧЯ спостерігається зсув черв'яка мозочка в тенторіальний отвір, що призводить до висхідної деформації мозку. Розвиток краніоспінального градієнта може спостерігатися і при дифузному набуханні мозку, внаслідок гіперемії або його набряку, із защемленням серединних стовбурових структур як на тенторіальному, так і на окципітальному рівнях.

**ВЧТ при ВЧМР.** Згідно із концепцією Монро-Келі введення додаткового об'єму в порожнину черепа є можливим тільки за рахунок зменшення об'єму інших компонентів, при цьому якщо це зменшення надалі неможливе, виникає декомпенсація і зростання ВЧТ.

Для кількісного оцінювання цієї складної залежності були запропоновані різні індекси, математичні моделі та методи. Індекс об'єм-тиск призначений для оцінювання піддатливості краніоспінальної системи й означає, що необхідний додатковий об'єм для того, щоб у 10 разів збільшити ВЧТ. Математична модель із використанням даного індексу дозволила оцінити не тільки взаємини краніоспінальних об'єму і тиску, а й вивчати співвідношення внутрішньочерепного і церебрального венозного тисків, механізми відтоку ліквору та інше. Для оцінювання пружності (еластичності) краніоспінальної

системи був запропонований більш простий тест – так званий «об'єм-тиск-відповідь», який демонструє на скільки зростає ВЧТ при введенні додаткового об'єму. Необхідно зазначити, що дуже складно ввести в математичні рамки всю різноманітність процесів, явищ, взаємодій, що відбуваються між ВЧТ, краніоцеребральним об'ємом, мозковим кровотоком, ліквороциркуляцією в нормі і за патології.

Зростання ВЧТ понад 20 мм вод. ст. є характерним для тяжкої ЧМТ і спостерігається у 50–75 % хворих, що перебувають у комі. Лікворна гіпертензія є облігатним синдромом при ВЧМР. Найчастіше вона спостерігається при переважно вогнищевих пошкодженнях головного мозку і внутрішньочерепних гематомах, рідше – при дифузних. При локалізації вогнищевих пошкоджень у скроневій частці мозку і ЗЧЯ ймовірність ВЧГ збільшується через порушення циркуляції ЦСР.

Серед позачерепних факторів, що викликають ВЧГ, можна виділити артеріальну гіпотонію, гіпоксемію, гіпоосмію, гіпо- і гіперкапнію, порушення осмотичного і водно-електролітного гомеостазів та інші.

**Ліквороциркуляція при ЧМТ.** Існуюча динамічна рівновага між продукцією і резорбцією ліквору часто порушується при ЧМТ. Зміни продукції ліквору при прихованій його резорбції та ліквороциркуляції суттєво не впливають на ВЧТ і легко компенсуються. У гострому періоді ЧМТ порушення ліквороциркуляції найчастіше виникають при зміщенні та деформації мозку та є найбільш небезпечними.

Латеральна дислокація півкуль великого мозку при оболонкових, внутрішньомозкових гематомах і вогнищах деструкції призводить до порушення відтоку ліквору в результаті блокади міжшлуночкового отвору і / або стиснення третього шлуночка. При цьому розвивається асиметрична дислокаційна гідроцефалія, яка за даними двобічної реєстрації ВЧТ супроводжується міжпівкульним градієнтом ВЧТ. При блокаді лікворних шляхів згортком крові, при перегибах і деформаціях водопроводу мозку, ударах і гематомах ЗЧЯ, аксіальній дислокації мозку із защемленням його стовбура розвивається симетрична оклюзійна гідроцефалія.

Масивні травматичні САК також призводять до порушень циркуляції ліквору як за конвексимальним, так і за базальним субарахноїдальним просторами.

Грубі порушення відтоку ліквору змінюють баланс між його продукцією і резорбцією. Надмірне накопичення ЦСР у шлуночках мозку сприяє розвитку інтерстиціального набряку головного мозку і стає додатковою або навіть головною причиною ВЧГ.

Переломи основи черепа, що супроводжуються пошкодженням твердої мозкової оболонки, призводять до формування сполучення між субдуральним простором і додатковими пазухами з виникненням назальної або вушної ліквореї. Витікання ЦСР із порожнини черепа може обумовлювати розвиток внутрішньочерепної гіпотензії, а також створювати сприятливі умови для проникнення інфекції та розвитку інтракраніальних гнійно-запальних ускладнень.

При витіканні великої кількості ліквору і формуванні клапанного механізму може утворитися напружена пневмоцефалія, яка загрожує розвитком ВЧГ.

У проміжному та віддаленому періодах ЧМТ поряд із можливістю різного роду ліквороциркуляційних порушень (формування лікворної фістули, спайкового процесу та ін.) на перший план виходить патологія резорбції ЦСР. В основі її патогенезу зазвичай лежать масивні САК, гнійно-запальні ускладнення гострого періоду, а також поширені рубцево-атрофічні та спайкові процеси. Це сприяє розвитку сполученої симетричної гідроцефалії, нерідко нормотензивної.

Формування додаткових шляхів відтоку рідини з шлуночків мозку призводить до перивентрикулярного набряку. Наростаюча вентрикуломегалія порушує співвідношення трьох компонентів внутрішньочерепного вмісту (тканини мозку, крові, ЦСР), посилюючи або викликаючи атрофічні процеси.

Розрізняють наслідки й ускладнення ВЧМР і вибухових уражень. Наслідки відображають неминучі відповідні реакції і процеси на поранення мозкової тканини (переважно тканинні, ліквородинамічні, судинні, нейродинамічні і т. д. та їх поєднання).

До ліквородинамічних наслідків належать:

- 1) посттравматична хронічна гідрома;
- 2) посттравматична лікворна фістула (назальна, вушна, очна, лікворея);
- 3) поренцефалія;
- 4) посттравматична гідроцефалія;
- 5) посттравматичне менінгоенцефалоцеле;
- 6) посттравматична пневмоцефалія;
- 7) з'єднані кісти.

До ускладнень ВЧМР відносять патологічні процеси, що виникли при впливі різних додаткових екзогенних та ендогенних факторів. При ВЧМР і вибухових ураженнях провідними є гнійно-запальні ускладнення, для розвитку яких є всі передумови, насамперед первинне інфікування снарядом, внутрішньочерепні сторонні тіла, переломи кісток основи черепа (в основному повітроносних пазух) із ліквореєю і т. д.

**Посттравматична гідроцефалія.** Гідроцефалія – прогресуючий процес надмірного накопичення рідини в лікворних просторах і речовині головного мозку внаслідок ЧМТ, що обумовлений порушеннями циркуляції та резорбції ЦСР і характеризується: морфологічно – збільшенням шлуночкової системи, перивентрикулярним набряком і облітерацією субарахноїдальних щілин; клінічно – розвитком певного симптомокомплексу з домінуванням психічних (інтелектуально-мнестичних) і атактичних розладів.

Необхідно диференціювати активну посттравматичну гідроцефалію від зовсім різного за механізмом пасивного процесу – збільшення розмірів шлуночків мозку і субарахноїдальних просторів, переповнених ЦСР внаслідок посттравматичної атрофії мозку.

Терміни розвитку посттравматичної гідроцефалії широко варіюють – від одного місяця до одного року і більше. Після тяжкої ЧМТ із вогнищевими ураженнями мозку розвиваються різні форми гідроцефалії: нормотензивна, гіпертензивна й оклюзійна; після дифузного аксонального пошкодження мозку – нормотензивна гідроцефалія.

Характерною КТ ознакою посттравматичної гідроцефалії є розширення бічних (переважно передніх рогів) і III шлуночків. Вони набувають «балоноподібної» форми за рахунок тиску ЦСР зсередини. При цьому зазвичай не візуалізуються конвексимальні субарахноїдальні щілини, а також виявляються звужені базальні цистерни. До типових симптомів посттравматичної гідроцефалії відносять перивентрикулярний набряк, що виникає спочатку навколо передніх рогів і потім поширюється вздовж інших відділів бічних шлуночків. У зонах пошкодження мозкової тканини виникають дивертикули, поренцефалічні ходи і кістозні порожнини. Ступінь збільшення розмірів шлуночкової системи не завжди відповідає рівню інвалідизації хворих, що визначається й іншими наслідками перенесеної тяжкої ЧМТ.

Однакова вираженість водянки мозку може спостерігатися у хворих із помірною та грубою інвалідизацією, а також у тих, хто перебуває у вегетативному статусі.

**Посттравматична поренцефалія.** Поренцефалія – наявність каналів, ходів у мозковій тканині, що виникають внаслідок тяжкої ЧМТ і з'єднують шлуночки мозку або утворені в ньому порожнини з підпавутинним простором, або з оболонковими і внутрішньомозковими кістами.

Клінічна картина є поліморфною, часто включає цефалгічний і епілептичний синдроми. Діагноз уточнюється за допомогою КТ або ЯМРТ.

**Посттравматичне менінгоенцефалоцеле.** Якщо у посттравматичний дефект черепа і тверду мозкову оболонку випинається заповнений ЦСР гризовий мішок, що складається зі змінених павутинної і м'якої мозкових

оболонок, які вкриті шкірою, то мова йде про менінгоцеле; за наявності у вмісті грижового випинання пошкодженої мозкової тканини – про посттравматичне менінгоенцефалоцеле. Менінгоенцефалоцеле і менінгоцеле часто спостерігаються у дітей у зоні переломів кісток, що зростаються.

Клінічна картина визначається неврологічними наслідками перенесеної ЧМТ у поєднанні з різним ступенем вираженості ліквородинамічних порушень, а також локальними змінами м'яких тканин у ділянці грижового випинання. КТ і ЯМРТ уточнюють діагноз даної патології.

**Посттравматична хронічна субдуральна гідрома.** До гідром відносять відмежоване капсулою скупчення ЦСР у субдуральному просторі, що виникло в результаті ЧМТ і викликає стиснення головного мозку. Хронічні субдуральні гідроми утворюються внаслідок розриву субарахноїдальних цистерн, найчастіше на основі мозку (супраселярної, бічної та ін.), звідки ЦСР поширюється конвексимально.

У клінічній картині хронічних субдуральних гідром поєднуються загально мозкові (гіпертензійний) і осередкові (подразнення і випадання) симптоми; типовий ремітивний перебіг. КТ і ЯМРТ здатні забезпечити точний діагноз хронічної субдуральної гідроми, а також уточнити їх джерело з характерною доріжкою від місця розриву базальної цистерни, що забезпечує безпосередній зв'язок конвексимального скупчення рідини з основою мозку через бічну цистерну.

**Посттравматична лікворна кіста.** Розрізняють субарахноїдальні та внутрішньомозкові лікворні кісти. Перші частіше спостерігаються у дітей, другі – у дорослих. Субарахноїдальні кісти є наслідком САК і реактивного лептоменінгіту. Внутрішньомозкові кісти утворюються при розпаданні інтрацеребральних крововиливів, вогнищ деструкції та розтрошення мозку, в зоні посттравматичного ішемічного розм'якшення.

Клінічно посттравматичні кісти характеризуються тривалим ремітивним перебігом. Одним із основних симптомів їх є епілептичні напади, що є різними за своєю структурою і частотою.

При субарахноїдальних посттравматичних кістах у дітей спостерігається відставання у психічному розвитку, а також випинання і стоншення прилеглої кістки за відсутності змін і патології м'яких тканин, непостійний однобічний екзофтальм та ін. Розрізняють посттравматичні кісти несполучені та сполучені з базальними цистернами або шлуночками мозку. Діагностика посттравматичних кіст ґрунтується на даних анамнезу, клінічній картині й інструментальних методів дослідження, провідними серед яких є КТ і ЯМРТ (кістозна порожнина).

**Посттравматична лікворна фістула.** Переломи кісток основи черепа і розриви мозкових оболонок можуть обумовлювати лікворею, що призводить, зрештою, до формування фістули. Частота ліквореї у дорослих і дітей співвідноситься як 10: 1.

Найбільш часто посттравматична фістула локалізується у ділянці лобової й основної пазух. Переломи кам'янистої частини піраміди скроневої кістки й ділянки соскоподібного відростка можуть зумовити оторею. Парадоксальна ринорея може виникнути при переломі кам'янистої частини піраміди у ділянці середнього вуха при інтактній барабанній перетинці, при цьому ліквор спочатку буде надходити в слухову трубу, а потім вилитися назовні через ніс. «Прихована» лікворея може бути запідозрена при виникненні або рецидивах менінгіту без видимої причини.

Найбільш очевидною ознакою є витікання ЦСР із носа, вуха або рани. Довільне викликання ринореї зміною положення голови свідчить про можливість наявності резервуара, наприклад, скупчення рідини у синусі, аносмія – на пошкодження кісткових структур у ділянці передньої черепної ямки, глухота – у середній ділянці.

Для виявлення лікворної фістули найбільш інформативною є комп'ютерна цистернографія при використанні фронтальних зрізів із водорозчинними контрастними речовинами.

**Посттравматична пневмоцефалія.** Пневмоцефалія – проникнення повітря в порожнину черепа внаслідок його дегерметизації. При цьому відзначаються пошкодження кісток черепа, мозкових оболонок, а часто і речовини мозку.

Повітря в порожнині черепа може скупчуватися екстрадурально, субдурально, субарахноїдально, а також у шлуночках мозку (чому сприяє поренцефалія). Пневмоцефалія нерідко поєднується з ліквореєю.

Пневмоцефалія може виявлятися як у ранні, так і пізні терміни після травми і стійко триматися. У дітей вона виявляється рідше внаслідок слабкої пневматизації кісток черепа. Пневмоцефалія, особливо при вентрикулярному скупченні повітря, викликає відчуття «переливання», «плюскоту» при зміні положення голови. У клінічній картині проявляються різної вираженості загально-мозкові й оболонкові симптоми. При значному субдуральному скупченні повітря його можна виявити перкусією черепа (характерний локальний тимпаніт). Основним методом діагностики є КТ, яка визначає наявність повітря у порожнині черепа.

При різних мозкових травмах – струси, забиття, стиснення, епідуральні та субдуральні гематоми – зміни у ЦСР можуть бути від незначних до виражених (рис. 53, 54).

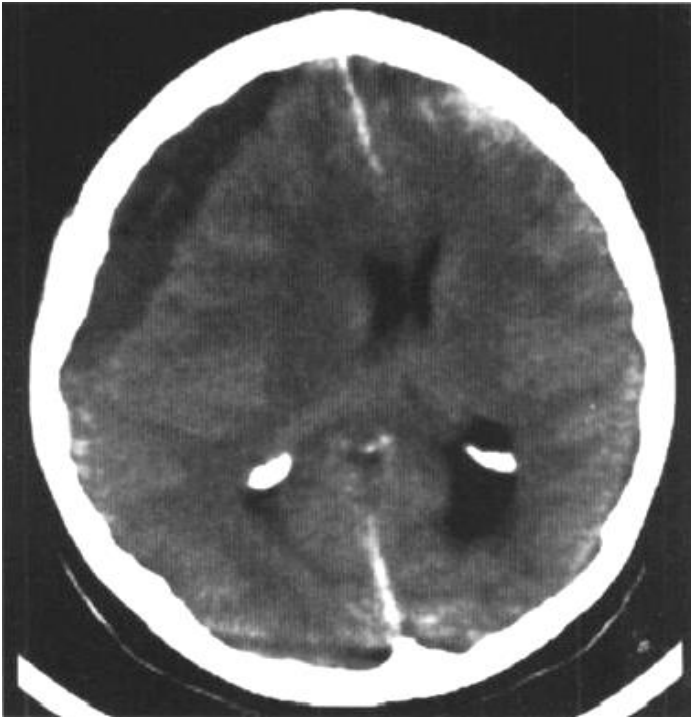


Рисунок 54 – КТ-ознаки епідуральних гематом у правій та лівій півкулях головного мозку

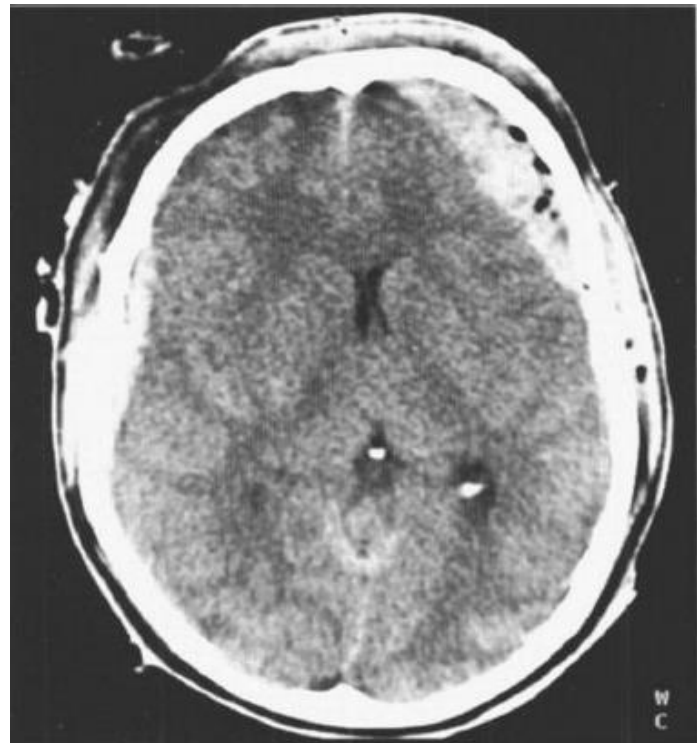
Кількість еритроцитів коливається від  $100 \times 10^6/\text{л}$  до  $35000 \times 10^6/\text{л}$ , досягаючи при масивному САК  $1-3 \times 10^{12}/\text{л}$ . Залежно від цього колір рідини може бути від сіруватого до кривавого. Візуально домішки крові вдається встановити, якщо кількість еритроцитів у лікворі становить близько  $1000 \times 10^6/\text{л}$ .

У перші години після травми надосадова рідина після центрифугування ліквору частіше безбарвна, на 2–3-тю добу з'являється поступово зростаюча ксантохромія, яка зникає на 14–15-ту добу. Еритроцити виявляються в ЦСР упродовж 5–10 діб після травми, а при забиттях мозку триваліше, хоча за відсутності тривалої кровотечі основна їх маса видаляється вже на 3–4-ту добу.

Ще більш тривалий час у лікворі визначається білірубін, що має важливе значення для діагностики САК та диференціації останнього від супутніх артефактних домішок крові. Інтенсивність ксантохромії при САК на 2–4-ту добу зростає, що пов'язують із розпадом частини еритроцитів, що потрапили в ліквор. Зазвичай ксантохромія зникає через 1–2 тижні, а іноді і до кінця 3–4-го тижня після ЧМТ, особливо при масивному САК.

Рисунок 53 – КТ-ознаки субдуральної гематоми справа

головного мозку ліквор зазвичай безбарвний, прозорий, еритроцитів не містить. У гострому періоді забиття і стиснення головного мозку при тяжкій травмі, переломах кісток черепа наявність крові у лікворі спостерігається постійно.





При незмінному макро- і мікроскопічному складі ліквору необхідно також проводити біохімічне дослідження його на білірубін – так званий «лікворно-білірубіновий тест». Це пов'язано з тим, що білірубін є продуктом розпаду гемоглобіну – в лікворі зберігається більш тривалий час, ніж еритроцити, іноді до 2–10 місяців після травми. Особливо важливе його дослідження у разі пізнього звернення хворих до лікувальних установ або при повторній ЧМТ.

Характер плеоцитозу в гострому періоді травми залежить від наявності у ЦСР крові. Часто трапляються макрофаги з гемосидерином. У разі потрапляння крові у ліквор через подразнення оболонок розвивається реактивний плеоцитоз. Це призводить до затримання нормалізації клітинного складу рідини до 3–4 тижнів і більше. При відсутності крові в лікворі або незначної кількості еритроцитів іноді виявляється невеликий лімфоцитарний плеоцитоз, що зникає через 1–2 тижні.

Кількість IgG, IgA і IgM, альбуміну, трансферину, церулоплазміну збільшена, але індекси IgG / загальний білок і IgG / альбумін нормальні, що свідчить про їх плазматичне походження. Активність ензимів АСТ, КК, ЛДГ дещо збільшена. Концентрація ГВК зменшена, а 5-ГЮК – нормальна. Кількість ацетилхоліну та холіну злегка підвищена. Вміст цАМФ збільшений і корелює з тяжкістю травми. Концентрації глюкози, електролітів і показників кислотно-лужного стану зазвичай у межах референтних значень.

При розвитку гнійно-запальних ускладнень травми (менінгіт, менінгоенцефаліт) спостерігаються зміни у лікворі, що відповідають даній патології. Так, гострий період ЗЧМТ супроводжується збільшенням концентрації загального білка в лікворі, яке має позитивний кореляційний зв'язок із тяжкістю пошкодження (табл. 32).

У цей самий час у ЦСР зростає вміст глюкози. Підвищення концентрації глюкози при ЗЧМТ має помірний характер (3,9–4,5 ммоль/л). Зниження концентрації глюкози у лікворі нижче нормальних величин у гострому періоді ЗЧМТ може свідчити про розвиток ускладнень травми (гнійного менінгіту).

Збільшення концентрації лактату в лікворі при ЗЧМТ свідчить про порушення процесів тканинного дихання і розвиток метаболічного ацидозу. Концентрація лактату має позитивний кореляційний зв'язок із тяжкістю травми і є важливим прогностичним показником. Накопичення у позаклітинному просторі головного мозку недоокислених метаболітів глюкози призводить до порушення кислотно-лужної рівноваги із розвитком метаболічного ацидозу.

**Таблиця 32 – Зв'язок між рівнем білка у лікворі, тяжкістю ЗЧМТ та іншою можливою патологією ЦНС (за А. І. Карпіщенко, 1997, з доповненнями)**

Вміст білка у лікворі, г/л	Ступінь тяжкості ЗЧМТ	Інша можлива патологія ЦНС
Норма (0,15–0,45)	Легкий ступінь	Відсутність патології ЦНС
Помірне підвищення (0,5–1,0)	Легкий і середній ступінь	Арахноїдит, серозний менінгіт, ІМ
Значне підвищення (1,0–5,0)	Середній і тяжкий ступінь	ВМК, САК, гнійний менінгіт
Різде підвищення (5,0–10,0)	Гнійно-запальні ускладнення: менінгіт, менінгоенцефаліт, абсцес	Гнійний менінгіт, інші гнійно-запальні захворювання

Порушення водно-електролітного обміну при ЗЧМТ легкого ступеня має тимчасовий характер. При травмах середньої тяжкості й особливо тяжких ЗЧМТ визначається підвищення концентрації натрію у лікворі. Спостерігаються зміни осмолярності з розвитком, як правило, гіперосмолярного синдрому. Поява стійкої гіперосмії є несприятливою прогностичною ознакою.

У пацієнтів із отореєю та ринореєю після ЗЧМТ або з повторними менінгітами необхідно підозрювати лікворну фістулу (ЛФ). Посттравматична ЛФ трапляється у 67–77 % випадків. У 60 % хворих вона виникає упродовж декількох днів, у 95 % випадків – упродовж 3 місяців. У 70 % хворих ринорея припиняється упродовж 1-го тижня, а у решті випадків – зазвичай упродовж півроку.

Можливі шляхи витікання ліквору:

- 1) клітини соскоподібного відростка;
- 2) повітряні осередки основної кістки;
- 3) продірявлена пластинка / покрівля решітчастої кістки (дно передньої черепної ямки);
- 4) фронтальні повітряні пазухи;
- 5) затиснення у порожньому турецькому сідлі й основній пазусі;
- 6) за ходом внутрішньої сонної артерії;
- 7) ямка Розенмюллера;
- 8) місце відкриття тимчасового латерального краніофарингіального каналу;
- 9) через шкіру за наявності хірургічного або травматичного ходу;

10) через гребінь кам'янистої частини піраміди або внутрішній слуховий канал:

- а) ринорея: через середнє вухо → євстахієву трубу → носоглотку;
- б) оторея: через пошкоджену барабанну перетинку → зовнішній слуховий прохід.

Для визначення, чи пов'язана ринорея або оторея з ЛФ, враховують такі показники (характеристики рідини, що імовірно містить ЦСР):

1. Рідина чиста як вода (якщо тільки не інфікована і не має домішок крові).
2. Рідина не викликає подразнення шкіри і слизової у носі і біля нього.
3. Пацієнти з ринореєю відчують, що рідина має солоний смак.
4. Якщо можна визначити рівень глюкози. Нормальний вміст глюкози у ЦСР  $> 30$  мг %, а у слізній рідині та у секреті слизових –  $< 5$  мг %. Негативний результат дослідження є більш істотним тому, що він дозволяє виключити ЦСР (за винятком випадків гіпоглікорахії), однак у 45–75 % випадків він може бути і помилково позитивним.

5.  $\beta_2$ -Трансферин: наявний у ЦСР  $\beta_2$ -трансферин відсутній у слині, слізній рідині та секреті слизової носа (за винятком новонароджених та осіб із хворобами печінки). Єдиним іншим його джерелом є рідина склоподібного тіла ока. Виявити його можна при білковому електрофорезі.

6. «Симптом кільця»: якщо рідина, що витікає, забарвлена кров'ю, але у ній підозрюється наявність ліквору, необхідно капнути її на білу тканину. Поява «подвійного кільця» (пляма крові, навколо якого утворюється друга пляма більшого діаметра від чистої рідини) вважається ознакою наявності ЦСР.

У гострому періоді ЗЧМТ виправданий нагляд за хворим тому, що здебільшого лікворея припиняється самостійно. У разі тривалої ліквореї:

1. Люмбальна пункція щодня до 2 разів на день.
2. Постійний люмбальний дренаж через підшкірний катетер. Необхідно зберігати піднесення положення голови на  $10\text{--}15^\circ$ , а крапельницю розміщувати на рівні плеча (якщо лікворея триває, то опускають її ще нижче). Пацієнт потребує постійного нагляду в умовах блоку інтенсивної терапії. Якщо при функціонуючому дренажі відбувається погіршення стану пацієнта, негайно перекивають відтік, укладають хворого в горизонтальне положення (або зі злегка піднятими ногами), подають 100 % кисень, роблять КТ (для виключення напруженої пневмоцефалії за рахунок підсмоктування повітря).
3. Якщо лікворея все одно триває, то показане хірургічне лікування.

## ЛІКВОРОДІАГНОСТИКА ПРИ ДЕМІЄЛІНІЗУЮЧИХ І НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСАХ

### РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Тиск ЦСР нормальний. Кількість клітин у 2/3 хворих нормальна або трохи підвищена ( $8-30 \times 10^6/\text{л}$ ). При диференціальному підрахунку виявляються багатоядерні клітини й окремі сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити. При загостренні процесу цитоз збільшується, а при ремісії – зменшується. При РС у лікворі трапляються Т- і В-лімфоцити, кількість яких на гострій фазі захворювання збільшується. Плазмоцити трапляються головним чином на гострій фазі і рідко перевищують 0,08. Співвідношення між Т-лімфоцитними субпопуляціями змінене.

Рівень загального білка у межах норми, але часто буває трохи збільшеним (0,45–0,85 г/л). Це пов'язано із розвитком демієлізуючого процесу і порушенням проникності ГЕБ (рис. 55). За нормального або злегка підвищеного вмісту загального білка спостерігається значне збільшення кількості

$\gamma$ -глобулінів. Характерною для РС є олігоклональність (частота її більше 80 %).

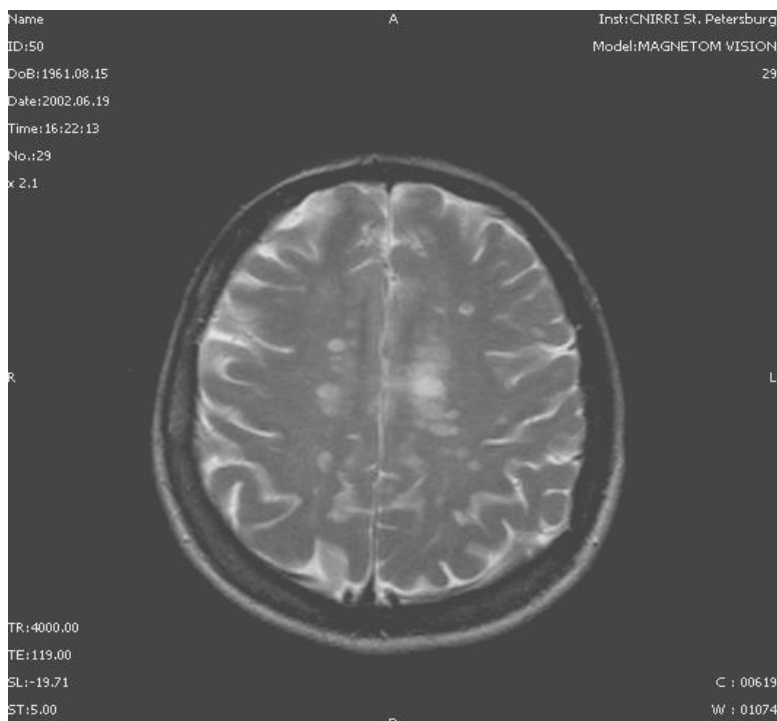


Рисунок 55 – ЯМРТ-ознаки РС

Рівень IgG у кілька разів перевищує норму. Кількість IgA і IgM незначно збільшена. Співвідношення преальбумін / альбумін зменшене, IgG / альбумін – підвищене, а індивідуальний білок / альбумін – у межах норми щодо трансферину, церулоплазміну,  $\alpha_2$ -макроглобуліну і  $\alpha_1$ -антитрипсину. Абсолютна кількість альбуміну й індивідуальних

білків збільшена у третини хворих, що свідчить про легке порушення проникності ГЕБ.

Рівні антитіл проти мієліну збільшені. Мієлінотоксична активність ЦСР підвищена. У лікворі виявляється підвищений титр антитіл проти вірусів (кору,

паротиту, вітряної віспи та ін.), що відбиває зміни імунної системи неспецифічного характеру. Вміст нейроспецифічних енолаз вище норми у зв'язку з демієлінізацією та пошкодженням мозку.

Рівень глюкози знаходиться в референтних межах. Активність ензимів АСТ, ЛДГ, КК, ГФІ і ХЕ нормальна. Доведено участь лізоциму в процесах демієлінізації ЦНС. Активність кислих гідролаз значно збільшена у білій речовині. Протеолітичні ензими також залучені у процес демієлінізації. Лізосомальна активність нейтрофілів має велике значення не тільки в деструкції тканин, а й для стимулювання лімфатичної системи. Знижені гемолітична активність і вміст складових частин комплекменту  $C_3$  і  $C_4$ . Циркуючі імунні комплекси, що виявляються у ЦСР при РС, мають пряме відношення до регуляції імунної відповіді. Клітинна лімфоцитарна трансформація підвищена, але іноді буває і зменшеною.

Вміст продуктів азотистого обміну, особливо глутаміну, в нормі або дещо зменшений. Кількість загальних ліпідів підвищена, а фосфоліпідів – у межах норми або зменшена при збільшенні рівнів кефаліну та сфінгомієліну. Зміни в останніх двох фракціях корелюють із загостренням процесу. Рівень етерифікованого холестеролу збільшений за нормального загального холестеролу, а етаноламіну та фосфогліцерину – зменшений. Збільшення кількості цереброзидів вважається характерною лікворною ознакою. Спостерігається нестача деяких жирних кислот. Кількість олеїнової кислоти у сфінгомієліні та гліцерофосфатидах зменшена. Активність фосфорилази  $A_1$  і  $A_2$  значно підвищена (виявляється на гострій фазі захворювання).

Зміни ЦСР при гострому демієлінізуючому енцефаломієліті у загальних рисах нагадують порушення при РС.

## **БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ**

Лікворний тиск нормальний. Кількість лейкоцитів у нормі, рідко буває збільшеною ( $5-15 \times 10^6/\text{л}$ ). Зазвичай спостерігається легка гіперпротеїнарія ( $0,5-0,8$  г/л) із незначним збільшенням рівня  $\gamma$ -глобулінів і головним чином IgG. При диференціюванні переважають Т-лімфоцити. Вміст глутаміну та гомованіліну зменшено.

Як правило, спостерігається інтратекальний синтез моноклональних антитіл. Кількість норадреналіну збільшена у ЦСР сильніше при більш тяжких формах, а ГАМК і ГВК – зменшена. Характерним для БАС є низькі рівні циклічних нуклеотидів, особливо цГМФ. Це пов'язано з підвищеним їх розпадом. При БАС зменшені синтез і вивільнення циклічних нуклеотидів із ЦНС, але не підвищений їх розпад у лікворі.

Внаслідок порушення балансу між утворенням ліквору і резорбцією його тиск підвищений. Однак він може бути і нормальним всупереч збільшенню об'єму ЦСР. Цитоз у межах норми.

Кількість білка також нормальна або трохи підвищена (0,50–0,70 г/л – при гідроцефалії). Протеїнограма показує зменшення рівня преальбуміну і збільшення глобулінів. Зміни в системі протеїнів пов'язані з порушенням проникності ГЕБ та утрудненням резорбції лікворних білків у результаті порушення циркуляції. Встановлено збільшення кількості преальбуміну і трансферину за нормального загального білка. Вміст моноамінів у ЦСР збільшується в результаті зменшення абсорбції, особливо ГВК і 5-ГІОК. Встановлено підвищення рівня мієліносового протеїну.

### **ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА**

У 90 % пацієнтів, що страждають на хворобу Альцгеймера (ХА), біохімічне дослідження ліквору виявляє зниження рівнів білка  $\beta$ -амілоїду ( $A_{\beta}$  1–42), підвищення концентрацій тау-протеїну (від англ. Microtubule associated protein tau, МАРТ) і фосфорильованого тау-протеїну 181 (Р-тау 181).

Вищезазначені протеїни відносять до потенційних біологічних показників або біомаркерів ХА. Наявність у лікворі комбінації цих білків визнається чинником, що підвищує точність діагностики захворювання, проте значущість цих біологічних показників для раннього розпізнавання хвороби у кожному індивідуальному випадку вважається досить проблематичною.

Як у мозку, так і у ЦСР значно зменшується концентрація ацетилтрансферази – ферменту, необхідного для синтезу ацетилхоліну. Останній є нейромедіатором, тобто речовиною, що передає збудження з однієї клітини на іншу і бере участь у процесах пам'яті.

У міжнародному дослідженні (Bateman et al., Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease, 2012) було подано часову шкалу передбачення розвитку ХА у людей із генетичним ризиком розвитку цього захворювання. Згідно з нею перші ознаки скупчення бета-амілоїду виявляються у ЦСР за 25 років до клінічного прояву хвороби, за 15 років збільшується рівень іншого ключового фактора нейродегенеративних захворювань тау-білка, а за 10 років до перших симптомів змінюється рівень метаболізму глюкози у головному мозку, і починаються деякі проблеми з пам'яттю.

## ЛІКВОРОДІАГНОСТИКА ПРИ ПУХЛИНАХ

Лікворний синдром при пухлинах головного мозку дуже різноманітний (рис. 56). При різних пухлинах мозку ЦСР може бути практично нормальною або значно зміненою. Це залежить від природи пухлини, її розмірів, локалізації, ступеня злоякісності і змін у сусідніх тканинах.



Рисунок 56 – КТ-ознаки гліобластоми лівої тім'яно-скроневої ділянки

Лікворний тиск підвищений (1,961–3,923 кПа) через порушення відтоку ЦСР і збільшення об'єму мозку. Трапляються пухлини з нормальним тиском. Динамічні проби Квекенштедта і Стукея у частини хворих позитивні.

Ліквор безбарвний, прозорий і рідко (менше ніж у 10 % випадків) ксантохромний і злегка мутний. Ксантохромія обумовлена підвищеним вмістом білка (більше 2,0 г/л),

тоді як помутніння пов'язане з високим плеоцитозом.

Кількість клітин нормальна або трохи підвищена. Більш виражений плеоцитоз дають пухлини із швидким ростом, що втягують оболонки або знаходяться поблизу шлуночкової системи. У ЦСР виявляють клітини пухлин. Поліморфізм, поліхромазія з гіперхромазією, флуоресцентна метахромазія, порушення співвідношення ядро / цитоплазма і високий мітозний індекс – це головні ознаки позитивної щодо пухлинних клітин цитограми.

Пухлинні клітини у лікворі виявляються у 7–50 % випадків, зазвичай у 20–40 % первинних пухлин, що залежить від локалізації і гістологічної будови пухлини. Лікворна цитограма дозволяє значною мірою диференціювати пухлинні клітини від метастатичних, особливо якщо використовувати деякі спеціальні барвники.

Астроцитоми не дають плеоцитозу. Пухлинні клітини трапляються рідко і зазвичай у вигляді груп із блідо-синьою цитоплазмою. Олігодендроцитоми проходять без плеоцитозу. Пухлинні клітини поодинокі або у групах із сильно базofilною цитоплазмою виявляються рідко. При мультиформній гліобластомі спостерігаються різноманітні зміни. Плеоцитоз трапляється часто

і може становити  $150\text{--}300 \times 10^6/\text{л}$ , а іноді і  $3\text{--}5 \times 10^9/\text{л}$ . Пухлинні клітини спостерігаються у 30 % випадків і бувають із підкресленою полі- та гіперхромазією. Мітози та гігантські клітини виявляють досить часто.

При спонгіобластомі виявляється нормоцитоз і, як виняток, невеликий плеоцитоз. Пухлинні клітини визначаються у 15 % хворих паралельно з лімфоцитами. Медулобластома дає нормоцитоз, але частіше – підвищений плеоцитоз ( $10\text{--}50 \times 10^6/\text{л}$ ). При епендимомі спостерігаються пухлинні клітини у вентрикулярній ЦСР із легким мононуклеарним плеоцитозом. Менінгіоми та невриноми проходять без плеоцитозу, а пухлинні клітини виявляються рідко (рис. 57).

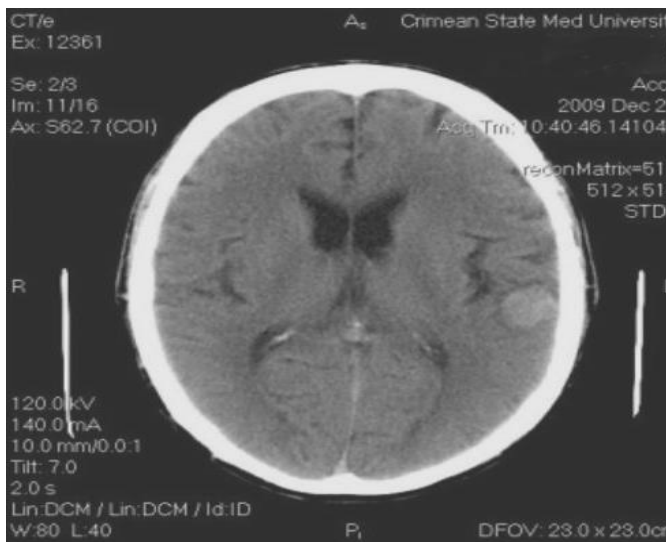


Рисунок 57 – КТ-ознаки менінгіоми у лівій півкулі

Гіперпротеїнарія – часте явище у лікворі при пухлинах мозку. Кількість загального білка помірно підвищена ( $0,4\text{--}1,6$  г/л), при невринамах і менінгіомах – значно підвищена ( $5,0\text{--}20,0$  г/л). Часто спостерігається білково-клітинна дисоціація. Електрофоретичні зміни частіше зачіпають  $\alpha$ - і  $\gamma$ -глобуліни. При пухлинах мосту гіперпротеїна-

рарія трапляється в 70–80 % випадків.

Зміни індивідуальних білків відображають добре виражену порушену проникність ГЕБ із зростанням рівнів альбуміну, церулоплазміну, антитрипсину,  $\alpha_2$ -макроглобуліну, фібриногену та ін. Вміст імуноглобулінів збільшений, характерне підвищення рівня IgG. Концентрація астропротеїну в ЦСР підвищена при злоякісних гліомах, а  $\beta_2$ -мікроглобуліну – переважно у первинних пухлин.

Активність аденозіндезамінази, ЛК, ЩДГ, ЛДГ, АСТ, протеїнази та рибонуклеази нормальна при доброякісних пухлинах і значно підвищена – при злоякісних.

Кількість глюкози зменшена приблизно у половини хворих, особливо при менінгіомах. Концентрація ліпідів, фосфоліпідів і холестеролу підвищена у третини хворих, також збільшено вміст цереброзидів, сфінгомієліну та кефаліну. Концентрація електролітів нормальна, але за високої гіперпротеїнарії рівень хлору трохи знижений. Вміст лактату нормальний або збільшений із розвитком метаболічного ацидозу.



Пухлини спинного мозку дають інколи більш характерні зміни, ніж головного. Причиною цих змін є компресія субарахноїдальних вен. Порушення циркуляції ліквору до повного її припинення викликає появу синдрому часткової або повної лікворної блокади. Екстремедулярні пухлини викликають більш ранні й більш тяжкі зміни ЦСР, ніж інтрамедулярні.

Існує значна різниця у стані ліквору до і під час повної чи неповної лікворної блокади. ЦСР до блокади не змінена. При блокаді патологічні зміни зазвичай тим сильніше виражені, ніж більш каудально розміщений процес. Лікворний тиск зменшений. Лікворні проби Квекенштедта і Стукея позитивні. При пункції виділяється невелика кількість ліквору, що має ксантохромне забарвлення. Внаслідок великої кількості фібриногену ЦСР швидко коагулює. Спостерігається синдром Ноні-Фроїна.

Ліквор здебільшого легко опалесціє або мутний головним чином через високий вміст білка. Ксантохромія – досить часте явище, що обумовлене білково-зв'язаним, вільним або кон'югованим білірубіном. Кількість клітин нормальна або трохи підвищена і контрастує із сильним збільшенням білка – білково-клітинною дисоціацією. Цитограма містить лімфоцити і моноцити, зрідка виявляються також пухлинні клітини.

Кількість білка досягає 20–40 г/л, іноді – більше. Електрофореграма сироваткового типу зі значним збільшенням кількості глобулінових фракцій. Рівень індивідуальних білків значно підвищений, включаючи і білки з високою молекулярною масою (преальбумін, альбумін, церулоплазмін, трансферин, фібриноген,  $\alpha_2$ -макроглобулін,  $\beta$ -ліпопротеїн), що слугує показником тяжкого ураження ГЕБ. Кількість імуноглобулінів збільшена. Вміст ліпідів, фосфоліпідів і особливо холестеролу значно підвищений. Активність ензимів АСТ, КК, ЛДГ, ЩДГ та інших близька до активності ензимів сироватки.

**Мозкові метастази.** Деякі пухлини метастазують переважно у мозок (рис. 58). При деяких спостерігається дифузна лептоменінгеальна інфільтрація з канцероматозних клітин, при якій розвивається так званий канцероматозний менінгіт. Метастази частіше дають пухлини шлунка, молочної залози і легенів.

При мозкових метастазах і особливо канцероматозному менінгіті велике значення має дослідження ліквору. Лікворний тиск значно збільшений (2,942–4,903 кПа). ЦСР часто буває злегка каламутною або ксантохромною, але може бути безбарвною та прозорою. При меланомах ліквор може бути сіруватим або сіро-чорним.

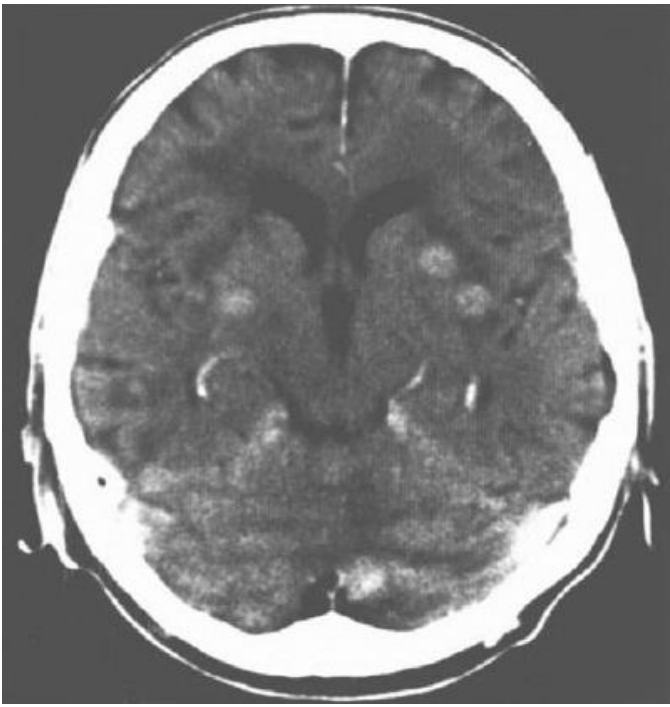


Рисунок 58 – КТ-ознаки множинних метастазів головного мозку

При метастазах виявляється нормоцитоз, рідше буває незначний плеоцитоз, тоді як при канцероматозному менінгіті і менінгеальному саркоїдозі плеоцитоз легкий або помірний ( $20-200 \times 10^6/\text{л}$ ), рідко буває сильніше виражений. Пухлинні клітини ідентифікуються у 30–80 % випадків. Діагноз ставиться на підставі однієї або декількох груп злякисних клітин. У ЦСР може перебувати частина пухлинної

тканини. На відміну від первинних пухлин клітини метастатичного походження розпізнаються легше і переважно їх можна класифікувати за гістологічним ознаками.

Часто виявляється незначна або помірна гіперпротеїнарія (0,7–2,5 г/л). За допомогою протеїнограми здебільшого визначається диспротеїнарія з підвищеними рівнями  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -глобулінів. Дослідження індивідуальних білків показує виражену диспротеїнарію. Кількість імуноглобулінів збільшена, преальбумінова фракція також значно збільшена.

Відкриття пухлинних маркерів значно полегшило діагностику мозкових метастазів (табл. 33). Онкофетальні антигени, ензими, гормони та інші цінні не тільки для діагностики, але й для контролю ефективності лікування. При метастазах хоріокарциноми збільшено вміст  $\beta$ -ланцюгів хоріонного гонадотропіну. Канцероембріональні антигени, що містяться у високих концентраціях у фетальних і ектодермальних клітинах, значно збільшені у лікворі при лептоменінгеальному канцероматозі, при пухлинах легень, меланомі та ін.

$\alpha$ -Фетопротеїн, що утворюється переважно у печінці плода, особливо цінний при дослідженні первинних інтракраніальних гермінативних пухлин. Поліаміни як катіонні компоненти пов'язані з метаболізмом нуклеїнових кислот (спермін, спермідин та їх прекурсор путресцин), їх рівень значно збільшений при канцероматозі оболонки, хоча вони не є специфічними для пухлин.

Десмостерол – безпосередній прекурсор холестеролу і головна речовина стероїдного синтезу – також використовується як показник неопластичного процесу в мозку. Ізоензимний аналіз (особливо ЛДГ та КК) із підвищеним

рівнем катодних фракцій (ЛДГ<sub>4</sub>, ЛДГ<sub>5</sub>, ВВ із МВ) також характерний для канцероматозу.

**Таблиця 33 – Пухлинні маркери у ЦСР**

Маркер	Первинна мозкова пухлина	Паренхіматозні метастази	Метастази в оболонки мозку
Людський хоріогонічний	-	Так	-
Канцероембріональний антиген	-	Так	Так
α-Фетопротеїн	Так	-	-
Поліаміни	-	-	-
ЛДГ-ізоензими	-	-	Так
β-Глюкуронідаза	-	-	Так
Примітка: «Так» – як показник росту пухлини			

Значне збільшення вмісту β-глюкоронідази трапляється при менінгеальному канцероматозі та саркоїдозі. Кількість лізоциму з низькомолекулярною масою збільшується при первинних, вторинних пухлинах і при нейроінфекціях, тоді як волокнистогліального кислого протеїну – при гліомах. Кисла фосфатаза також характерна для пухлини.

Більша частина хворих із метастазами і канцероматозними менінгітами має сильно виражену гіпоглікорахію, яка при менінгітах часто досягає нульового значення. Це є результатом підвищеного використання глюкози злоякісними клітинами і сусідньою мозковою тканиною.

## **ЛЕЙКОЗИ**

При лейкозі ЦНС уражується у 45–85 % випадків. Найвищий відсоток її визначається при гострому лейкозі у дітей і у 10–30 % випадків – при злоякісних лімфомах. При залученні у процес ЦНС можуть пошкоджуватися оболонки або виникати менінгоенцефаліти й інтракраніальні пухлиноподібні інфільтрати. Лейкозні менінгіти можуть розвинути на тлі ремісії при повній санації крові та кісткового мозку і стати початком рецидиву. Для діагностики велике значення мають не клінічна картина і кількість клітин, а цитоморфологічна характеристика, причому лейкозні клітини у лікворі вдається виявити і без наявності неврологічної симптоматики.

Лікворний тиск нормальний, іноді злегка підвищений. У невеликої кількості хворих (10–15 %) через плеоцитоз ЦСР може бути дещо каламутною.

Цитоз при лейкозі та злоякісній лімфомі значно варіює (від  $5-20 \times 10^6/\text{л}$  до  $1-2 \times 10^9/\text{л}$ ). Велике значення має диференціальний підрахунок. Лейкозні клітини у лікворі виявляються на початку захворювання. Вони вважаються несприятливим показником, але частіше трапляються після ремісій. При диференціальному підрахунку виявляються лімфоцити, лімфоїдні клітини і бластоцити. Морфологічна характеристика лейкозних клітин не завжди добре виражена, і тому диференціювання на різні бластні форми іноді досить складне.

Вміст білка у ЦСР помірно збільшений (0,5–1,5 г/л) із вираженою диспротеїнарією. Концентрація імуноглобулінів залежно від виду лейкозу значно варіює. Кількість альбуміну, трансферину, церулоплазміну,  $\alpha_2$ -макроглобуліну збільшується в результаті підвищення проникності ГЕБ. Активність ЛДГ, АСТ, АЛТ та інших ферментів помірно або сильно підвищена. Гіпоглікозахія легка або помірна (2,0–2,5 ммоль/л, але може бути нижчою від 1,0 ммоль/л).

### **ПУХЛИНИ ІІІ ШЛУНОЧКА**

При пухлинах верхнього відділу ІІІ шлуночка хворих турбують головний біль і блювота. Вони виникають періодично, з тривалим «світлим» проміжком. Виявляють застійні диски з вторинною атрофією зорових нервів. На висоті головного болю іноді визначають вимушене закидання голови. Надалі це положення може стати стабільним, що пов'язано з порушенням ліквородинаміки. Часто у хворих під час нападів головного болю виникають втрата свідомості або непритомні стани.

У дітей можуть розвиватися напади децеребраційної ригідності. Деякі напади супроводжуються гіпертермією і вегетосудинними порушеннями. Можливі психічні розлади, сонливість. У міру росту пухлини і заповнення нею порожнини ІІІ шлуночка можуть виявлятися рухові порушення в різному поєднанні (монопарез, парпарез за гемітипом), а також зміни тонусу за екстрапірамідним типом, іноді в поєднанні з гіпотонією.

Важко диференціювати даний симптомокомплекс і пухлини задньої черепної ямки тому, що в обох випадках можуть спостерігатися зміни тонусу, координаційні та статокінетичні порушення. При локалізації пухлини на дні ІІІ шлуночка нерідко клінічний перебіг процесу супроводжується зниженням гостроти зору, ендокринними порушеннями, які можуть виражатися гіпофункцією статевих залоз (відсутність статевого потягу, імпотенція, аменорея, недостатній розвиток вторинних статевих ознак).

Часто на висоті оклюзійних нападів порушується терморегуляція, настає повна або неповна бітемпоральна геміанопсія, рідше гомонімна. Діагностика пухлин ІІІ шлуночка значно ускладнена. Необхідно провести ретельне

нейроофтальмологічне дослідження, виявити порушення полів зору. При отоневрологічному дослідженні визначають погіршення або втрату слуху (на камертон або шепітну мову). За даними ЕЕГ можна виявити загально мозкові зміни. Іноді за допомогою ЕЕГ встановлюють глибину локалізації патологічного вогнища. ЕхоЕГ може зареєструвати значні зміни серединного відлуння (за конфігурацією) і ознаки ВЧГ. Рентгенографічно (КТ) визначають ознаки гіпертензивно-гідроцефального синдрому. У лікворі зазвичай вміст білка збільшено незначно.

## **ПУХЛИНИ ІV ШЛУНОЧКА**

При пухлинах ІV шлуночка рано з'являється ВЧГ, головний біль має нападаподібний характер, часто супроводжується блювотою і запамороченням, порушенням діяльності серцево-судинної і дихальної систем. У багатьох пацієнтів спостерігаються мозочкові розлади (насамперед порушення ходи). Типовим є вимушене положення голови.

При пухлинах середньої лінії ІV шлуночка визначається парез погляду догори (страждає задній подовжній пучок) або у бік пухлини. Як правило, парез поєднується з ністагмом при прямому погляді або з вертикальним ністагмом. Захворювання зазвичай починається з запаморочення, пов'язаного зі зміною положення голови, тому хворі займають вимушене положення – голова донизу (синдром Брунса). При прогресуванні процесу з'являються патологічні зміни V, VI, VII, VIII пар черепних нервів на боці вогнища.

Постійний головний біль, блювота, вимушене положення голови, ураження ядер ІХ, Х пар черепних нервів, відсутність глоткового рефлексу вказують на наявність пухлини нижнього кута дна ІV шлуночка. При пухлинах бічного вивороту ІV шлуночка спостерігаються запаморочення, погіршення слуху, зниження чутливості на боці вогнища ураження, вимушене положення голови.

Пухлини серединного хоріоїдного сплетення збільшуються повільно і поступово заповнюють порожнину шлуночка, викликаючи блокаду лікворних шляхів, що проявляється запамороченням, блювотою ремітивного характеру, позитивним синдромом Брунса. Під час гіпертензивно-гідроцефального кризу (вклинення) настає раптова смерть хворого від зупинки дихання і порушення серцевої діяльності.

При підозрі на пухлину ІV шлуночка проводять КТ черепа (гіпертензивно-гідроцефальні явища), оториноларингологічний огляд для виявлення ураження слухового нерва й офтальмологічне дослідження для виявлення застійних ДЗН. Дані ЕЕГ дозволяють виявити глибинний серединний процес, а ЕхоЕГ – явища ВЧГ і гідроцефалії. При трансоральному

ультразвуковому дослідженні часто реєструють відлуння від пухлини IV шлуночка.

ЛП при даній локалізації протипоказана зважаючи на можливість повного закупорення ліквородинамічних шляхів і моментальної смерті хворого. При діагностуванні пухлин III або IV шлуночка хворий потребує термінового переведення в нейрохірургічне відділення для оперативного лікування. Ці пухлини підлягають в основному радикальному видаленню.

## Розділ 14

### **ЛІКВОРОДІАГНОСТИКА ПРИ ІНШИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**

#### **ХОРЕЯ ГЕНТІНГТОНА**

Лікворний тиск, цитоз і кількість білка в межах норми. Іноді в лікворі виявляються антитіла. Велике значення мають біогенні аміни. У результаті порушення метаболізму дофаміну виявляється зменшення концентрації ГВК до 50 %. Низький рівень ГАМК трапляється не тільки у хворих, але й у пацієнтів із підвищеним ризиком захворювання. Концентрація норадреналіну, серотоніну, 5-ГІОК та інших знижена, рідше – нормальна.

#### **ПАРКІНСОНІЗМ**

Звичайні лабораторні дослідження (цитоз, протеїнограма) патологічних змін не виявляють. Для діагностики захворювання, оцінювання ефекту терапії велике значення має дослідження моноамінів та їх метаболітів. Загибель нейронів, що містять дофамін, викликає значні порушення в системі даного медіатора. Зменшений вміст ГВК виявляється майже при всіх формах паркінсонізму. Кількість діоксифенілоцтової кислоти (ДОФОК) також значно знижена і до певної міри більш точно відображає метаболізм дофаміну в мозку, ніж ГВК.

При лікуванні L-DOPA збільшення рівня ГВК залежить від дози, тоді як ДОФОК залишається без змін. Порушення метаболізму дофаміну відбивається також і на інших медіаторах. При паркінсонізмі встановлено зменшення кількості серотоніну і 5-ГІОК у ЦСР. Активність глутамінацитдекарбоксилази також зменшена, що, у свою чергу, викликає зміни в ГАМК. Вміст ацетилхоліну в лікворі може бути нормальним або дещо меншим за норму. Активність MAO в ЦСР нормальна або злегка підвищена після лікування.

Вміст більше 15 амінокислот збільшено. Серед них велике значення мають тирозин, цитрулін, лізин, гістидин, ізолейцин та аргінін. Співвідношення плазма / ліквор цих амінокислот знижене.

## **ЕПІЛЕПСІЯ**

Лікворний тиск після генералізованих нападів завжди підвищений. Кількість клітин нормальна або незначно підвищена. Клітини моноядерні, рідко трапляються активовані лімфоцити. Спостерігається легка гіперпротеїнарія (0,50–0,60 г/л), особливо після нападу, часто підвищується концентрація  $\gamma$ -глобулінів. Дещо збільшується кількість імуноглобулінів, альбуміну, трансферину, церулоплазміну внаслідок дисфункції ГЕБ.

Підвищений вміст аспартату, глутамату, гістидину, лізину, серину і знижений – аланіну, метіоніну і треоніну. Спостерігається низька концентрація ГАМК і 5-ГІОК при тоніко-клонічних нападах. Вміст ГВК перед лікуванням низький і збільшується тільки після проведеної терапії. Рівень глюкози нормальний, але після нападу підвищується (на 5–10 % від вихідного рівня) пропорційно збільшенню лактату і появі метаболічного ацидозу зі зменшенням кальцію.

## **ПСИХІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Дослідження ліквору (тиск, цитоз, кількість білка, електрофорез, глюкоза, електроліти та ін.) не має діагностичного значення. Заслуговує на увагу визначення біогенних амінів при шизофренії. При ній у мозку збільшується концентрація дофаміну. Дані про вміст ГВК і ДОФОК у ЦСР суперечливі. Кількість норадреналіну в лікворі також збільшена, а його основного метаболіту – МГФГ може бути нормальним. Обмін серотоніну порушений, а рівень 5-ГІОК у лікворі зазвичай знижений. Рівні цГМФ і ГАМК знижені внаслідок зменшення інгібуючого впливу на них дофамінового метаболізму.

Активність деяких індоламінів (фенілетиламіну) підвищена внаслідок зменшення МАО-активності. Концентрація простагландинів, зокрема простагландину Е, підвищена, тоді як концентрація тромбоксану А<sub>2</sub> нормальна. При маніакально-депресивному психозі на депресивній фазі часто фіксується зменшення рівня норадреналіну і збільшення його в маніакальній. Активність дофамін- $\beta$ -гідроксилази корелює з рівнем норадреналіну в обох фазах. Вміст ГВК відповідно зменшений. Кількість ГАМК і 5-ГІОК підвищений або нормальний у маніакальній фазі і зазвичай зменшений при депресії. Концентрація кальцію трохи зменшена на маніакальній фазі і в межах норми або дещо збільшена при депресії.

## **СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВІВЧАК**

Залучення нервової системи маніфестує різними проявами, такими, як енцефалопатія, мієлопатія, периферична невропатія та ін. Лікворний тиск

частіше нормальний, але може бути і сильно підвищеним або зниженим. Як виняток, ЦСР може бути злегка каламутною або злегка білястою. Кількість клітин нормальна або трохи підвищена ( $5-50 \times 10^6/\text{л}$ ). Незважаючи на нормо- або невеликий плеоцитоз, при диференціації спостерігаються нейтрофільні гранулоцити з лімфоцитами і макрофагами. Лімфоцитарна популяція різноманітна з появою малих і великих лейкоцитів. Еозинофільні гранулоцити і LE-клітини трапляються в окремих випадках.

Гіперпротеїнахія легка, рідко – помірна. Диспротеїнахія добре виражена. Спостерігаються збільшений вміст  $\gamma$ -глобулінів і низький рівень IgG, особливо на гострій фазі. Характерним є відкладання імунних комплексів у хоріоїдному сплетенні. Виявляються низькі рівні  $C_4$ -комplementу зі збільшенням гострофазних білків (гаптоглобіну, церулоплазміну,  $\alpha_1$ -кислого глікопротеїну).

## ПРІОНОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Білок 14-3-3 і білок тау – найбільш надійні серед кількох діагностичних маркерів пріонових хвороб, що визначаються в ЦСР. Виявлення білка 14-3-3 у ЦСР не належить до кількісних тестів і звичайно його проводять за допомогою методу імуноблотингу. Таким чином, значна частина тестів виключається з розгляду, оскільки одержаний результат є сумнівним. У цілому чутливість і специфічність тесту вестерн-блот для виявлення білка 14-3-3 при спорадичній хворобі Крейтцфельдта-Якоба становлять 85–97 і 84–97 % відповідно. У популяції з 420 пацієнтів із підозрою на пріонове захворювання, в яких у подальшому була проведена аутопсія, чутливість тесту на виявлення білка 14-3-3 становила 95 %, а специфічність – тільки 28 %.

Ці показники для тау-білка трохи кращі, ніж для тесту на білок 14-3-3. Відповідні показники для тау-білка в тій самій популяції становили: чутливість – 86 %, специфічність – 67 % і прогностична цінність позитивного і негативного результатів – 79 %; таким чином, специфічність даного тесту значно вища, ніж для тесту на білок 14-3-3. Прогностична цінність тесту на тау-білок знаходиться в зворотній залежності від відмінностей між вмістом тау-білка і пограничним значенням, що зазвичай становить 1150 пг/мл. Таким чином, прогностична цінність негативного результату становить 83 і 54 % при концентраціях тау-білка в інтервалі 0–799 і 800–1149 пг/мл відповідно.

Цю варіабельність прогностичної цінності результату необхідно враховувати при встановленні діагнозу спорадичною хвороби Крейтцфельдта-Якоба у тяжких для діагностики випадках.

Такі захворювання, як хвороба Альцгеймера й енцефаліт, а також множинні інфаркти та пухлини мозку можуть давати хибнопозитивні



результати при проведенні таких досліджень ЦСР. Надійність тесту на виявлення білків 14-3-3 і тау можна підвищити, якщо додержуватися чотирьох принципів: контамінація ЦСР кров'ю повинна бути виключена тому, що наявність крові в лікворі збільшує імовірність хибнопозитивного результату тесту; забір ліквору повинен бути проведений відразу при виникненні підозри на спорадичну хворобу Крейтцфельдта-Якоба; якщо результат одного або обох тестів негативний, через 2–3 тижні їх необхідно повторити; ЯМРТ варто провести раніше, ніж тести на визначення концентрації білків 14-3-3 і тау, а дані ЯМРТ враховувати при інтерпретації результатів цих тестів тому, що в багатьох випадках на ЯМРТ виявляють патологічні зміни, що можуть допомогти у проведенні диференціальної діагностики.

У 2010 р. було введено нове дослідження ЦСР – тест, названий RT-QUIC (real-time quaking-induced conversion). Тест заснований на швидкому виявленні мінімальної кількості PrP<sup>Sc</sup> при проведенні *in vitro* конверсії PrP<sup>C</sup>, що є субстратом. За опублікованими даними, чутливість цього тесту перевищувала 83–87 %, а специфічність становила 100 %.

При обстеженні пацієнтів більш молодого віку з деменцією також рекомендується проведення ЛП. Дослідження ЦСР може допомогти при уточненні діагнозу таких захворювань, як РС, васкуліти й інфекційні хвороби, а за допомогою ПЛР-дослідження ЦСР можна виявити специфічні хронічні інфекції, такі як підгострий склерозивний паненцефаліт, вірус герпесу людини 6-го типу, хвороба Уїпла, криптококоз, туберкульоз.

Проте все більшої діагностичної цінності у діагностиці нейродегенеративних захворювань набуває аналіз на специфічні білки. Наявність білка 14-3-3 у ЦСР свідчить на користь діагнозу хвороби Крейтцфельдта-Якоба і його визначення включене до рекомендацій з діагностики деменції. Для цієї хвороби також характерні високі концентрації в ЦСР тау-білка. Зниження концентрації амілоїду  $\beta$  і підвищення тау-білка є високочутливими і специфічними щодо хвороби Альцгеймера, а також вони мають прогностичну цінність на стадії легких когнітивних розладів, тому й були включені в нові діагностичні критерії хвороби Альцгеймера.

## РЕВМАТИЗМ

Ураження нервової системи при ревматизмі найчастіше маніфестує васкулітом і ревматичним менінгітом, хоча останнім часом ці ускладнення трапляються все рідше.

Лікворний тиск нормальний або дещо підвищений. Цитоз у нормі або трохи підвищений і при ревматичному менінгіті може досягати  $100\text{--}200 \times 10^6/\text{л}$ . Кількість білка злегка збільшена ( $1\text{--}10,0$  г/л). Протеїнограма виявляє збільшення вмісту  $\gamma$ -глобулінів, головним чином за рахунок Ig класу G. За наявності спінального блокування виявляються високі рівні IgG, IgA і IgM нижче рівня компресії. Підвищена кількість циркулюючих імунних комплексів трапляється у деяких хворих.

## НЕФРОЛОГІЧНІ УСКЛАДННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

При діабетичному кетоацидозі лікворний тиск нормальний, але може бути і зниженим. Цитоз на верхній межі референтних значень. Рівень білка дещо підвищений із незначним збільшенням  $\gamma$ -глобулінів. Всупереч характерному метаболічному ацидозу параметри кислотно-лужного стану в ЦСР можуть бути нормальними або упродовж короткого часу парадоксально змінюватися. При лікуванні лугами рН ліквору може змінюватися з посиленням лікворного ацидозу. Рівень глюкози в ЦСР збільшується зі зменшенням співвідношення ліквор / кров у межах  $0,4\text{--}0,3$ . Із введенням інсуліну (особливо внутрішньовенно) кількість глюкози в лікворі стає більшою, ніж у крові.

Осмотичний тиск підвищений. Рівень більшості амінокислот змінений. При діабетичній нефропатії лікворний тиск нормальний. Кількість лейкоцитів нормальна або злегка збільшена. Рівень загального білка помірно підвищений ( $0,8\text{--}2,0$  г/л) і часто спостерігається легко виражена білково-клітинна дисоціація. Протеїнограма показує збільшення  $\alpha$ - і  $\gamma$ -глобулінів. Кількість імуноглобулінів підвищена при нормальному  $Q_{\text{alb}}$ , що показує їх плазматичне походження. Рівень глюкози збільшується незалежно від тяжкості нефропатії. Вміст сорбітолу і фруктози підвищено.

Оцінюючи результати лабораторного дослідження ЦСР при різній патології, можна зробити висновок, що для ряду неврологічних захворювань характерні подібні зміни показників (колір, мутність, вміст білка, цитоз і т. п.). Так, наприклад, у хворих на серозний чи туберкульозний менінгіт, пухлини мозку, результати фізичних, хімічних досліджень і мікроскопії осаду ліквору можуть мало відрізнятися один від одного, але істотно відрізняються від таких при гнійних ураженнях і травмах мозку.

Видається за доцільне виділити основні лабораторні синдроми патологічного ліквору: синдром серозного ліквору, синдром гнійного ліквору та синдром геморагічного ліквору (таб. 34).

**Таблиця 34 – Основні синдроми патологічного ліквору (за С. Г. Марданлі, 2011)**

Показник	Синдром серозного ліквору	Синдром геморагічного ліквору	Синдром гнійного ліквору
Фізичні властивості ліквору	Прозорий, безбарвний, может бути сіруватим	У перші 24 години прозорий, потім ксантохромний	Мутний
Глюкоза	Норма	Норма	Знижена
Білок	Від незначного підвищення до 1 г/л	1–5–21 г/л	1–3 г/л
Цитоз	Лейкоцити до $1000 \times 10^6$ /л	Еритроцити від $1 \times 10^{12}$ /л до $3 \times 10^{12}$ /л	Нейтрофільні гранулоцити від $1000 \times 10^6$ /л до $5000 \times 10^6$ /л
Можливі захворювання	Серозний менінгіт. Туберкульозний менінгіт. Пухлини мозку і т. д.	ЗЧМТ різної тяжкості. ВМК і т. д.	Гнійний менінгіт. Менінгококовий вторинний менінгіт

Ми вважаємо, що виділення даних синдромів і внесення їх до бланка лабораторного аналізу може виявитися корисним у практичній роботі клініко-діагностичних лабораторій.

## ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА НАБРЯКУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Основний принцип лікування синдрому ВЧГ – це створення відповідності між інтракраніальним вмістом і простором усередині черепної коробки.

Існує два шляхи вирішення проблеми. Перший – це збільшення простору для розміщення збільшеного об'єму внутрішньочерепного вмісту. Дане завдання вирішується за рахунок декомпресії мозку. Можливе проведення зовнішньої та внутрішньої декомпресії. Зовнішню декомпресію проводять шляхом видалення значних кісткових фрагментів. Найчастіше виконують підскроневу декомпресійну трепанацію. У цьому випадку видаляють ділянку кістки в скронево-тім'яній ділянці розміром не менше 12 на 15 см. Обов'язковою умовою правильної декомпресійної трепанації є низьке розміщення межі резекції, усунення кісткового «борта», до якого може притискатися набрякла мозкова тканина, що виступає за межі черепної коробки.

Останнім часом з'являються повідомлення про ефективність двобічної підскроневої трепанації для купіювання ВЧГ. Методи внутрішньої декомпресії, що рекомендувалися раніше (тенторіотомія та фальксотомія), не використовують широко через відсутність чітких доказів їх позитивного ефекту.

Другий шлях зниження ВЧГ – зменшення об'єму одного з внутрішньочерепних компонентів: мозку, крові, ЦСР і додаткових патологічних утворень. Найбільш радикальним засобом купіювання ВЧГ є видалення гематоми, гігроми, пухлини, ділянок пошкодженої мозкової речовини. Крім хірургічного видалення додаткових інгредієнтів, існують також інші способи зниження об'єму речовини мозку, крові та ЦСР у порожнині черепа.

Зростання ішемії та набряку мозку призводить до збільшення його об'єму. Розвиток даного патологічного механізму легше попередити, ніж лікувати його наслідки. Для профілактики прогресу ішемії мозку велике значення має попередження вторинних ішемічних пошкоджень мозку. Провідними вторинними пошкодженнями є епізоди артеріальної гіпотонії та гіпоксії. Тому основними механізмами попередження вторинної ішемії мозку є підтримка центральної гемодинаміки та забезпечення оксигенації артеріальної крові.

Достатнім рівнем АТ визнається той, що забезпечує величину ЦПТ не нижчою за 70 мм рт. ст. Якщо немає можливості визначення ВЧГ і розрахунку

ЦПТ, то за орієнтир беруть рівень середнього АТ у 100 мм рт. ст. Такий рівень АТ вибирають тому, що у хворого в коматозному стані ВЧТ становить не менше 25–30 мм рт. ст. В екстреній ситуації можна орієнтуватися на величину систолічного АТ – 140 мм рт. ст. Величина АТ 140 / 80 мм рт. ст. відповідає середньому артеріальному тиску ( $AT_{сер}$ ) у 100 мм рт. ст. згідно з формулою

$$AT_{сер} = (AT_{сист} + 2 AT_{діаст}) / 3,$$

$$100 = (140 + 2 \times 80) / 3.$$

Оптимальна величина АТ на сьогодні є предметом дискусій. Лунд вважає, що надмірний тиск крові в головному мозку може бути небезпечним. Згідно з його поглядами необхідно не підвищувати перфузійний тиск, а обмежувати ЦПТ величиною в 60 мм рт. ст. Автор концепції розглядає АГ як пусковий фактор вазогенного набряку мозку через розвиток феномену «розкішної перфузії» і надлишкового гідростатичного тиску в судинах мозку.

Передбачається, що надмірний кровотік у церебральних судинах може призводити до транскапілярного переходу рідкої частини крові в інтерстиційний простір, розвитку набряку та дислокації мозку. З метою зниження гідростатичного капілярного тиску і транскапілярної фільтрації концепція Лунда припускає застосування гіпотензивних засобів –  $\beta_1$ -блокаторів і  $\alpha_2$ -агоніста клонідину.

Більш прийнятні погляди Рознера, який вважає мінімально допустимим рівнем ЦПТ 70 мм рт. ст. і не обмежує верхню межу АТ. Підставою для такої думки слугує так звана гіпотеза «вазоконстрикторного каскаду», згідно з якою підвищення системного АТ включає механізми авторегуляції. Підвищення системного АТ призводить до звуження судин мозку. При цьому кровотік у мозку не змінюється, а кровонаповнення знижується. У результаті ВЧТ знижується. Якщо знижується АТ, то відбувається збільшення кровонаповнення мозку при незмінному мозковому кровотоці, що супроводжується підвищенням ВЧТ.

Таким чином, мозковий кровотік у нормі залишається стабільним при коливаннях  $AT_{сер}$  від 50 до 150 мм рт. ст. (межі авторегуляції). При АГ обидві ці межі зміщуються вгору – від 70 до 180 мм рт. ст. Зниження АТ нижче межі авторегуляції призводить до зменшення і кровотоку, і кровонаповнення. При перевищенні АТ верхньої межі авторегуляції збільшуються і кровонаповнення, і кровотік. При порушенні авторегуляції будь-які зміни АТ супроводжуються синхронними змінами кровонаповнення мозку і церебрального кровотоку.

На думку Ленга, при підвищенні ЦПТ можливі три типи реакцій ВЧТ:

1. Зниження ВЧТ (у цьому разі збережена авторегуляція мозкового кровотоку у відповідь на зміни АТ).

2. Відсутність змін ВЧТ (у даній ситуації робити висновок про авторегуляцію важко).

3. Підвищення ВЧТ (авторегуляція порушена, із підвищенням ВЧТ відбувається збільшення внутрішньочерепного об'єму крові).

Таким чином, при збереженні механізмів авторегуляції за рахунок роботи вазоконстрикторного каскаду звуження судин мозку обмежує надлишковий приплив крові до нього. Це викликає зменшення об'єму крові в порожнині черепа і зниження ВЧТ. Підтримання невисокого ЦПТ (60 мм рт. ст. згідно із концепцією Лунда) може призвести до зростання ВЧТ.

Консервативне лікування набряку мозку передбачає диференціальний алгоритмічний підхід і охоплює як загальні заходи (оптимальне розміщення голови і шиї хворого для поліпшення відтоку з внутрішньочерепних венозних систем, запобігання дегідратації, системній гіпотензії та гіпоксії, а також підтримання нормальної температури тіла), так і спеціальні терапевтичні заходи (контрольована гіпервентиляція, осмотерапія та фармакологічна супресія церебрального метаболізму).

Загальні заходи доцільно застосовувати з профілактичною метою в усіх хворих, в яких передбачається наявність ВЧГ, особливо за відсутності технічної можливості проведення інвазивного моніторингу ВЧТ. Спеціальні терапевтичні заходи досить агресивні і характеризуються частими ускладненнями при профілактичному їх застосуванні. Визначення показань до застосування спеціальних терапевтичних заходів та оцінювання їх ефективності вимагають обов'язкового контролю ВЧТ.

**Загальні заходи профілактики та лікування набряку мозку.** Головною метою їх є оптимізація церебральної перфузії, оксигенації та венозного відтоку з порожнини черепа, мінімізація метаболічних потреб мозку і запобігання втручанням, що можуть вплинути на іонний або осмотичний градієнт між мозком і судинним руслом.

Пошук оптимального положення голови пацієнтів із набряком головного мозку дуже важливий для запобігання стисненню яремної вени і створення опору відтоку венозної крові з черепа, а також для зменшення гідростатичного тиску ЦСР. У здорових людей так само, як і у пацієнтів із тяжкими пошкодженнями головного мозку, підняття голови знижує ВЧТ. У зв'язку з цим більшість лікарів застосовують піднімання голови пацієнтів на 30 градусів. Однак до цього необхідно підходити з великою обережністю під час роботи із пацієнтами, які перенесли інсульт, це може погіршити кровопостачання в зоні ішемії до критичного рівня. Раціональним є легке закидання голови.

Також потрібно уникати використання обмежувальних пристроїв навколо шиї (наприклад, пристроїв, що застосовуються для фіксації ендотрахеальних трубок, назогастральних зондів), оскільки це може погіршити відтік венозної крові з черепа через перетискання внутрішніх яремних вен.

Гіпоксія і гіперкапнія є сильними церебральними вазодилататорами, тому їх також варто попереджати у хворих із набряком мозку. Пацієнтам у коматозному стані (8 і менше балів за шкалою Глазго), а також пацієнтам зі слабкими рефlekсами верхніх дихальних шляхів необхідно заздалегідь проводити інтубацію для захисту дихальних шляхів. Інтубацію також варто застосовувати у пацієнтів із супутніми захворюваннями легень (наприклад, пневмонією, контузією легень або синдромом гострої дихальної недостатності).

Рівень  $\text{PaCO}_2$  35 мм рт. ст. є достатнім для забезпечення потрібного місцевого церебрального кровотоку за умови відсутності підвищення ВЧТ і клінічно дислокаційних синдромів. Рекомендується підтримка  $\text{PaO}_2$  на рівні приблизно 100 мм рт. ст. для запобігання гіпоксемії. Забезпечення позитивного тиску наприкінці видиху (ПТНВ) вище 10 см вод. ст. для пацієнтів із тяжкою ЧМТ призводить до підвищення ВЧТ, а у пацієнтів із САК збільшення ВЧТ без клінічних погіршень спостерігається вже при ПТНВ вище 5 см вод. ст. Отже, рекомендується здійснювати ретельний контроль за неврологічним станом, ВЧТ і ЦПТ у пацієнтів із набряком мозку (з підвищенням ВЧТ або без), для лікування яких застосовувалася штучна вентиляція легень.

Підтримання ЦПТ за рахунок застосування відповідної інфузійної терапії в поєднанні з вазопресорами обов'язкове для пацієнтів із пошкодженням мозку незалежно від причин, що викликали його підвищення. Життєво необхідним є запобігання загальному зневодненню і використання гіпотонічних рідин. Для пацієнтів із ЧМТ необхідно підтримувати рівень ЦПТ більшим за 60 мм рт. ст., у той самий час варто запобігати різкому підвищенню системного АТ. Максимальний рівень АТ, прийнятний у різних клінічних ситуаціях при пошкодженні мозку дуже мінливий, і його не можна чітко визначити, особливо у пацієнтів із ранніми значними за розмірами ВМК.

Для лікування системної АГ рекомендується використання гіпотензивних засобів (лабеталол, еналаприл, нікардипін). Варто уникати використання сильних вазодилататорів (таких як нітроглицерин або нітропрусид), оскільки вони можуть загострювати набряк мозку за рахунок посилення церебральної гіперемії та збільшення церебрального об'єму крові внаслідок розширення судин, а також безпосереднього впливу на церебральне судинне русло.

Протисудомні засоби (в першу чергу фенітоїн) часто застосовують у клінічній практиці у пацієнтів із тяжким пошкодженням головного мозку різних типів, зокрема ЧМТ, САК і ВМК, навіть незважаючи на брак відомостей,

що підтверджують ефективність використання цих засобів. Розрізняють ранню (перші 7 діб) і пізню (більше 7 діб) посттравматичну епілепсію. Ранні судомні напади при ЧМТ можна ефективно попереджати за допомогою профілактичного приймання фенітоїну або карбамазепіну упродовж 1–2 тижнів без істотних побічних ефектів, властивих цій групі медичних препаратів.

Ці медикаменти доцільно призначати хворим із високим ризиком розвитку ранніх судомних нападів. До факторів ризику відносять наявність: кіркових контузійних вогнищ, утиснених переломів черепа, внутрішньочерепних гематом, проникної ЧМТ, розвиток судомного нападу в перші 24 години після травми. Водночас доведено, що профілактичне застосування фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу або вальпроатів неефективне для попередження пізньої посттравматичної епілепсії.

Використання протисудомних засобів також може бути доцільним при ВМК, оскільки субклінічні судомні напади можуть викликати прогрес дислокації стовбура мозку і гірші наслідки для пацієнтів із ВМК, які перебувають у критичному стані.

Результати клінічних досліджень пацієнтів, які перенесли інсульт, САК і ЧМТ, вказують на значний взаємозв'язок між гіперглікемією і гіршими клінічними наслідками захворювання. Гіперглікемія може також загострити пошкодження і набряк мозку. У той самий час задовільні результати лікування мають місце в реанімаційних відділеннях загального профілю (зокрема у 20 % пацієнтів із ЧМТ і всіх пацієнтів, які перенесли трепанацію черепа з інших причин) з ретельним глікемічним контролем.

Отже, наявні відомості свідчать про те, що ретельний температурний і глікемічний контроль корисні всім пацієнтам із пошкодженням мозку. Своєчасне призначення та здійснення штучного годування є обов'язковим для всіх пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Якщо немає протипоказань, варто віддавати перевагу ентеральному годуванню. Особливу увагу необхідно приділяти осмотичному складу препаратів, щоб запобігти всмоктуванню вільної води, що може призвести до гіпоосмолярного стану і посилити набряк мозку.

**Спеціальні заходи лікування набряку головного мозку.** Контрольована гіпервентиляція залишається найбільш ефективною терапевтичною процедурою для лікування набряку мозку, зокрема, якщо він супроводжується підвищенням ВЧТ. Зменшення  $\text{PaCO}_2$  на 10 мм рт. ст. приводить до пропорційного зменшення місцевого церебрального кровотоку і зменшує церебральний об'єм крові в порожнині черепа, що сприяє швидкому зниженню ВЧТ.

Вазоконстрикторний ефект респіраторного алкалозу на церебральні артеріоли триває від 10 до 20 годин, після чого розширення судин може



призвести до загострення набряку мозку і підвищення ВЧТ. Надмірна гіпервентиляція може взагалі призвести до розвитку ішемії головного мозку. Саме тому найбільш поширеною клінічною практикою є зменшення  $\text{PaCO}_2$  на 10 мм рт. ст. до рівня 30–35 мм рт. ст. і підтримувати його упродовж 4–6 годин.

Протокол проведення гіпервентиляції передбачає обов'язкове визначення сатурації крові у внутрішній яремній вені шляхом проведення югулярної оксиметрії. Необхідно зазначити, що обрання потрібної стратегії для досягнення цієї мети є занадто складним завданням щодо встановлення дихального об'єму і частоти дихання. Отже, контрольовану гіпервентиляцію необхідно застосовувати як рятувальний чи реанімаційний захід упродовж короткого проміжку часу до початку проведення інших терапевтичних призначень, запланованих для конкретного пацієнта (осмотерапія, хірургічна декомпресія та ін.).

Відмінити гіпервентиляцію упродовж 6–24 годин потрібно з великою обережністю, щоб уникнути розвитку церебральної гіперемії та повторного підвищення ВЧТ.

Вперше застосування осмотичних препаратів було описане в літературі у 1919 р. Першим осмотичним засобом, що використовувався в клінічній практиці, стала концентрована **сечовина**. Її застосування було нетривалим, і вона гідна згадки лише в зв'язку з наявністю декількох негативних побічних ефектів (нудота, блювота, діарея та коагулопатія).

Цікавість до штучного підвищення онкотичного тиску плазми крові як стратегії лікування набряку мозку з використанням концентрованих білків плазми крові людини виникла у 1940 р. і теж була короткочасною. Іншим осмотичним препаратом, що почав використовуватися в клініках, став **гліцерин**. Будучи осмотично активною сполукою, гліцерин (гліцерол) підвищує осмотичний тиск (зокрема сприяє переходу води з позасудинного русла в плазму). Після перорального (1–2 г/кг) і парентерального введення за рахунок дегідратуючого ефекту (збільшення осмолярності плазми) знижує ВЧТ (максимальний ефект досягається упродовж 1–1,5 години, тривалість ефекту – 5 годин).

**Манітол** (спиртове похідне маннози) вперше був застосований у 1960 р. і від того часу залишається основним осмотичним препаратом, який використовується в клінічній практиці. Тривалість його дії 4–6 годин. Застосування манітолу також зменшує в'язкість крові, що призводить до підвищення місцевого церебрального кровотоку та ЦПТ, а звуження унаслідок чого кровоносних судин сприяє зменшенню церебрального об'єму крові, захопленню вільних радикалів і стриманню апоптозу.

Зацікавленість до *гіпертонічних розчинів NaCl* відновилася у 80-х роках ХХ ст., коли вони використовувалися в малих дозах як засіб реанімації для пацієнтів, які постраждали від геморагічного шоку. Дослідження показали, що догоспітальне відновлення внутрішньосудинного об'єму зменшувало показники частоти виникнення ускладнень і смертності та покращувало фізіологічні параметри (такі як системний АТ, серцевий індекс, тканинна перфузія) відповідної підгрупи пацієнтів.

У подальших дослідженнях (які являли собою добре контрольовані експерименти на тваринах із тяжким пошкодженням мозку) вивчалася дія цих розчинів на головний мозок. Як і манітол, гіпертонічний розчин NaCl також виявляв екстраосмотичні якості, включаючи зміну продукції і резорбції ліквору та посилення доставлення кисню тканинам. Крім того, експериментальні дослідження, які тривають і досі, дають підстави вважати, що гіпертонічний розчин може модулювати запальну та нейрогуморальну реакцію (аргінін-вазопресин і передсердний натрійуретичний пептид) після пошкодження мозку, які в сукупності можуть сприяти лікуванню набряку мозку.

Фундаментальною метою осмотерапії є створення осмотичного градієнта, що сприяв би виходу води з позаклітинного (і, можливо, внутрішньоклітинного) сектору мозку в судинне русло і відповідно зменшував об'єм внутрішньочерепного вмісту. Оскільки сечовина вільно дифундує між клітинними мембранами, саме сироватка і глюкоза плазми є основними молекулами, які беруть участь у зміні осмолярності крові.

Метою застосування осмотерапії для лікування набряку мозку є підтримання нормоволемічного або незначно гіперволемічного стану. Одним із базових принципів має бути запобігання гіпоосмолярного стану пацієнтів із тяжким пошкодженням мозку. Для пацієнтів із низькою податливістю внутрішньочерепного вмісту за нормальну (яку рекомендується підтримувати) осмолярність сироватки крові рекомендується брати значення в діапазоні 300–320 мосм/л. Показника понад 320 мосм/л досягати можна (явних негативних побічних ефектів не спостерігається), але проявляючи максимальну обережність.

Ідеальним осмотичним препаратом є той, що створює відповідний осмотичний градієнт, є інертним і нетоксичним, виводиться через непошкоджений ГЕБ і має мінімум загальних побічних ефектів. Здатність непошкодженого ГЕБ виводити конкретні компоненти визначають біофізично (так званий коефіцієнт відбиття  $S$ ). Компоненти з коефіцієнтом  $S$ , що наближаються до 1 (ті, які повністю не пропускають рідини), вважаються кращими осмотичними препаратами, оскільки вони повністю виводяться через

непошкоджений бар'єр і з меншою імовірністю можуть «повернути» набряк мозку після припинення осмотерапії.

При використанні манітолу ( $s = 0,9$ ) імовірність відновлення набряку мозку існує в зв'язку зі зміною осмотичного градієнта між мозком і внутрішньосудинним простором у ділянках, де пошкоджено ГЕБ. Відомо, що манітол з'являється в ЦСР в об'ємі приблизно 12 % від відповідної концентрації в плазмі через 8 годин після його болюсного введення. Також гліцерин ( $s = 0,48$ ) і сечовина ( $s = 0,59$ ) є далеко не ідеальними препаратами для осмотерапії, оскільки їх осмотична дія є тимчасовою і вони частково виводяться через незмінений ГЕБ.

Отже, між мозком і внутрішньосудинним простором часто може встановлюватися рівновага. Оскільки NaCl має коефіцієнт відбиття 1, його можна використовувати як потенційно більш ефективний осмотичний препарат. На підставі цих теоретичних концепцій і спостережень, а також великої кількості експериментальних досліджень можна говорити про ефективність осмотерапії в лікуванні набряку мозку.

Побічними ефектами застосування манітолу можуть бути гіпотензія, гемоліз, гіперкаліємія, ниркова недостатність і набряк легень. Гіпертонічний розчин має менше побічних ефектів порівняно з манітолом, хоча не можна не згадати про деякі ускладнення, які теоретично можуть виникнути при застосуванні терапії з гіпертонічними розчинами.

***Розчин поліетиленоксиду-400 30 % (Solutlo Polyethylenoxydl-400 30 %)*** також може бути використаний для боротьби з набряком мозку. У зв'язку з високою осмотичною активністю препарат має дегідратуючу (зневоднювальну) дію. При прийомі всередину викликає відтік рідини з тканин. Всередину поліетиленоксид застосовують натщесерце 1 раз на день по 100–150 мл свіжоприготовленого розчину, одержаного розведенням вмісту флакона кип'яченою водою у співвідношенні 1:1, бажано з додаванням фруктового соку.

Перелік теоретично можливих ускладнень від застосування гіпертонічних розчинів NaCl містить: зміни в ЦНС (енцефалопатія, судоми, кома), центральний понтинний мієліноліз, ІХС, кардіальний шок, набряк легень, дисбаланс електролітів (гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія), аритмію серця, посилення кровотеч, субдуральні гематоми, гемоліз при швидкому введенні, що викликає несподіваний зсув осмотичних градієнтів у сироватці крові, флебіти, коагулопатії (підвищений протромбіновий і частковий тромбoplastиновий час, дисфункція тромбоцитів), відновлення симптомів гіпонатріємії, що призводить до набряку мозку при різкому припиненні лікування.

Мієліноліз – найсерйозніше ускладнення при лікуванні гіпертонічними розчинами NaCl. Як правило, виникає, коли рівень натрію в сироватці швидко зростає (від хронічного гіпонатріємічного до нормо- або гіпернатріємічного стану). Експериментальні дослідження показують, що пошкодження мієліну виникає при переході натрію сироватки з нормонатріємічного до гіпернатріємічного стану (зміна приблизно 40 мекв/л).

**Комбіновані високоосмолярні розчини.** Сорбітол, як і манітол, відносять до шестиатомних спиртів. У комерційно доступних розчинах, крім сорбітолу, містяться також інші осмотично активні речовини: катіони (натрій, калій, кальцій, магній) та аніони (лактат, хлор). Осмолярність розчину **сорбілакт** (1670 мосмоль/л) в основному визначається осмолярністю сорбітолу (1095 мосмоль/л) і щонайменше осмолярністю інших іонів (близько 575 мосмоль/л).

У розчині **реосорбілакту** (осмолярність 900 мосмоль/л) осмолярність сорбітолу значно менша, ніж у сорбілакті (330 мосмоль/л), а осмолярність інших іонів така сама. Отже, ці розчини об'єднують осмодіуретичні властивості сорбітолу (аналог манітолу) з властивостями гіперосмолярних кристалоїдів (подібні до гіпертонічних розчинів NaCl).

У результаті при застосуванні розчинів сорбітолу в еквімолярних об'ємах згладжуються такі несприятливі ефекти, як постдіуретична гіповолемія й електролітні розлади (характерні для манітолу), а також гіпернатріємія і гіперхлоремія (характерні для гіпертонічних розчинів NaCl). Для розчинів сорбітолу існують обмеження швидкості введення (0,5 г сорбітолу/кг/год) і максимальної добової дози (1,5 г сорбітолу/кг/добу).

Істотним недоліком гіперосмолярних розчинів (як кристалоїдів, так і шестиатомних спиртів) є короткий термін їх дії, посилення діурезу з подальшим розвитком гіповолемії. Для утримання в судинному руслі рідини, яку з тканин мобілізують гіперосмолярні розчини, було запропоновано інфузію гіперосмолярних розчинів NaCl доповнювати колоїдами. Найбільш дослідженим є застосування гідроксиетилкрохмалю (ГЕК) на 7,5 % розчині NaCl (осмолярність 2570 мосмоль/л). Інфузія 100 мл такого розчину призводила до ефекту зниження ВЧТ, аналогічного при застосуванні 200 мл 20 % манітолу, хоча застосування ГЕК і гіпертонічного розчину NaCl в одному флаконі є ефективнішим.

До препаратів, які рекомендують застосовувати при лікуванні вазогенного набряку головного мозку, належить **L-лізину есцинат**. Він являє собою водорозчинну сіль сапоніну кінського каштана (есцину) й амінокислоти L-лізину. За фармакологічними властивостями належить до капіляростабілізуювальних засобів. У крові препарат швидко дисоціює на іони

лізину й есцину. Головною діючою речовиною, що визначає фармакологічні властивості препарату, є есцин.

Препарату властиві ендотеліотропна, венотонічна, протизапальна і протибольова дії. Есцин знижує активність лізосомальних гідролаз, попереджає розщеплення мукополісахаридів у стінках капілярів та у навколишній сполучній тканині, нормалізує підвищену судинно-тканинну проникність, підвищує тонус вен, зменшує застій венозної крові, покращує артеріальний і венозний кровообіг у мікроциркуляторному руслі, має мембраностабілізуючий ефект, із чим і пов'язані його протинабрякові, протизапальні та знеболювальні ефекти.

На рівні тканин, які страждають від гіпоксії, L-лізину есцинат нормалізує вміст АТФ в ендотеліоцитах, попереджає активацію фосфоліпази А<sub>2</sub>, вивільнення арахідонової кислоти, пригнічує адгезію нейтрофілів, викликає дозозалежне пригнічення ферментативного і неферментативного ПОЛ. Отже, препарат має принципово новий механізм протинабряклої дії, що відрізняє його від осмотичних препаратів і салуретиків.

Встановлено його стабілізуючий вплив на стінку мікросудин у різних ділянках мозку як у місці пошкодження, так і в інтактних ділянках. Вплив L-лізину есцинату на властивості мікросудинної стінки виявляється в істотній стабілізації структури стінки судини, в першу чергу артеріол і метартеріол. Це багато в чому попереджає розвиток набряку компонентів судинної стінки, що також спостерігається в судинах середнього та великого калібрів.

Одночасно зі зменшенням глибини порушення свідомості знижується лікворний тиск. Зменшення набряку головного мозку у хворих із тяжкою ЧМТ при застосуванні L-лізину есцинату підтверджене даними КТ. Вже на 3–5-ту добу від початку терапії визначається істотне зменшення перифокальної зони навколо вогнища пошкодження, зменшення компресії шлуночкової системи і зміщення серединних структур мозку. Крім того, визначається нормалізація кількості лімфоцитів у периферичній крові, ліквідація стресової гіперглікемії. Доведено, що раннє застосування L-лізину есцинату (починаючи з догоспітального етапу) збільшувало ефективність протинабряклої терапії.

Введення L-лізину есцинату до комплексу інтенсивної терапії тяжкої ЧМТ сприяє зниженню летальності хворих на 7,5 %.

Використання петльових діуретиків (у першу чергу *фуросеміду*) для лікування набряку мозку (зокрема, якщо застосовуються тільки вони) є досить спірним. Поєднання фуросеміду з манітолом призводить до посилення діурезу, хоча ефективність й оптимальна, тривалість цього виду лікування ще не відома. При використанні петльових діуретиків необхідно приділяти особливу увагу стану загальної гідратації, оскільки існує серйозний ризик зменшення об'єму

міжклітинної рідини і порушення перфузії мозку. Традиційним способом швидкого підвищення рівня сироваткового натрію є внутрішньовенне болюсне введення фуросеміду (10–20 мг) із метою стимулювання виведення надлишкової води, а услід за цим – болюсне введення 250 мл 2 або 3 % гіпертонічного розчину NaCl.

Зниження активності ферменту карбоангідрази **ацетазоламідом (діакарбом)** в ендотеліальних клітинах, клітинах хоріоїдного сплетення, приводить до зниження секреції і поліпшення відтоку ЦСР, що сприяє зниженню ВЧТ. Застосовується всередину вранці на початку лікування – 250–375 мг/добу.

Головною сферою застосування **стероїдів** є лікування вазогенного набряку, пов'язаного із пухлинними процесами мозку. Хоча чіткі механізми позитивної дії стероїдів при лікуванні цього виду набряку мозку невідомі, можна стверджувати, що стероїди зменшують прохідність мозкової оболонки, що, у свою чергу, стабілізує пошкоджений ГЕБ. Стероїдними засобами, яким віддають перевагу, є глюкокортикоїди (особливо **дексаметазон**) завдяки їх низькій мінералокортикоїдній активності.

У пацієнтів із ЧМТ застосування стероїдів не дозволяє коригувати підвищений ВЧТ і не сприяє позитивним кінцевим результатами лікування. При ГПМК стероїди також не виявили істотних позитивних ефектів. З урахуванням негативних побічних ефектів від їх застосування (виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гіперглікемія, погіршення загоєння ран, психоз і імуносупресія) використовувати стероїди для лікування набряку мозку рекомендується з обережністю і у тих випадках, коли для цього є абсолютні показання.

**Барбітурати** були введені в терапевтичну практику в 60-х роках ХІХ століття і на сьогодні є визнаними препаратами для лікування набряку мозку, що супроводжується підвищенням ВЧТ, яке неможливо контролювати, і не піддається впливові інших терапевтичних процедур.

Барбітурати знижують ВЧТ головним чином у результаті зменшення церебральної метаболічної активності, що призводить до зниження місцевого церебрального кровотоку і церебрального об'єму крові. У пацієнтів із ЧМТ барбітурати ефективно знижують ВЧТ, але поки не покращують результатів лікування. Є лише підтвердження корисності застосування барбітуратів у лікуванні деяких захворювань головного мозку, таких як вогнищеві ураження (зокрема, пухлини і ВМК).

При лікуванні пацієнтів у тяжкому стані перевагу порівняно з фенobarбіталом (період напіввиведення близько 96 годин) і тіопенталом із набагато меншим періодом напіввиведення (приблизно 5 годин) варто

віддавати барбітуратам із середнім періодом напіввиведення (приблизно 20 годин).

Рекомендована схема лікування передбачає внутрішньовенне болюсне введення пентобарбіталу (3–10 мг/кг), далі тривале внутрішньовенне вливання (0,5–3,0 мг/кг/год, рівень у сироватці 3 мг/дл), доза якого титрується для підтримки зниження ВЧТ або одержання рисунка «спалах-пригнічення» під час тривалої ЕЕГ.

Барбітуратову кому рекомендується підтримувати упродовж 48–72 годин із поступовим зниженням дози. У той самий час для лікування захворювання, що спричинило набряк мозку і підвищення ВЧТ, потрібні більш тривалі періоди індукованої коми. Необхідно також відзначити певні побічні ефекти барбітуратів, що обмежує їх клінічне використання. До них відносяться тривалий вазодепресорний ефект (зниження системного АТ і ЦПТ), кардіодепресію, пригнічення імунітету, що підвищує ризик інфекційного захворювання, системну гіпотермію. Тому нерідко потрібні засоби, що розширюють судини та ізотропні препарати.

Мабуть, найголовнішим обмеженням у застосуванні барбітуратової коми при лікуванні набряку мозку є неможливість відстеження малопомітних змін у клінічному неврологічному стані пацієнта, що викликає необхідність проведення частої послідовної нейровізуалізації.

Через можливі побічні ефекти барбітуратів та їх тривалого періоду напіввиведення пропофол розглядався як прекрасна альтернатива, особливо враховуючи його надзвичайно короткий період напіввиведення. Крім ефективності в зниженні ВЧТ у пацієнтів із ЧМТ, пропофол також проявляє протисудомні властивості і здатен зменшувати рівень церебрального метаболізму. Незважаючи на те, що застосування препарату стає ще більш популярним у зв'язку з переліченими вище якостями, обмежуючим фактором для його використання в клінічній практиці є гіпотензія.

Іншими негативними ефектами пропофолу є гіпертригліцеридемія і підвищена продукція CO<sub>2</sub> (у зв'язку зі стимуляцією розщеплення ліпідів). При застосуванні препарату рекомендується здійснювати ретельний контроль тригліцеридів у сироватці крові.

При використанні пропофолу упродовж тривалого часу та у великих дозах спостерігалися випадки синдрому тривалої інфузії пропофолу (зокрема, у дітей), які можуть призводити до летального кінця.

Болюсне введення *тіопенталу натрію* може призвести до швидкого і значного зниження ВЧТ і також може бути використане в лікуванні набряку-набухання мозку.

**Анальгоседація.** Біль і збудження можуть негативно вплинути на набряк мозку і значно підвищити ВЧТ, тому необхідно постійно перевіряти наявність цих симптомів. Для знеболення можна використовувати внутрішньовенне болюсне введення в доцільних дозах морфіну (2–5 мг) і фентанілу (25–100 мкг) або тривале внутрішньовенне вливання фентанілу (25–200 мкг/год). У разі ускладнень для зниження ВЧТ на додаток до інших заходів може застосовуватися нейром'язова блокада. При цьому повинні використовуватися препарати, що не здійснюють деполяризації, оскільки засоби з подібною дією (наприклад, сукцинілхолін), викликаючи контрактири м'язів, можуть провокувати підвищення ВЧТ.

## ЛЮМБАЛЬНИЙ ДРЕНАЖ

Це система, що забезпечує тривалий відтік мозкової рідини за межі лікворної системи. Люмбальний дренаж (ЛД) показаний у разі, коли необхідно тимчасове контрольоване зниження ВЧТ шляхом виведення частини ліквору через субарахноїдальний простір спинного мозку.

Першим тривалий зовнішній ЛД описав Вурч у 1960 році. Показання до проведення ЛД:

1. Лікування ліквореї різного генезу, зокрема посттравматичної, яка триває більше 48 годин після травми.
2. Профілактика ліквореї після нейрохірургічних операцій із високим ризиком ліквореї (при пухлинах основи черепа і спинного мозку).
3. Лікування ліквореї після нейрохірургічних операцій, ускладнених менінгітом.
4. Діагностика нормотензивної гідроцефалії.
5. САК.
6. Ендолюмбальне введення хіміопрепаратів.

Протипоказаннями до проведення ЛД є патологія спинного мозку і хребетного каналу, якщо вона перешкоджає встановленню дренажу або нормальному току ліквору. Інші протипоказання такі самі, як для ЛП.

Ускладнення ЛД також, як і при ЛП, а також нейроінфекції (бактеріальний менінгіт і / або вентрикуліт), лікворна гіпотензія, колапс шлуночків (аж до формування субдуральної гематоми, як наслідок надмірного дренивання).

**Техніка ЛД.** Основними компонентами одноразових наборів для ЛД є окремо упакована одноразова пункційна голка і люмбальний катетер. Довжина голки 9 см. Довжина катетера від 45 до 80 см. Катетер має рентгеноконтрастну лінію. На кінці катетера розміщено 3 бічних отвори. На проксимальній частині



катетера нанесені 3 рисочки з інтервалом 5 см. Мінімальний набір для зовнішнього дренажу містить замковий кран, У-подібний рукав і дренажну сумку з клапаном, що вимикає зворотний струм ліквору. Під час роботи системи ліквор можна брати на дослідження в різних місцях, де розміщуються напівпрозорі гумові мембрани.

Для установалення ЛД використовується одноразовий стерильний набір. Усі компоненти системи з'єднуються між собою. Зібрану систему необхідно попередньо заповнити фізіологічним розчином і перевірити на наявність у ній повітря. Потім всі крани системи перекриваються.

Положення хворого під час пункції – лежачи на боці. Оброблення поля, знеболювання і техніка пункції такі самі, як і при звичайній ЛП. Бажано, щоб зріз на кінці голки був розміщений паралельно напрямку за ходом волокон твердої мозкової оболонки, а при введенні дренажу – повернений у бік грудного відділу хребетного каналу (поворот на 90 градусів), тобто в оральному напрямку.

Якщо немає стандартного набору, то для пункції використовується голка з мандреном або троакаром відповідного діаметра. Проколювання шкіри троакаром може викликати труднощі, тому заздалегідь проводиться невеликий (3 мм) надріз скальпелем. Ліквор беруть на дослідження, і вимірюють лікворний тиск. Потім необхідно видалити мандрен і ввести в просвіт голки дренаж. За відсутності стандартного набору як дренажна трубка використовується тонкий підключичний катетер, діаметр якого відповідає просвіту троакара (зовнішній діаметр катетера – 1 мм, внутрішній – 0,6 мм).

Перед пункцією потрібно визначити довжину голки, відміряти її на дренажі та додати відстань, на яку планується занурити дренаж у спинномозковий канал. Зазвичай достатньо 4–5 см. Введений дренаж добре фіксується навколишніми тканинами. Потім видаляють голку (троакар), зберігаючи положення дренажу. При цьому медсестра або помічник лікаря притримують пінцетом шкіру, яка потягнеться за голкою. Місце виходу дренажу на шкірі обкладається стерильною серветкою. Дренаж з'єднують із іншими компонентами системи і додатково фіксують до шкіри спини пластиром. Відкривають крани затворів у системі, та регулюють необхідний струм ліквору.

У лежачому положенні дренажна сумка встановлюється на рівні вуха. При визначенні показань для шунтування у хворих із нормотензивною гідроцефалією хворий може ходити, дренажна сумка фіксується на рівні плеча і закріплюється до стійки на колесах, яку хворий пересуває за собою.

У середньому за добу через дренаж виводиться 300–370 мл ліквору. Пацієнтам, у яких встановлено ЛД, необхідне щоденне спостереження, що

передбачає контроль за неврологічним статусом, щоденне дослідження ліквору, а також посіви ліквору в перший день і при підозрюванні на нейроінфекцію. Враховуючи високий ризик інфікування, проводиться антибіотикопрофілактика з урахуванням чутливості збудників. Як правило, використовуються нові покоління антибіотиків широкого спектру дії.

При погіршенні стану негайно варто припинити дренажування – перекрити систему, покласти хворого горизонтально або в положення з опущеним головним кінцем, дати кисень, виконати КТ, ЯМРТ для виявлення ступеня гідроцефалії. Дренажний пакет або флакон замінюють один раз на добу. Дренаж рекомендується видаляти через 5 діб у разі підтвердження нормотензивної гідроцефалії, в інших випадках тривалість дренажування може становити до 10–14 діб. Перед видаленням дренажу упродовж декількох годин поступово піднімають рівень дренажної сумки, що запобігає різкому підвищенню ВЧТ.

### **КРАНІОЦЕРЕБРАЛЬНА ГІПОТЕРМІЯ**

Численні експериментальні та клінічні дослідження показали шкідливий вплив гіпертермії на наслідки лікування набряку мозку, що теоретично пов'язано зі збільшенням потреби мозку в кисні, хоча специфічна дія гіпертермії на набряк мозку ще не з'ясована. Отже, у пацієнтів із набряком мозку будь-якого типу рекомендується підтримувати нормальну температуру тіла.

Відомо, що стійка гіпертермія в гострому періоді церебрального пошкодження корелює з розвитком летального кінця і погіршенням неврологічних результатів захворювання. Гіпертермія викликає збільшення внутрішньочерепного об'єму крові, порушення авторегуляції мозкового кровотоку і призводить до підвищення ВЧТ. У зв'язку з цим підвищення центральної температури тіла до 38,0 ° С необхідно коригувати з точним контролем її рівня.

Терапевтична краніальна гіпотермія – лікувальний вплив на температуру тіла пацієнта з метою зниження ризику вторинного пошкодження мозкової тканини після її набряку-набухання. Лікувальну (терапевтичну) гіпотермію можна проводити інвазивними методами, при яких спеціальний теплообмінний катетер вводять у порожнисту нижню вену пацієнта через стегнову вену, або неінвазивними методами, коли зазвичай використовують охолоджену водою ковдру або жилет на торс, шоломи й аплікатори на ноги, що перебувають у безпосередньому контакті зі шкірою пацієнта.

Контроль температури тіла (зокрема головного мозку) є одним із найважливіших завдань інтенсивної терапії хворих із гострою церебральною

катастрофою (ВМК та ІМ, розрив аневризми головного мозку, артеріовенозної мальформації, тяжка ЧМТ).

**Краніоцеребральна гіпотермія (КЦГ)** – охолодження голови і черепа, що приводить не тільки до охолодження тканин голови, а й до помірної рефлекторної гіпотермії. КЦГ призводить до уповільнення та зниження рівня метаболічних процесів у мозку та є допоміжним методом лікування набряку-набухання. Її необхідно проводити тільки після стабілізації артеріального тиску.

**Історія питання.** Гіпотермію як лікувальний метод використовували ще в античні часи. Грецький лікар Гіппократ (імовірно, єдиний у світі лікар стародавності, погляди якого підтримуються і на цей час) рекомендував обкладати поранених солдатів снігом і льодом. Хірург Наполеона барон Домінік Ларей свідчив, що поранені офіцери, яких тримали ближче до вогню, рідше виживали після важких поранень, ніж піхотинці, не надто зніжені такою турботою. У нові часи перша медична стаття, присвячена гіпотермії, була опублікована в 1945 р. Це дослідження приділяло основну увагу впливу гіпотермії на пацієнтів, які страждають від тяжких травм голови.

У 50-ті роки ХХ ст. гіпотермія знайшла перше медичне застосування для створення безкровного хірургічного поля при операції з приводу внутрішньочерепної аневризми. Більшість перших досліджень приділяло основну увагу застосуванню глибокої гіпотермії з температурою тіла в інтервалі 20–25 °С. Таке крайнє зниження температури тіла породжувало багато побічних ефектів, що робило непрактичним використання глибокої гіпотермії в більшості клінічних ситуацій.

У цей же період з'явилися також окремі дослідження більш м'яких форм терапевтичної гіпотермії з помірним зниженням температури тіла в інтервалі 32–34 °С. У 50-ті роки ХХ ст. доктор Росомоф продемонстрував на собаках позитивний ефект помірної гіпотермії після ІМ і травматичного ураження головного мозку.

Проведені у 80-ті роки ХХ ст. додаткові дослідження на тваринах показали здатність помірної гіпотермії відігравати роль загального нейрозахисту після блокади кровотоку до головного мозку. Ці дані були підтвержені двома основоположними дослідженнями на людях, які були одночасно опубліковані у 2002 р. у *New England Journal of Medicine*. Обидва дослідження, одне з яких було проведене в Європі, а інше – в Австралії, продемонстрували позитивний ефект помірної гіпотермії після зупинки серця.

Відгукуючись на ці дослідження, в 2003 р. Американська асоціація кардіологів (*American Heart Association, АНА*) та Міжнародний комітет із зв'язків в області реанімації (*The International Liaison Committee on Resuscitation,*

ILCOR) санкціонували використання лікувальної гіпотермії після зупинки серця. Сьогодні все більше клінік у всьому світі, що користуються керівництвами АНА та ILCOR, ввели гіпотермічне лікування до стандартного пакета заходів догляду за пацієнтами, які страждають як на кардіальну, так і гостру церебральну патологію. Деякі дослідники пішли ще далі і стверджують, що гіпотермія забезпечує кращий нейрозахист після блокади кровотоку до головного мозку, ніж медикаментозні методи.

Серед реаніматологів останніми десятиліттями укріпилася думка, що центральну температуру тіла у хворих із набряком мозку необхідно підтримувати в межах 36,6–38,0 °C (агресивна нормотермія). Для лікування гіпертермії використовують антипіретики в поєднанні з різними методами фізичного охолодження за умови захисту хворого від холодового стресу.

Механізми впливу холодом передбачають:

- 1) звуження капілярів і артеріол;
- 2) уповільнення крово- та лімфовідтоку;
- 3) пригнічення обміну речовин;
- 4) зменшення венозного тиску;
- 5) збільшення порога больового сприйняття, що вкрай важливо у нейрореабілітації;
- 6) зниження м'язового тону і зменшення спастичності;
- 7) зменшення потреби тканин у кисні та метаболітах (антигіпоксичний ефект);
- 8) уповільнення розпаду білків у зоні осередку ураження і всмоктування продуктів розпаду тканин.

У цілому холод має такі ефекти:

- 1) аналгезувальний (місцева анестезувальна дія), тобто антиноцицептивний ефект;
- 2) гемостатичний (призупиняє розвиток гематом);
- 3) протинабряковий;
- 4) протизапальний;
- 5) антиалергенний;
- 6) стимулюючий катаболічні реакції.

Необхідно зазначити, що реакція організму багато в чому залежить від часу і температури впливу. При нетривалому часі процедури спостерігаються фазові реакції, що виявляються спочатку вазоконстрикцією та змінюються вазодилатацією з подальшою шкірною гіперемією.

**Механізми нейрозахисту при гіпотермії.** Найперше визначення ролі гіпотермії як нейрозахисту дослідники пов'язували з уповільненням клітинного обміну в результаті зниження температури тіла. При зниженні її на 1 °C

клітинний обмін уповільнюється на 5–7 %. Відповідно більшістю ранніх гіпотез стверджується, що гіпотермія знижує шкідливий вплив набряку мозку за рахунок зменшення потреби організму в кисні. Початковий напір на клітинний обмін пояснює, що спочатку дослідники майже виключно приділяли увагу застосуванню глибокої гіпотермії, оскільки вважали, що лікувальна дія гіпотермії прямо пов'язана зі ступенем зниження температури.

Пізніше було показано, що навіть невелике зниження температури мозкової тканини може слугувати нейрозахистом, і це дозволило припустити позитивний вплив гіпотермії іншими шляхами, а не тільки за допомогою зниження клітинного обміну.

Викликає довіру одна гіпотеза, заснована на послідовності реакцій, що виникають після дефіциту кисню, зокрема, пов'язані з іонним гомеостазом. Так, у немовлят із перинатальною асфіксією, імовірно, апоптоз слугує основною причиною загибелі клітин, і лікування енцефалопатії новонароджених за допомогою гіпотермії перериває апоптичний шлях.

Загалом, загибель клітин прямо не пов'язана з дефіцитом кисню, а відбувається через непрямі причини в результаті каскаду наступних подій. Клітинам потрібний кисень для синтезу АТФ, що регулює внутрішньоклітинний рівень іонів. АТФ використовується одночасно для постачання важливих іонів, необхідних для виконання клітинних функцій, і для видалення шкідливих іонів. Відомо, що навіть невелике зниження температури сприяє стабільності клітинної мембрани в періоди дефіциту кисню. З цієї причини зниження температури тіла допомагає запобігти припливу небажаних іонів при ІМ і набряку мозку. Роблячи клітинну мембрану більш непроникною, гіпотермія допомагає запобігти каскаду реакцій, що компенсують дефіцит кисню.

Навіть помірне зниження температури зміцнює клітинну мембрану, допомагаючи звести до мінімуму будь-які порушення клітинного середовища. Саме уповільнення процесу порушення гомеостазу, викликаного блокадою кровообігу, багато хто тепер вважає основою здатності гіпотермії зводити до мінімуму травму в результаті ішемічного ураження. Лікування гіпотермією може також сприяти зниженню реперфузійного пошкодження, викликаного окислювальним стресом, коли відновлюється кровотік до тканин після ішемії.

При реперфузії виникають різні імунні запальні реакції. Вони призводять до підвищеного ВЧТ, що викликає пошкодження клітин і в деяких ситуаціях – їх загибель. Було показано, що гіпотермія допомагає знизити ВЧТ і таким чином звести до мінімуму шкідливий вплив запальних імунних реакцій пацієнта при реперфузії. Невід'ємне окислення при реперфузії також збільшує кількість вільних радикалів. Оскільки гіпотермія знижує одночасно ВЧТ і

продукцію вільних радикалів, то це може слугувати іншим механізмом прояву лікувального ефекту гіпотермії.

Вважається, що протипоказанням до КЦГ є:

1. Початково низькі або високі (понад 180 мм рт. ст.) показники АТ або різкі коливання його у вигляді реакції на холодний вплив (понад 15–20 мм рт. ст.).
2. Виражені порушення серцевого ритму, ішемічна хвороба серця.
3. Гіпокаліємія.
4. Виражені порушення реологічних властивостей крові (зокрема її в'язкості тому, що у даному випадку працює закон С. Арреніуса).

Деякі з перелічених вище протипоказань можуть розцінюватися як відносні у тому разі, якщо вдається здійснити відповідну медикаментозну корекцію АТ, діяльності серцево-судинної системи під контролем ЕКГ.

КЦГ проводять на тлі нейровегетативної блокади (внутрішньом'язове введення димедролу, діазепаму, а за нормального або підвищеного АТ – додатково амінозину).

Охолодження обов'язково дозується, що попереджає можливість розвитку ускладнень. Зазвичай воно проводиться до зниження температури в зовнішньому слуховому проході до 33–36 °С, що відповідає температурі мозку. Надалі температура підтримується в даному режимі. Тривалість гіпотермії може досягати 24–48 годин за умови відсутності ускладнень у вигляді брадикардії, аритмії, гіпотензії, порушень коагуляційних властивостей крові.

Процедура вимагає моніторингу життєво важливих показників і повинна проводитися в умовах реанімаційних відділень або палат інтенсивної терапії. У подальшому зігрівають хворого теплим повітрям і грілками до температури в прямій кишці 35,5–36 °С. Більш інтенсивне активне зігрівання може призвести до гіпертермії, що посилює явища набряку-набухання мозку. Спроби охолодження голови примітивними способами, шляхом накладання пакета з льодом, як правило, не досягають мети і можуть супроводжуватися ускладненнями, посилюючи набряк мозку.

У динаміці КЦГ підвищується стійкість клітин мозку до гіпоксії, знижується церебральний метаболізм, зменшується ВЧТ і секреція ЦСР. Зважаючи на це, КЦГ набуває достатньо широкого застосування при лікуванні САК, ВМК і гострої гіпертензивної енцефалопатії. Перспективним варто вважати використання КЦГ також і при ІМ.

**Методологія терапевтичної гіпотермії.** Лікування гіпотермією необхідно починати якомога раніше для пацієнтів із набряком мозку, оскільки з часом ефективність її як нейрозахисту знижується. Багато даних, одержаних на тваринах, дозволяють стверджувати, що чим раніше проводиться гіпотермія,

тим кращий результат. Однак лікування гіпотермією дає частковий ефект, навіть якщо його почати через 6 годин після катастрофи.

Прийняті медичні стандарти встановлюють, що температура пацієнта не повинна знижуватися нижче порога 32 °С. Перед початком лікування гіпотермією необхідно ввести фармакологічні засоби для контролю над тремтінням. Коли температура тіла знижується нижче певного порога (зазвичай близько 36 °С), пацієнт починає тремтіти. Незалежно від методики, що використовується для проведення гіпотермії, пацієнти починають тремтіти при зниженні температури нижче цього порога.

До препаратів, які найчастіше використовують для запобігання тремтінню при лікуванні гіпотермією, відносять десфлуран і петидин (меперидин або демерол). Клініцисти мають повільно і безперервно зігрівати пацієнта, щоб уникнути шкідливих сплесків ВЧТ. Щоб уникнути пошкоджень, зігрівання пацієнта має відбуватися зі швидкістю не більше 0,17 °С на годину, або стадія зігрівання від 33 до 37 °С повинна тривати не менше 24 годин. Дійсно, більшість летальних випадків, викликаних лікуванням гіпотермією, відбувається упродовж стадії зігрівання, але їх можна легко виключити за допомогою повільного й обережного зігрівання.

Медичні методи проведення гіпотермії поділяють на дві категорії: інвазивні й неінвазивні. До інвазивних належить охолодження через катетер. Спеціальні охолоджувальні (теплообмінні) катетери вводять у стегнову вену. Охолоджений фізіологічний розчин циркулює через вкриту металом трубку або балон. Фізіологічний розчин охолоджує весь організм пацієнта, знижуючи температуру крові. Катетери знижують температуру зі швидкістю в інтервалі 1,5–2,0 °С на годину. За допомогою застосування складного пристрою керування вдається установлювати за допомогою катетерів температуру тіла в межах 1 °С від цільового значення.

Така точність дозволяє уникнути багатьох труднощів, пов'язаних з занадто глибоким рівнем гіпотермії. Більше того, катетери дозволяють підвищувати температуру з постійною швидкістю, що виключає шкідливий вплив підвищення ВЧТ. До побічних ефектів, пов'язаних з цією методикою, відносять кровотечі, інфекції, проколи судин і тромбоз глибоких вен. Особливо небезпечні інфекції, викликані охолоджувальними катетерами, оскільки реанімовані пацієнти вкрай схильні до подібних ускладнень. Кровотеча також створює істотну небезпеку для пацієнта в зв'язку зі зниженням порога коагуляції за рахунок гіпотермії. Ризик тромбозу глибоких вен, імовірно, є найголовнішим ускладненням.

У нещодавно проведених дослідженнях було доведено, що частота тромбозу глибоких вен збільшується на 33 %, якщо катетер залишається у тілі

пацієнта до 4 діб, і на 75 %, якщо катетер залишають на 4 доби і більше. Тромби з глибоких вен (зазвичай стегнової) часто переносяться в легені і викликають легеневу емболію. Більше того, катетер закриває доступ до стегнової вени, яку зазвичай використовують для безлічі інших, необхідних медичних маніпуляцій, включаючи ангіографію венозної системи і правих відділів серця.

Більшість апаратів для неінвазивного методу терапевтичної гіпотермії сьогодні поставляються з датчиками внутрішньої температури. При їх установленні (у прямій кишці, стравоході, пазухах носа, шлуночках мозку) можна стежити за внутрішньою температурою тіла. Постійний зворотний зв'язок із апаратом дозволяє регулювати охолодження водою ковдри для одержання потрібної температури тіла пацієнта.

Раніше деякі моделі апаратів охолодження призводили до надмірного зниження температури нижче цільового значення й охолодження пацієнтів до рівня нижче 32 ° С, що викликало посилення побічних ефектів. Вони також зігрівали пацієнта з дуже великою швидкістю, а це призводило до підвищення ВЧТ.

У нових моделях гіпотермічних пристроїв встановлене сучасне програмне забезпечення, що запобігає таким недолікам за допомогою використання більш теплої води за наближення температури в процесі охолодження до заданого значення.

Нові апарати мають також 3 швидкості охолодження та зігрівання. Доступний автоматичний режим зігрівання з дуже низькою швидкістю (0,17 ° С на годину), який дозволяє проводити зігрівання від 33 до 37 ° С упродовж 24 годин.

«Помірна гіпотермія» (центральна температура 32–33 ° С) захищає мозок від ішемії. Оскільки для досягнення такої температури потрібно 1–2 години, а передбачити імовірність критичного ішемічного інциденту неможливо, ініціювати помірну гіпотермію доцільно якомога раніше. Встановлюють термодатчик для моніторингу центральної температури (наприклад, в носоглотку, стравохід, сечовий міхур). Проводять охолодження за допомогою інфузії крижаного розчину 0,9 % NaCl (доза 30 мл/кг, темп введення 50 мл/хв). Хворий повинен бути попередньо покладений на спеціальний матрац із можливістю циркуляції крижаної води і накритий ковдрою, що забезпечує форсоване обдування повітрям навколишньої температури.

Як метод терапії неконтрольованої ВЧГ великого поширення набуває методика помірної гіпотермії. Терапевтична гіпотермія також рекомендується Міжнародним комітетом взаємодії з реанімації і входить у стандарти лікування Американської асоціації кардіологів (АНА та ILCOR). Метод помірної гіпотермії при інсультах і нейротравмах на даний час також входить до



клінічних протоколів лікування Асоціації неврологів і нейрохірургів України, Росії та є необхідним методом лікування нарівні з контролем ВЧТ і респіраторної підтримки.

Використання помірної гіпотермії на сьогодні неможливе без використання точного контролю температури тіла (зокрема і мозку) пацієнта. Для цього необхідне використання тільки спеціальних апаратних засобів. Адже за помірної гіпотермії пацієнтів із набряком мозку важливо не тільки знизити температуру, але і повернути її до нормальних величин із певною швидкістю 0,2–0,3 °С на годину.

На даний час широко використовується система керованої гіпотермії зі зворотним зв'язком Blanketrol II (рис. 59). Для цього застосовується спеціальний апарат, що керує температурою пацієнта, дозволяє швидко й ефективно досягати необхідної температури тіла. Система зігрівання / охолодження пацієнта BLANKETROL II на водній основі з мікропроцесорним контролем і зворотним зв'язком із пацієнтом забезпечує керовану помірну гіпотермію або зігрівання хворого.



Рисунок 59 – Система керованої гіпотермії зі зворотним зв'язком Blanketrol II ([www.neuromonitoring.ru](http://www.neuromonitoring.ru))

Перспективним розробленням є методика контролю температури безпосередньо головного мозку. Для цього використовують спеціальні теплообмінні матраци в формі шолома та жилета зі зворотним зв'язком за температурою головного мозку.

Дана методика дозволяє підбирати рівень гіпотермії безпосередньо за температурою головного мозку, що за патологічних умов може відрізнятися від температури тіла більше ніж на 1 °С.

Для контролю за температурою головного мозку використовують датчики Spiegelberg, що, крім каналу, для скидання ЦСР мають на своєму кінці термодатчик (термопару) (рис. 60).



Рисунок 60 – Датчики Spiegelberg із термопарою ([www.neuromonitoring.ru](http://www.neuromonitoring.ru))

Таким чином, за допомогою одного єдиного датчика можливе одночасне вимірювання ВЧТ, краніоцеребрального комплаєнсу, ЦПТ і температури головного мозку.

Останніми роками використовують так звану **поверхневу КЦГ** (Бабійчук Г. А. та ін., 2005), коли температура тіла знижується до 35 °С, а тривалість процедури не перевищує 2–3 години. Цей метод досить добре зарекомендував себе при лікуванні психовегетативних синдромів у структурі вегетативної дисфункції, мігрені (вазомоторних цефалгій, прозопалгій). У хворих на епілепсію КЦГ викликає зниження епілептичної активності (за даними ЕЕГ), посилює активність протисудомних засобів.

При дії на рефлексогенні зони (синокаротидні та ін.) холод має регулювальну дію на реактивність вегетативної нервової системи, симпатолітичний ефект (у вигляді зниження АТ, зменшення спазму судин головного мозку і тахікардії), нормалізуючу вазомоторну дію, що все частіше використовується в лікуванні вегетативної дисфункції та мігрені.

Для проведення повноцінної КЦГ обов'язкове використання спеціальних апаратів «Холод-2Ф» і «Флюїд-Краніотерм». У першому випадку охолодження проводиться за допомогою головного шолома із системою трубок, по яких циркулює охолоджений кріоносій, а в другому – волосиста частина голови обдувається охолодженим повітрям.

Резонансна гіпотермія являє собою процедуру, що здійснює ритмічне охолодження в режимі 60–120 хвилин із частотою дельта-біострумів головного мозку 0,05–5,00 Гц. Дана процедура нормалізує проникність ГЕБ і збудливість ЦНС. Резонансна гіпотермія набула широкого використання у стоматології при

лікуванні пародонтиту як метод впливу, спрямованого на підвищення стійкості організму до емоційного стресу.

**Попередження негативного впливу гіпотермії.** Відомо, що особливістю гоміотермного організму є прагнення підтримувати певну температуру тіла. Будь-яка зміна температури, якщо вона викликана патологічними процесами в організмі або ж іншими причинами, наприклад зовнішнім охолодженням, супроводжується включенням процесів терморегуляції для підтримання життєвих констант, у цьому разі певної температури. З цього випливає, що при будь-якій спробі штучно знизити температуру тіла, тобто створити гіпотермію, необхідно враховувати процеси терморегуляції, які безперервно проходять у живому теплокровному організмі. Таким чином, при створенні гіпотермії анестезіолог перш за все повинен думати про те, як запобігти відповідній реакції організму на охолодження.

Загальне охолодження може викликати ряд ускладнень. Особливу небезпеку становлять порушення серцевої діяльності у вигляді розладів ритму. Розвивається стійка екстрасистолія, тріпотіння передсердь, поперечна дисоціація провідної системи серця, перехід на атріовентрикулярний ритм і фібриляцію шлуночків. Зазвичай ці ускладнення виникають за температури тіла хворого нижче 25 °С. Екстрасистолія слугує провісником фібриляції шлуночків і дозволяє своєчасно вжити профілактичних заходів, що полягають у гіпервентиляції легень із підвищеним доставленням кисню та внутрішньовенному введенні 0,5–1,0 мл 5 % розчину хлориду калію, 1 мл розчину простигміну (1:4 000). При фібриляції застосовують одноразовий розряд електричного струму (дефібрилятором) і масаж серця.

При загальному охолодженні може розвинути артеріальна гіпотензія. Також при гіпотермії спостерігається значне підвищення венозного тиску (що зростає паралельно уповільненню серцевої діяльності), зниження порога коагуляції, підвищується ризик інфекції, і порушується баланс електролітів.

Після зігрівання хворого може розвинути гіпертермія з порушенням пульсу, дихання, АТ. Для зниження температури у цих хворих застосовують повторне охолодження, вводять нейроплегічні препарати: великі дози 40 % розчину глюкози (до 200 мл) із інсуліном, 5 % розчин амідопіріну.

## Розділ 16

### **САНАЦІЯ ЛІКВОРУ (МЕТОДИ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ ЛІКВОРОКОРЕКЦІЇ)**

Методи впливу на ЦСР із метою зміни її властивостей та одержання тим самим терапевтичного ефекту називають лікворокорекцією.

Виділяють декілька видів лікворокорекції:

- 1) лікворосорбцію;
- 2) лікворофільтрацію;
- 3) екстракорпоральний вплив на ліквор методами ультрафіолетового опромінення;
- 4) озонування ліквору.

**Лікворосорбція.** Накопичення в ЦСР патологічних субстратів, таких як вилита кров, пошкоджена мозкова тканина, бактеріальні клітини, продукти їх розпаду і життєдіяльності, ускладнює стан пацієнтів, погіршує перебіг захворювання і поглиблює гемоциркуляторні порушення, гіпоксію й ішемію ЦНС.

Для видалення цих речовин використовувалися і використовуються різноманітні методи виведення та заміщення патологічно зміненого ліквору. З методів фізико-хімічного впливу на ЦСР у сучасній практиці використовуються: фільтрація, сорбція, ультрафіолетове і лазерне опромінення. Варто зазначити, що найбільш активно технології лікворокорекції розробляються лише останні 10–15 років.

Лікворосорбцію відносять до еферентної терапії нервових хвороб і вона є ефективним методом лікування нейротравм, САК, ВМК, епілепсії, інфекційно-запальних захворювань (менінгітів, менінгоенцефалітів, арахноїдитів).

Найбільш ефективним методом є селективна лікворосорбція, проведена під постійним моніторингом біохімічних показників, що виключають і попереджують виведення з ліквору необхідних пептидів, ферментів і мікроелементів.

Вважається, що для проведення її необхідно створення серії сорбентів для захоплення (дефектних) нейропептидів, які негативно впливають на функцію ЦНС. Результати численних експериментально-клінічних досліджень доводять два основних ефекти фізико-хімічного оброблення ЦСР: детоксикаційного і імунорегулятивного.

Екстракорпоральна корекція ліквору, що полягає в сорбції та фільтрації патологічних біологічно активних сполук із ЦСР людини, набуває все більшого використання в лікуванні захворювань нервової системи. Детоксикація ліквору дозволяє переривати або блокувати патологічний процес і активізувати власні механізми захисту ЦНС.

Можливе застосування таких перфузійних контурів:

1. Шлуночкової системи головного мозку – люмбального субарахноїдального простору.

2. Шлуночкової системи головного мозку – великої потиличної цистерни.

3. Великої потиличної цистерни – кінцевої цистерни.

4. Краніального і каудального відділів кінцевої цистерни.

5. Маятникового.

Катетеризація бічних шлуночків головного мозку для проведення перфузії виконується при внутрішньошлуночкових крововиливах або розвитку гострого вентрикуліту. Необхідно відзначити, що проведення ліквороперфузії у пацієнтів із пошкодженням черепа та супутньою ліквореєю вкрай складне тому, що найчастіше супроводжується грубою лікворною гіпотензією, а часом і повною відсутністю ліквору в позашлуночковому субарахноїдальному просторі.

Зазвичай використовується люмбо-люмбальний контур. Оптимальною швидкістю ліквороперфузії є 1 мл/хв., яка в різних клінічних ситуаціях і залежно від анатомо-фізіологічних особливостей може варіювати від 0,5 до 3,0 мл/хв.

Виражений набряк головного мозку з загрозою дислокації та вклинення раніше вважався протипоказанням для виконання ліквороперфузії. Досвід показує, що навіть за цих умов можливе проведення детоксикації ліквору при використанні люмбо-люмбальної перфузії. Вищезгаданий контур, за яким виконання екстракорпоральної детоксикації ліквору з рекомендованою швидкістю не викликає значущих ліквородинамічних порушень, вигідно відрізняється і від маятникового способу детоксикації та дозволяє не тільки видалити токсичні речовини, а й зменшити ВЧГ і набряк мозкової тканини. Остання обставина, найімовірніше, пояснюється посиленням резорбції ЦСР і виникаючим услід за цим скиданням інтерстиціальної рідини в субарахноїдальний простір.

Під час проведення лікворосорбції обов'язковим є здійснення моніторингу основних параметрів систем життєзабезпечення: АТ, ЧСС, ритму і частоти дихання, лікворного тиску.

Невдала пункція і катетеризація шлуночків і цистерн лікворних шляхів може бути обумовлена порушенням топографо-анатомічних співвідношень внаслідок зміщення структур головного мозку (дислокації шлуночків внаслідок компресії, зміщення мигдаликів у великий потиличний отвір). У зв'язку з цим бажане попереднє дослідження стану структур головного мозку і шийного відділу хребта із застосуванням КТ і ЯМРТ.

Для виконання рециркуляційної ліквороперфузії потрібні насоси, що дозволяють забезпечити швидкість лікворотоку до 1 мл/хв. За можливості створення безперервного лікворотоку можливе реальне збільшення швидкості

ліквороперфузії до 2–3 мл/хв. Іноді воно буває неможливим через тромбування катетерів згустками фібрину, пошкодженою мозковою тканиною, за підвищеної в'язкості ліквору.

Внутрішній діаметр магістралей не повинен перевищувати 2–3 мм. Це дозволяє зменшити об'єм заповнення всієї системи для перфузії. Можливе включення більш товстого, але м'якого пансегмента, що вставляється в притискний пристрій насоса. За магістралі використовуються одноразові системи для інфузії розчинів, що мають фільтри. Застосування їх, особливо при проведенні ізольованої лікворосорбції, дозволяє затримувати найбільш великі згустки фібрину і фрагменти мозкової речовини.

Природно, всі маніпуляції з дренування лікворовмісних просторів і настроювання апаратури для екстракорпоральної детоксикації ЦСР повинні виконуватися в стерильних умовах, що відповідають вимогам операційної.

Варто розглянути сорбенти, які використовуються для лікворосорбції. При проведенні даної маніпуляції немає необхідності враховувати шкідливу дію сорбенту на формені елементи. У зв'язку з цим можливе використання вугілля, що є найбільш агресивним до клітин. Але необхідно враховувати те, що волокнисті сорбенти більш активні, ніж корпускулярні, і проблема полягає у високій запиленості даної групи сорбційних матеріалів. Отже, при здійсненні лікворокорегувальних втручань додатково повинні встановлюватися фільтри, що не пропускають вугільний пил.

Для виконання лікворосорбції можуть бути використані одноразові колонки КП-УВГ-05 (Санкт-Петербург), ПСВД, ГСГД (Київ) або колонки з щілиноподібними насадками типу Barakat, приготовані безпосередньо перед виконанням операції. У дорослих хворих об'єм сорбційної колонки і відповідно кількість сорбенту не повинні перевищувати 100 см<sup>3</sup>. Перед використанням контур із сорбційною колонкою повинен бути промитий «на злив» 1200–1600 мл стерильного фізіологічного розчину або розчину Рінгера-Локка. Операції з детоксикації ЦСР проводяться по 2–3 години через 1–2 доби. Для пункції субарахноїдального простору використовуються голки розміром 20–21 G. Даний розмір дозволяє забезпечити адекватний лікворозбір в екстракорпоральний контур і не викликає клінічно значущого підтікання ліквору через постпункційний отвір.

Прагнення до активнішого впровадження в клініку операцій лікворокорекції привело до уніфікації методики та спрощення технології виконання. На даний час практично в усіх випадках ліквороперфузія проводиться по люмбо-люмбальному контуру. Зарпоновані вище контури перфузії з катетеризацією внутрішньочерепних лікворних просторів застосовуються лише у пацієнтів із нейрохірургічною патологією або у

новонароджених дітей. Використання маятникового (одноголкового) методу може викликати лікворну дистензію. Лікворні фільтри для роботи в одноголковому режимі випускаються фірмою «Pall Corp» (США).

Виникаючі у процесі вищезазначених втручань ускладнення можна поділити на ускладнення в результаті маніпуляцій з поставлення голки або катетера і зумовлені проведенням самої операції.

При пункції і катетеризації будь-яких лікворовмісних просторів можливе попадання голки у венозне сплетення з розвитком внаслідок цього кровотечі з пошкодженої судини. У даній ситуації найбільш доцільною є повторна пункція лікворних шляхів. Стійкої кровотечі у цих випадках зазвичай не спостерігається, а кров, що вилася, видаляється в процесі сорбції та фільтрації.

Основним ускладненням є менінгеальний синдром, обумовлений подразненням мозкових оболонок і подальшою ЛГ. Вона обумовлена не тільки підтіканням ліквору з постпункційних отворів, але і збільшенням лікворної резорбції.

Основою профілактики постпункційного синдрому після стандартної ЛП більшістю авторів розглядається вибір голок, що мають мінімальний діаметр. Але при виконанні ліквороперфузії необхідно враховувати ще одну, до того ж дуже важливу позицію, – можливість створення адекватного лікворовідтоку. Необхідний лікворовідтік забезпечується голками, які мають діаметр не менше 18–21 G. Таким чином, іноді також доводиться вдаватися до заходів, спрямованих на лікування та профілактику гіпотензії.

У першу чергу – це до- й інтраопераційна інфузія в об'ємі 20–30 мл/кг. Такий самий об'єм інфузії призначається і упродовж 3–5 діб після операції. До профілактики ЛГ відносять і повернення перфузату з системи в субарахноїдальний простір до рівня нормального лікворного тиску в кінці операції. Повернення перфузату повинно здійснюватися тільки самопливом, без додаткового примусового нагнітання рідини.

Крім вищеприписаної інфузійної терапії, при виникненні цефалгічного синдрому необхідне введення анальгіну і кофеїну.

Причиною розвитку менінгеального синдрому може слугувати і «закислення» розчину у вже зібраній системі. Це відбувається при тривалому (більше 12 годин) зберіганні готової до використання сорбційної системи. Отже, це є неприпустимим.

Упродовж 3–5 діб треба забезпечувати контроль за температурою тіла. Явища менінгізму з температурною реакцією можуть зберігатися упродовж 2–7 діб після виконання процедури. У найближчому післяопераційному періоді

у 1–2 % випадків визначаються нудота і блювання, що легко припиняються за допомогою інфузійної терапії і введення протиблювотних препаратів.

Використання антибактеріальних засобів для підготовки системи для ліквороперфузії, що особливо здатні токсично впливати на мозкову тканину, виправдане лише у разі проведення лікворосорбції при запальних захворюваннях нервової системи. В інших випадках додавання інших речовин не бажане.

Для профілактики можливих запальних ускладнень бажане превентивне введення антибіотиків за 2–3 години до процедури. Вибір антибіотика здійснюється з урахуванням індивідуальної переносності і проникності через ГЕБ. Так само антибіотики призначаються в післяопераційний період на строк від 3 до 7 діб.

При виникненні проблем із одержанням ліквору необхідно змінити напрям лікворовідтоку. Не можна проводити сорбцію при низькому лікворному тиску, а також припиняти її з подальшим поновленням.

Протипоказаннями для виконання операцій є таке:

1. Негативне ставлення хворого до процедури.
2. Гостре вірусне захворювання.
3. Сепсис, септикопемія.
4. Гострий тромбофлебіт.
5. Коагулопатії.
6. Гнійничкові ураження у місці встановлення голок або катетерів.

На даний час визначені основні показання до виконання лікворосорбції:

1. САК різного генезу.
2. Менінгіти і менінгоенцефаліти.
3. Інфекційно-алергічні й автоімунні захворювання нервової системи, що супроводжуються накопиченням у лікворі антитіл та інших патологічних субстратів.

Проведення лікворосорбції повинне здійснюватися тільки в умовах операційної, що підготовлена фахівцем анестезіологом-реаніматологом. Критерієм ефективності є динаміка показників ЦСР (залежно від виду патологічного процесу), неврологічного та соматичного статусу пацієнта.

При тяжкій ЧМТ, яка супроводжується інтенсивним САК, рекомендовано проводити фільтрацію і сорбцію ЦСР через 2–3 доби після травми або оперативного втручання. Застосування цього методу в першу добу обмежене необхідністю виконання всіх екстрених діагностичних і лікувальних заходів. Фільтрація геморагічної ЦСР через мембрану діалізаторів упродовж 4–6 годин дозволяє зменшити вміст еритроцитів у 36 разів, а білка – в 4,6. Деякі



клініцисти радять вносити сорбцію ліквору до комплексу інтенсивної терапії ЧМТ для зменшення інтоксикації головного мозку. Сорбція ЦСР є ефективним методом корекції та її надлишкового протеолізу при тяжкій ЧМТ.

При тяжких формах вторинних гнійних менінгітів проводять пролонговану рециркуляційну сорбцію ліквору з паралельним ендолюмбальним введенням антибіотиків. Показана ефективність фільтрації ЦСР при полірадікулонейропатіях, зокрема при синдромі Гієна-Барє і хронічній запальній демієлінізуючій полінейропатії. На сьогодні широко застосовують комбіноване використання фільтрації ЦСР із терапією імуноглобуліном, кріопреципітацією й імуносорбцією.

Показана ефективність застосування фільтрації ЦСР із плазмаферезом у хворих із ремітивним перебігом РС при його тривалості не більше 5 років.

Сорбція ЦСР у хворих із наслідками ГПМК призводить до зниження концентрації імуноглобулінів, циркулюючих імунокомплексів і ферментів, а також продуктів ПОЛ, що робить її дуже перспективною в лікуванні синдрому реперфузії.

Також має місце використання сорбції ЦСР при епілепсії.

### **УЛЬТРАФІОЛЕТОВЕ ТА ЛАЗЕРНЕ ОПРОМІНЕННЯ ЦСР**

Для посилення клінічного ефекту сорбції чи фільтрації запропонована паралельна фотомодифікація або додаткова оксигенація ЦСР, що дозволяє домогтися посилення окислювальних процесів, прискорення переходу гемоглобіну в білірубін і засвоєння продуктів розпаду гемоглобіну. Корнілов Н. В. вважає раціональним проведення УФ-опромінення ЦСР при САК упродовж 20–30 хв. безпосередньо перед її сорбцією й оксигенацією.

На думку Касумова Р. Д., досить ефективним є застосування внутрішньопорожнинного опромінення гелієво-неоновим лазером спинномозкової та шлуночкової ЦСР у лікуванні менінгітів і менінгоенцефалітів. Автор рекомендує здійснювати внутрішньопорожнинне опромінення ліквору при щільності потужності 1–2 мВт та експозиції 3 хв та її екстракорпоральне опромінення з подальшим поверненням у спинномозковий канал при щільності потужності 15–20 мВт упродовж 15–20 хв. Найбільш доцільним Касумов Р. Д. вважає використання лазерного опромінення з інтравентрикулярним і ендолюмбальним введенням антибіотиків, враховуючи потенціювальний вплив лазерного світла на лікарські препарати.

Використання інтраспінальної лазеротерапії можливе для лікування інфекційних мієлополірадікулоневритів. Після уточнення локалізації та характеру патологічного процесу методом спінальної ендоскопії в спинномозковий канал вводиться світловід червоного лазера ЛГ-75.

Патологічний осередок опромінюють кулястим розфокусованим потоком при щільності потужності 10–20 мВт упродовж 5–10 хв. Наступний сеанс проводять через день при щільності потужності потоку 12–20 мВт упродовж 7–12 хв. Надалі сеанси повторюють, орієнтуючись на лабораторні показники ЦСР і крові та загальний стан хворого.

Вищезазначений комплекс терапії хворих із мієлополірадикулоневрозом сприяє регресу розладів чутливості, вегетативних і трофічних порушень і дозволяє скоротити терміни стаціонарного лікування. Вважається, що монохроматичне червоне світло викликає протинабряковий і протизапальний ефекти, покращує локальну мікроциркуляцію, надає регенеративної дії на пошкоджену нервову тканину.

Для лікування цереброспінальних форм РС запропоноване лазерне опромінення субокципітального та люмбального субарахноїдальних просторів при щільності потужності 1–1,7 мВт/мм. Пропонується й ізольоване опромінення ЦСР у післяопераційному періоді у хворих похилого віку.

Про успішне застосування ізольованого УФ-опромінення ЦСР у комплексі лікування хворих на РС повідомляв Скоромець О. А. Курс терапії передбачав три процедури з інтервалом 7 днів. Для УФ-опромінення при ЛП беруть 5–7 мл ліквору, які опромінюють апаратом «Ізольда» МД-73М упродовж 2,5–3 хв. і повертають у люмбальний субарахноїдальний простір. Автор вважає УФ-опромінення ЦСР методом вибору для купіювання загострень РС.

## **МЕТОДИКА СУБАРАХНОЇДАЛЬНОЇ ІНСУФЛЯЦІЇ ОЗОНОВО-КИСНЕВОЮ СУМІШШЮ**

Перед проведенням процедури доцільним є введення транквілізаторів (наприклад, 10 мг діазепаму), що зменшує вираженість можливих супутніх вегетативних розладів. ЛП виконують за загальноприйнятою методикою в положенні хворого лежачи на боці, при цьому вимірюється лікворний тиск, після цього порціями забирається 10–20 мл ЦСР, а потім шприцем вводиться у такому самому об'ємі озонowo-киснева суміш із концентрацією озону 2–4 мг/л.

Розподіл газу регулюється поворотами голови хворого, нахилами її вперед і назад у момент процедури. При нахилі голови вперед озон потрапляє в шлуночки мозку, а при нахилі назад – газом заповнюються цистерни підпаутинного простору. Під час процедури хворі можуть відчувати інтенсивний головний біль, у них з'являються блідість, відчуття тривоги, страху, тахікардія, особливо при введенні великих доз (50–60 мл). Іноді посилюється потовиділення, виникають нудота та блювання. Через 5–10 хв хворі зазвичай заспокоюються та засинають. Після субарахноїдальної

інсуфляції озону хворі повинні додержуватися постільного режиму упродовж 2–3 діб. У цей час їм призначається симптоматичне лікування (як правило, анальгетики).

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Ендотелій церебральних судин відрізняється від ендотелію інших органів:
  - а) великим ядром;
  - б) щільними міжклітинними контактами;
  - в) базофільною цитоплазмою;
  - г) відсутністю мітохондрій.
2. Концентрація калію, ммоль/л, у ЦСР коливається у межах:
  - а) 10–15;
  - б) 100–120;
  - в) 2–4;
  - г) 25–50.
3. Глюкоза потрапляє в ліквор шляхом:
  - а) полегшеної дифузії;
  - б) активного транспорту;
  - в) осмосу;
  - г) електрохімічного градієнта.
4. Резорбція ліквору відбувається за участі:
  - а) ЕПР ендотеліоцитів;
  - б) арахноїдальних ворсин;
  - в) кінського хвоста;
  - г) електрохімічного градієнта.
5. Оболонки головного мозку закладаються з:
  - а) мезодерми;
  - б) ектодерми;
  - в) ендодерми.
6. До шлуночкової системи належать:
  - а) бічні, III і IV шлуночки;
  - б) тільки бічні шлуночки;
  - в) тільки III і IV шлуночки;
  - г) мозочок.
7. Швидкість, мл/хв, утворення ліквору:
  - а) 5–6;
  - б) 0,2–0,8;
  - в) 100–120;
  - г) 25–32;
  - д) 60–80.

8. Причиною руху ЦСР не є:
- а) скорочення серця;
  - б) дихання;
  - в) положення і рух тіла;
  - г) АТ;
  - д) рух миготливого епітелію судинних сплетень.
9. Судинні сплетення III шлуночка забезпечуються кров'ю через:
- а) передні ворсинчасті артерії;
  - б) задні мозкові артерії;
  - в) задні спінальні артерії;
  - г) задні хребцеві артерії.
10. Венозний відтік із IV шлуночка відбувається через:
- а) вену таламуса;
  - б) вену смугастого тіла;
  - в) основну вену;
  - г) у внутрішні вени головного мозку.
11. Тверда оболонка спинного мозку закінчується на рівні:
- а) III–IV поперекових хребців;
  - б) II–III грудних хребців;
  - в) I–II поперекових хребців;
  - г) II–III крижових хребців.
12. До структурно-функціональних елементів ГЕБ не належать:
- а) двомембранний шар ендотеліоцитів;
  - б) макрофаги;
  - в) базальна мембрана;
  - г) астроцити.
13. Перицити виконують функцію:
- а) скоротливу;
  - б) трофічну;
  - в) автоімунну;
  - г) транспортну.
14. Проникність ГЕБ підвищена в:
- а) корі мозку;
  - б) прецентральної звивині;
  - в) гіпофізі;
  - г) мозочку;
  - д) стовбурі мозку.

15. Проникність ГЕБ не залежить від:
- а) пасивної дифузії;
  - б) активного транспорту;
  - в) везикулярного транспорту;
  - г) рівня магнію;
  - д) полегшеної дифузії.
16. На проникність ГЕБ не впливає:
- а) ліпідорозчинність речовини;
  - б) іонізація речовини;
  - в) молекулярна маса молекули;
  - г) плазмолікворний градієнт;
  - д) рівень тромбіну в крові.
17. Ендотеліальні нуклеозидфосфатази пов'язані з транспортом:
- а) іонів;
  - б) глюкози;
  - в) цАМФ;
  - г) нуклеотидів.
18.  $\gamma$ -Глутамілтранспептидаза регулює транспорт:
- а) іонів;
  - б) глюкози;
  - в) протеїнів;
  - г) нуклеотидів;
  - д) фосфоліпідів.
19. Поява постпункційного синдрому пов'язана з:
- а) підвищенням ЦПТ;
  - б) проколом твердої мозкової оболонки;
  - в) тимчасовою лікворною гіпертензією;
  - г) тимчасовою лікворною гіпотензією.
20. Для оцінювання прохідності лікворних шляхів застосовується проба:
- а) Монро;
  - б) Бору;
  - в) Стукея;
  - г) Царенко.
21. Цитотоксичний церебральний набряк формується через:
- а) 24–48 годин;
  - б) 3 доби;
  - в) 5–7 діб;
  - г) кілька хвилин після впливу патогенного фактора.

22. Межі авторегуляції мозкового кровотоку, мм рт. ст., становлять:

- а) 50–150;
- б) 20–30;
- в) 160–220;
- г) 5–10.

23. Нормальний ЦПТ, мм рт. ст., становить:

- а) 10–20;
- б) 20–30;
- в) 30–40;
- г) 75–80.

24. «Три Г-терапія» для підтримання внутрішньочерепного гомеостазу не включає:

- а) гіперволемію;
- б) гіпотензію;
- в) гіпертензію;
- г) гемодилуцію.

25. Ксантохромію дає:

- а) гемоглобін;
- б) фактор Вілебранта;
- в) оксигемоглобін;
- г) гемосидерин.

26. Темно-жовтий колір ЦСР при інсульт-гематомах обумовлений наявністю:

- а) метгемоглобіну;
- б) гемоглобіну;
- в) гемосидерину;
- г) альбуміну.

27. Фізіологічна ксантохромія у новонароджених зникає:

- а) на 2–3-му тижнях;
- б) на 2–3-тю добу;
- в) у кінці 1-го тижня;
- г) триває більше місяця.

28. Ознаки ксантохромії зазвичай зникають через:

- а) 10–12 діб;
- б) 20–30 діб;
- в) 3–4 доби;
- г) 2–3 місяці.

29. Істинна еритроцитрагія відрізняється від артефактної наявністю в лікворі:

- а) гемосидерину;
- б) продуктів розпаду фібриногену;
- в) метальбуміну;
- г) гемоглобіну.

30. Ефект Тіндаля – це:

- а) зміна прозорості ЦСР;
- б) згортання ЦСР;
- в) витікання ЦСР через місце проколу;
- г) наявність у ЦСР гемосидерину.

31. Поява фібринової сітки обумовлена:

- а) пошкодженням тромбоцитів;
- б) підвищеним згортанням ЦСР;
- в) тромбофілією;
- г) наявністю фібриногену.

32. Синдром Фройна свідчить про:

- а) повне блокування пухлиною;
- б) витікання ЦСР через місце проколу;
- в) розширення ІІІ шлуночка;
- г) супратенторіальне вклинення.

33. У нормальному лікворі трапляються:

- а) лімфоцити;
- б) макрофаги;
- в) клітини ендотелію;
- г) базофіли.

34. Різко виражений лімфоцитоз не спостерігається при:

- а) РС;
- б) поперековому остеохондрозі;
- в) вірусному менінгіті;
- г) нейросифілісі.

35. Підвищений вміст плазмоцитів у лікворі не спостерігається при:

- а) РС;
- б) гіперкінетичному прогресуючому паненцефаліті;
- в) спінальній травмі;
- г) нейросифілісі.



36. Тривалість життя макрофагів становить:
- а) 2–3 доби;
  - б) 2–3 місяці;
  - в) 2–3 роки.
37. До вільних макрофагів ЦСР відносять:
- а) базофіли;
  - б) еритроцити;
  - в) гістіоцити;
  - г) атипів клітини.
38. Недиференційовані моноцити у великих кількостях виявляються при:
- а) ВМК;
  - б) РС;
  - в) нейросифілісі;
  - г) остеохондрозі.
39. Макрофаги при ВМК з'являються в лікворі через:
- а) 30–40 хвилин;
  - б) 2–4 години;
  - в) 12–18 годин;
  - г) 2–3 доби.
40. Еозинофіли виявляють у лікворі при:
- а) цистицеркозі;
  - б) РС;
  - в) лейшманіозі;
  - г) ботулізмі.
41. Правило Шилінга не містить такої клітинної реакції, як:
- а) нейтрофільна;
  - б) базофільна;
  - в) фагоцитарна;
  - г) лімфоцитарна.
42. У будь-якому з просторів лікворної системи концентрація загального білка в лікворі більша, ніж у:
- а) субокципітальному;
  - б) вентрикулярному;
  - в) люмбальному.
43. У недоношених дітей кількість білка у ЦСР:
- а) вища;
  - б) однакова;
  - в) нижча.

44. Значна гіперпротеїнарагія спостерігається при:
- а) компресії спинного мозку;
  - б) ІМ;
  - в) поліневриті;
  - г) РС;
  - д) лейкемії.
45. Зменшення кількості преальбуміну в ЦСР не характерне для:
- а) полірадикуліту Гієна-Барє;
  - б) ІМ;
  - в) компресії спинного мозку;
  - г) пухлин.
46. Індикатором проникності ГЕБ є:
- а) преальбумін;
  - б) імуноглобулін;
  - в) альбумін;
  - г) сфінгомієлін.
47. Білковий коефіцієнт при тяжкому ураженні ГЕБ становить:
- а) 14–30;
  - б) 2–3;
  - в) 400–500;
  - г) 30–200.
48. З віком концентрація альбуміну:
- а) підвищується;
  - б) знижується;
  - в) не змінюється.
49. Альбумін синтезується в:
- а) головному мозку;
  - б) легенях;
  - в) печінці;
  - г) селезінці.
50. Альбумін потрапляє у ЦСР шляхом:
- а) везикулярного транспорту;
  - б) фагоцитозу;
  - в) піноцитозу.
51. Прозапальні цитокіни синтез альбуміну:
- а) стимулюють;
  - б) гальмують;
  - в) не впливають.

52. Нормальна концентрація альбуміну в ЦСР становить:
- а) 70–350 мг/л;
  - б) 20–40 мг/л;
  - в) 1–2 г/л;
  - г) 500–700 мг/л.
53. На білковий коефіцієнт не впливає:
- а) маса тіла;
  - б) гіпертиреоз;
  - в) зловживання алкоголем;
  - г) паратиреоз.
54. Альбумін реагує з оксидом азоту з утворенням:
- а) глутатіону;
  - б) пероксинітриту;
  - в) S-нітрозотолуолу;
  - г) нітрозолів.
55. Підвищення вмісту  $\alpha_2$ -глобулінів не спостерігається при:
- а) метастазах;
  - б) полірадикулоневриті Гієна-Барє;
  - в) БАС;
  - г) ІМ.
56. Збільшення рівнів  $\gamma$ -глобулінів олігоклонального типу характерне для:
- а) РС;
  - б) ВМК;
  - в) остеохондрозу;
  - г) ІМ.
57. Збільшення рівнів  $\gamma$ -глобулінів моноклонального типу характерне для:
- а) менінгітів;
  - б) ІМ;
  - в) мієломної хвороби;
  - г) цистицеркозу.
58. При гнійних менінгітах у лікворі спостерігається:
- а) зменшення  $\alpha_1$ -глобулінів;
  - б) зменшення преальбуміну;
  - в) зменшення  $\alpha_2$ -глобулінів;
  - г) зменшення загального білка.
59. При енцефалітах у ЦСР відбувається:
- а) збільшення  $\alpha$ -глобулінів;
  - б) зменшення альбуміну;
  - в) зменшення  $\gamma$ -глобулінів;

- г) зменшення загального білка.
60. Для РС характерне:
- а) збільшення  $\beta$ - /  $\gamma$ -глобулінів;
  - б) збільшення альбуміну;
  - в) збільшення  $\gamma$ -глобулінів;
  - г) зменшення загального білка.
61. Для полірадикулонеуриту Гієна-Барє характерне:
- а) зменшення преальбуміну;
  - б) збільшення  $\tau$ -глобулінів;
  - в) зниження  $\gamma$ -глобулінів;
  - г) зменшення загального білка.
62. Коефіцієнт альбумін/трансферин не змінюється при:
- а) полірадикулонеуритах;
  - б) РС;
  - в) лімфомі;
  - г) менінгітах.
63. Рівні  $\beta_2$ -мікроглобуліну в лікворі підвищені при:
- а) ІМ;
  - б) РС;
  - в) хворобі Кушинга;
  - г) метастазах.
64. Наявність у лікворі астропротейну є ознакою:
- а) гліальних пухлин;
  - б) ВМК;
  - в) лімфом;
  - г) мієломної хвороби.
65. Збільшення рівнів фібринопектину характерне для:
- а) хвороби Бехтерева;
  - б) ІМ;
  - в) астроцитом;
  - г) лейкозів.
66. IgE в лікворі виявляється при:
- а) алергічних захворюваннях;
  - б) судинних катастрофах;
  - в) пухлинах;
  - г) запальних процесах.
67. При РС підвищується вміст:
- а) IgG;
  - б) IgM;

в) IgA;

г) IgE.

68. Концентрація С-реактивного протеїну в ЦСР збільшується при:

а) ІМ;

б) РС;

в) склеродермії;

г) мієломній хворобі.

69. Активність аденілаціклази підвищується при:

а) гострих запальних процесах;

б) хронічних запальних процесах;

в) дегенеративних процесах;

г) судинних катастрофах.

70. Збільшення концентрації аргінази в лікворі характерне для:

а) ІМ;

б) епілепсії;

в) склеродермії;

г) лейкозів.

71. Вміст  $\beta$ -глюкуронідази знижений при:

а) РС;

б) епілепсії;

в) гліомі;

г) деменції.

72. Підвищення концентрації глюкозофосфатізомерази в лікворі є ознакою:

а) туберкульозного менінгіту;

б) епілепсії;

в) лімфоми;

г) БАС.

73. Різке збільшення вмісту  $\gamma$ -глутамілтранспептидази характерне для:

а) енцефалітів;

б) РС;

в) ВМК;

г) остеохондрозу.

74. Патогномонічною ознакою на ранніх стадіях розвитку пухлин мозку є підвищення вмісту в лікворі:

а) енолази;

б) креатинінфосфокінази;

в) альдолази;

г) АТФ-ази.

75. Підвищення активності естерази характерне для:
- а) судинних катастроф;
  - б) демієлінізуючих процесів;
  - в) пухлин;
  - г) запальних процесів.
76. Виявлення підвищення ЛДГ-активності надважливе у хворих із:
- а) ІМ;
  - б) РС;
  - в) метастазами;
  - г) менінгітами.
77. Підвищення ЛФ-активності в ЦСР характерне для:
- а) ІМ;
  - б) демієлінізуючих процесів;
  - в) пухлин;
  - г) енцефалітів.
78. Активність істинної ХЕ підвищена при:
- а) ВМК;
  - б) РС;
  - в) лімфомах;
  - г) міастенії.
79. Концентрація всіх амінокислот у лікворі збільшується при:
- а) ІМ;
  - б) туберкульозному менінгіті;
  - в) РС;
  - г) метастазах.
80. Збільшення концентрації глутаміну є ознакою:
- а) патології печінки;
  - б) менінгіту;
  - в) демієлінізуючих процесів;
  - г) пухлин.
81. Різке зменшення глутаміну в ЦСР характерне для:
- а) САК;
  - б) мієлопатії;
  - в) шизофренії;
  - г) пухлин.
82. Зменшення вмісту глюкози в лікворі є патогномонічною ознакою:
- а) бактеріальних менінгітів;
  - б) РС;

- в) ІМ;
  - г) остеохондрозу.
83. Значне збільшення рівнів ліпідів ліквору не характерне для:
- а) мікседеми;
  - б) лейкоцистозу;
  - в) хвороби Німана-Піка;
  - г) лейкозів.
84. Характерним для РС у лікворі є:
- а) підвищення кефаліну;
  - б) зниження сфінгомієліну;
  - в) підвищення загальних фосфоліпідів.
85. Метаболічний ацидоз ЦСР частіше виникає при:
- а) лімфомі;
  - б) уремії;
  - в) хворобі Німана-Піка;
  - г) РС.
86. Гіпоглікозахія супроводжується:
- а) зниженням калію;
  - б) підвищенням калію;
  - в) нормальними рівнями калію.
87. При збільшенні рівня білка вміст хлору в ЦСР завжди:
- а) залишається без змін;
  - б) зменшується;
  - в) збільшується.
88. Гіперхлоразія не трапляється при:
- а) нирковій недостатності;
  - б) серцевій декомпенсації;
  - в) епілепсії;
  - г) туберкульозному менінгіті.
89. Низький рівень цинку в ЦСР не спостерігається при:
- а) РС;
  - б) алкоголізмі;
  - в) епілепсії;
  - г) САК.
90. При хворобі Альцгеймера в лікворі знижується концентрація:
- а) алюмінію;
  - б) магнію;
  - в) хлору;
  - г) натрію.

91. З вітамінів у лікворі виявляється лише:

- а) ретинол;
- б) тіамін;
- в) рибофлавін;
- г) токоферолу ацетат.

92. Зменшення концентрації аскорбінової кислоти в ЦСР не характерне для:

- а) менінгіту;
- б) дифузного токсичного зобу;
- в) енцефаліту;
- г) ВМК.

93. Кількість норадреналіну в ЦСР зменшується при:

- а) БАС;
- б) ІМ;
- в) хореї Гентінгтона;
- г) САК.

94. Підвищення вмісту дофаміну в ЦСР не характерне для:

- а) паркінсонізму;
- б) менінгіту;
- в) шизофренії;
- г) гідроцефалії.

95. Зниження рівнів серотоніну в ЦСР не виявляється при:

- а) депресії;
- б) паркінсонізмі;
- в) деменції;
- г) ВМК.

96. Зниження рівнів ГАМК у лікворі не характерне для:

- а) хореї Гентінгтона;
- б) маніакально-депресивних психозів;
- в) мігрені;
- г) шизофренії.

97. Підвищення рівнів ацетилхоліну в ЦСР не спостерігається при:

- а) епілепсії;
- б) ІМ;
- в) ЧМТ;
- г) паркінсонізмі.

98. Збільшення рівня гістаміну в ЦСР є прогностичним показником для:

- а) ГПМК;
- б) менінгіту;



в) ЧМТ;

г) РС.

99. Збільшення вмісту соматостатину в ЦСР не характерне для:

а) ІМ;

б) травматичної мієлопатії;

в) кили міжхребцевого диска;

г) РС.

100. Підвищення рівня циклічних нуклеотидів у ЦСР не характерне для:

а) менінгітів;

б) пухлин;

в) системного червоного вівчака;

г) БАС.

## ВІДПОВІДІ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

- |        |        |        |         |
|--------|--------|--------|---------|
| 1. б;  | 26. а; | 51. б; | 76. в;  |
| 2. в;  | 27. в; | 52. а; | 77. а;  |
| 3. а;  | 28. а; | 53. г; | 78. г;  |
| 4. б;  | 29. б; | 54. в; | 79. б;  |
| 5. а;  | 30. а; | 55. г; | 80. а;  |
| 6. а   | 31. г; | 56. а; | 81. в;  |
| 7. б;  | 32. а; | 57. в; | 82. а;  |
| 8. г;  | 33. б; | 58. б; | 83. г;  |
| 9. б;  | 34. б; | 59. б; | 84. а;  |
| 10. в; | 35. в; | 60. в; | 85. б;  |
| 11. г  | 36. б; | 61. а; | 86. а;  |
| 12. б; | 37. в; | 62. в; | 87. б;  |
| 13. а; | 38. а; | 63. г; | 88. г;  |
| 14. в; | 39. в; | 64. а; | 89. г;  |
| 15. г; | 40. а; | 65. в; | 90. а;  |
| 16. д; | 41. б; | 66. а; | 91. б;  |
| 17. а; | 42. в; | 67. а; | 92. г;  |
| 18. в; | 43. а; | 68. в; | 93. в;  |
| 19. г; | 44. а; | 69. а; | 94. а;  |
| 20. в; | 45. б; | 70. б; | 95. г;  |
| 21. г; | 46. в; | 71. г; | 96. в;  |
| 22. а; | 47. а; | 72. а; | 97. г;  |
| 23. г; | 48. а; | 73. в; | 98. а;  |
| 24. б; | 49. в; | 74. а; | 99. а;  |
| 25. в; | 50. а; | 75. б; | 100. г. |

**ДОДАТОК А**  
**(обов'язковий)**

**Бланк аналізу цереброспінальної рідини**

Лабораторія \_\_\_\_\_

**АНАЛІЗ ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНОЇ РІДИНИ № \_\_\_\_\_**

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ р. \_\_\_\_ год \_\_\_\_ хв

Ліквор одержаний під час пункції \_\_\_\_\_

П. І. П/б \_\_\_\_\_ Вік \_\_\_\_\_

Відділення \_\_\_\_\_ Номер історії хвороби \_\_\_\_\_

Діагноз \_\_\_\_\_

<b>Фізична властивість</b>	<b>Результат</b>	<b>Норма</b>
<b>Кількість</b>		
Колір – до центрифугування; – після центрифугування		Безбарвний
Ксантохромія		Негат.
<b>Прозорість</b> – до центрифугування; – після центрифугування		Прозорий
<b>Хімічні властивості:</b>		
Реакція Панді		Негат.
Реакція Ноне-Апельта		Негат.
Білок, г/л		0,22–0,33
Глюкоза, ммоль/л		2,8–3,9
Хлор, ммоль/л		120–130
Калій, мкмоль/л		2,6–2,9

Продовження додатка А

Натрій, ммоль/л		139,9–156,1
<b>Лікворограма</b>		
<b>Цитоз</b>		
Лімфоцити, %		
Нейтрофільні гранулоцити, %		
Еозинофільні гранулоцити, %		
Моноцити, %		
Макрофаги, %		
Ліпофаги, %		
Плазматичні клітини, %		
Полібласти, %		
Клітини епітелію:		
кристали;		
еритроцити		

**Висновок:** \_\_\_\_\_

Підпис лікаря \_\_\_\_\_ «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**ДОДАТОК Б**  
**(обов'язковий)**  
**Референтні значення показників у ЦСР**

Компонент	Референтне значення
Тиск ліквору, мм вод. ст.	70–200
Температура, °С	37,0–37,5
Відносна щільність	1,005–1,009
Вміст води, %	98,9–99,0
Сухий залишок, %	1,0–1,1
Осмотичний тиск, мОсм/л	295–300
<b>Клітини</b>	
Лейкоцити, 10 <sup>6</sup> /л	0,0–6,0
Еритроцити, 10 <sup>6</sup> /л	0,0–5,0

Продовження додатка Б

Лімфоцити, %	60–80
Моноцити, %	20–40
Протеїни	
Загальний білок, г/л	0,12–0,45
Преальбуміни, %	1,8–11,0
Альбумін, %	40,0–70,0
$\alpha_1$ -глобуліни, %	2,5–8,5
$\alpha_2$ -глобуліни, %	5,0–12,0
$\beta$ -глобуліни, %	7,0–13,0
$\tau$ -глобуліни, %	3,0–7,0
$\gamma$ -глобуліни, %	8,0–14,0
Індивідуальні протеїни	
Альбумін, мг/л	70,0–350,0
Астропротеїн, мкг/л	До 25,0
$\alpha_1$ -антитрипсин, мг/л	5,0–15,0
$\alpha_1$ -кислий глікопротеїн, мг/л	1,0–12,0
$\alpha_2$ -макроглобулін, мг/л	0,84
$\alpha_1$ -мікроглобулін, мкг/л	30,0–40,0
$\alpha_1$ -ліпопротеїн, мг/л	1,0–2,5
$\beta_2$ -мікроглобулін, мкг/л	1,0–2,0
$\beta$ -ліпопротеїн, мг/л	0,0
$\beta$ -trase, мкг/л	0,0–1,0
IgA, мг/л	1,0–5,0
IgГ, мг/л	0,0
IgД, мг/л	0,0
IgG, мг/л	5,0–50,0
IgM, мг/л	0,5–0,6
С-реактивний протеїн, мг/л	0,0
Мієлін основний протеїн, г/л	До 20,0
Преальбумін, мг/л	10,0–26,0
Трансферин, мг/л	5,0–17,0
Фібриноген, мг/л	0,0
Фібринопектин, мкг/л	1,0–5,0
Гаптоглобін, мг/л	0,5–2,5
Гемопексин, мг/л	0,5–1,5

Продовження додатка Б

Церулоплазмін, мг/л	0,5–2,5
Ензими	
Аденілаткіназа, МЕ/л	0,0–0,26
Альдолаза, МЕ/л	0,0–0,7
Амілаза, МЕ/л	0,0–3,0
Аргіназа, МЕ/л	0,0–0,5
Арилсульфатаза, МЕ/л	0,0–4,0
АСТ, МЕ/л	0,0–8,0
АЛТ, МЕ/л	0,0–3,0
β-галактозидаза, МЕ/л	0,0–0,6
β-глюкуронидаза, МЕ/л	10,0–30,0
γ-глутамілтранспептидаза, МЕ/л	0,0–5,0
Глюкозофосфатізомераза, МЕ/л	1,0–11,0
Ізоцитратдегідрогеназа, МЕ/л	0,0–12,0
Креатинкіназа, МЕ/л	0,0–11,0
ЛДГ, МЕ/л	0,0–30,0
Лейцинамінопептидаза, МЕ/л	0,0–3,0
Піруваткіназа, МЕ/л	0,0–8,0
Лужна фосфатаза, МЕ/л	0,0–6,0
Електроліти	
Залізо, мкмоль/л	0,58–4,33
Калій, ммоль/л	2,6–2,9
Кальцій, ммоль/л	0,9–1,35
Магній, ммоль/л	1,05–1,7
Мідь, мкмоль/л	2,36–2,5
Натрій, ммоль/л	135,0–155,0
Неорганічний фосфор, ммоль/л	0,4–0,8
Хлор, ммоль/л	115,0–125,0
Кислотно-лужний стан	
Бікарбонат, ммоль/л	22,0–25,0
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	40,0–52,0
pH	7,3–7,4
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	40,0–53,0
Глюкоза, ммоль/л	2,5–4,4
Лактат, ммоль/л	1,0–2,8

Продовження додатка Б

Піруват, мкмоль/л	65,0–150,0
Загальні ліпіди, г/л	10,0–20,0
Холестерол, мкмоль/л	12,0–14,0
Загальні вільні амінокислоти, мкмоль/л	750,0–850,0
Креатинін, мкмоль/л	44,0–95,0
Молочна кислота, мкмоль/л	6,0–18,0
Сечовина, ммоль/л	1,0–5,5
Азот сечовини, ммоль/л	1,0–5,5
Аміак, мкмоль/л	11,86–20,0

## ВИСНОВКИ

Детально аналізуючи власні та літературні дані з питань про склад нормальної ЦСР та її зміни при різних патологічних процесах ЦНС, можна зробити висновок, що головними компонентами лікворної системи є: клітинні елементи, протеїни, гормони, нейромедіатори й інші органічні та неорганічні сполуки.

ЦСР є не лише транспортером гормонів і нейропептидів, а й місцем синтезу різноманітних біологічно активних речовин, що беруть участь у регуляції життєво важливих функцій організму.

Особливий інтерес становлять накопичені на сьогодні відомості про білкові компоненти ліквору, їх походження та метаболізм. Це надскладні процеси, унікальні явища, що залежать від функціонування ГЕБ, і найчастіше визначають його роботу. Бар'єр є особливим контрольно-захисним механізмом, який перешкоджає проникненню високомолекулярних білків і клітинних елементів із крові в ЦНС, підтримуючи внутрішньочерепний гомеостаз.

Багато патологічних станів супроводжуються дисфункцією ГЕБ, що обумовлює розвиток ВЧГ. Констатація клінічних ознак останньої вимагає моніторингу ВЧГ і негайної терапії, в яких повинні брати участь як неврологи, так і нейрохірурги.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга / А. А. Скоромец, С. А. Дамбинова, М. М. Дьяконов и др. // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 5 (27). – С. 15–20.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера / М. Бредбери; пер. с англ. В. И. Кандрора. – М., 1983. – 480 с.
3. Бургман Г.П. Исследование спинномозговой жидкости / Г. П. Бургман, Т. Н. Лобкова. – М. : Медицина, 1968. – 100 с.
4. Головченко Ю. И. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 26–32.
5. Горбачев В. И. Современные представления о фильтрации и сорбции спинномозговой жидкости при заболеваниях нервной системы / В. И. Горбачев, И. В. Христенко, Е. В. Федичева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – № 4. – С. 66–71.
6. Гуйтур М. М. Практическая ценность измерения ликворного давления в дифференциальной диагностике и прогнозе исхода геморрагического и ишемического инсульта в острейший период / М. М. Гуйтур, Н. М. Гуйтур, А. А. Шумейко // Практична ангіологія. – 2008. – № 1 (12). – С. 78–80.
7. Дзяк Л. А. Моніторинг внутрішньочерепного тиску у потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою (огляд літератури і власних спостережень) / Л. А. Дзяк, М. О. Зорін, А. Г. Сірко та ін. // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 17–22.
8. Дзяк Л. А. Сучасні принципи консервативного лікування набряку головного мозку та внутрішньочерепної гіпертензії / Л. А. Дзяк, А. Г. Сірко, В. М. Сук // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 6 (28). – С. 81–87.
9. Задорожный В. В. Уровень глюкозы в спинномозговой жидкости и его соотношения с другими параметрами ликворограммы при острой энцефалопатии у больных с алкогольными психозами / В. В. Задорожный // Український вісник психоневрології. – 2009. – Том 17, вип. 3 (60). – С. 66–69.
10. Квитницкий-Рыжов Ю. Н. Отек и набухание головного мозга / Ю. Н. Квитницкий-Рыжов. – Киев : Здоров'я, 1978. – 184 с.
11. Клінічна лікворологія : навчальний посібник / В. О. Малахов, О. О. Потапов, В. С. Личко – Суми : Вид-во СумДУ, 2011. – 166 с.
12. Лычко В.С. Современные возможности медикаментозной коррекции

дисфункции гематоэнцефалического барьера и ликворно-гипертензионного синдрома при острой церебральной ишемии / В. С. Лычко // Український вісник психоневрології. – 2009. – Том 17, вип. 4 (61). – С. 15 – 17.

13. Майзеліс М. Я. Современные представления о гематоэнцефалическом барьере : нейрофизиологические и нейрохимические аспекты / М. Я. Майзеліс // Журнал высшей нервной деятельности. – 1986. – Т. 36 (4). – С. 611–618.

14. Макаров А. Ю. Клиническая ликворология / А. Ю. Макаров. – Л. : Медицина, 1984. – 216 с.

15. Макаров А. Ю. Современные биохимические исследования ликвора в неврологии / А. Ю. Макаров. – Л. : Медицина, 1973. – 190 с.

16. Малахов В. А. Ликворологические изменения при ишемическом инсульте / В. А. Малахов, А. А. Потапов, В. С. Лычко // Вісник Сумського державного університету, серія «Медицина». – 2006. – № 8 (92). – С. 78–85.

17. Мошкин А. В. Клиническое значение биохимических исследований спинномозговой жидкости / А. В. Мошкин, Л. М. Бурмакова // Лаборатория. – 1997. – № 3. – С. 3–6.

18. Новые направления коррекции повышенного внутричерепного давления у пациентов с острой церебральной недостаточностью / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Г. А. Городник и др. // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 330–333.

19. Отечный синдром : современные возможности интенсивной терапии / Л. В. Усенко, В. И. Слива, Ю. А. Площенко и др. // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 2 (6). – С. 57–62.

20. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии внутричерепной гипертензии : методические рекомендации / В. И. Черний, Г. А. Городник, А. Н. Колесник и др. – Донецк, 2008. – 66 с.

21. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга : методические рекомендации / В. И. Черний, Г. А. Городник, А. М. Кардаш и др. – Донецк, 2003. – 49 с.

22. Усенко Л. В. Интенсивная терапия отечного синдрома в клинике реаниматологии, нейрохирургии и травматологии : методические рекомендации / Л. В. Усенко. – Днепропетровск, 2006. – 46 с.

23. Фридман А. П. Основы ликворологии / А. П. Фридман. – Л.: Медицина, 1971. – 647 с.

24. Цветанова Е. М. Ликворология / Е. М. Цветанова; пер. с болг. – К. : Здоров'я, 1986. – 372 с.

25. Alcohol consumption and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in man / J. Kornhuber, C. H. Kaiserauer, A. W. Kornhuber et al. // Neuroscience

Letters. – 2003. – Vol. 79. – P. 218–222.

26. Cerebrospinal fluid / P. Adam, L. Taborsky, O. Sobek et al. // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2007. – Vol. 36. – P. 1–62.

27. Dermietzel R. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry / R. Dermietzel, D. Krause // *Int. Rev. Physiol.* – 2006. – Vol. 127. – P. 57–109.

28. Determinants of lumbar CSF protein concentration / S. Seyfert, V. Kunzmann, N. Schwerdtfeger et al. // *Journal of Neurology*. – 2002. – Vol. 249. – P. 1021–1026.

29. Farrell C. L. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier / C. L. Farrell, W. Risau // *Microsc. Res. Tech.* – 2006. – V. 27 (6). – P. 495–506.

30. Fishman R. A. *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System* / R. A. Fishman. – Philadelphia, PA : W. B. Saunders, 2008. – 487 p.

31. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force / F. Deisenhammer, A. Bartos, N. E. Gilhus et al. // *Международный неврологический журнал*. – 2007. – № 6 (16). – С. 94–110.

32. Integrated analysis of the cerebrospinal fluid / A. Zougman, B. Piech, A. Podtelezhnikov et al. // *Proteome Res.* – 2008. – Vol. 7. – P. 386–399.

33. Janzer R. C. The blood-brain barrier : cellular basis / R. C. Janzer // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 1993. – Vol. 16 (4). – P. 639–647.

34. Jerrard D. A. Cerebrospinal fluid / D. A. Jerrard, J. R. Hanna, G. L. Schindelheim // *Journal of Emergency Medicine*. – 2001. – Vol. 21. – P. 171–178.

35. Joo F. The blood-brain barrier in vitro : the second decade / F. Joo // *Neurochem. Int.* – 1993. – Vol. 23 (6). – P. 499–521.

36. Krause D. Cerebral pericytes – a second line of defense in controlling blood-brain barrier peptide metabolism / D. Krause, J. Kunz, R. Dermietzel // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1993. – Vol. 331. – P. 149–152.

37. Lamers K. Cerebrospinal fluid diagnostics : biochemical and clinical aspects / K. Lamers, R. A. Wevers // *Klinicka Biochemie a Metabolismus*. – 2005. – Vol. 3. – P. 63–75.

38. Pachter J. S. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system / J. S. Pachter, H. E. de Vries, Z. Fabry // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2003. – Vol. 62. – P. 593–604.

39. Protein analyses in cerebrospinal fluid. Influence of concentration gradients for proteins on cerebrospinal fluid/serum albumin ratio / K. Blennow, P. Fredman, A. Wallin et al. // *European Neurology*. – 2008. – Vol. 33. – P. 126–128.

40. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement / M. S. Freedman, E. J. Thompson, F. Deisenhammer et al. // *Archives of Neurology*. – 2005. – Vol. 62. – P. 865–870.
41. Reiber H. External quality assessment in clinical neurochemistry: survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients / H. Reiber // *Clinical Chemistry*. – 2005. – Vol. 41. – P. 256–263.
42. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases / H. Reiber // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2004. – Vol. 122. – P. 189–203.
43. Sage M. R. The blood-brain barrier : an important concept in neuroimaging / M. R. Sage, A. J. Wilson // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2003. – Vol. 15 (4). – P. 601–622.
44. Schlosshauer B. The blood-brain barrier: morphology, molecules, and neurothelin / B. Schlosshauer // *Bioassays*. – 1993. – Vol. 15 (5). – P. 341–346.
45. Statz A. Development of the blood-CSF barrier / A. Statz, K. Felgenhauer // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2002. – Vol. 25. – P. 152–161.
46. The blood-brain barrier : an overview. Structure, regulation, and clinical implications / P. Ballabh, A. Braun, M. Nedergaard // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – Vol. 16. – P. 1–13.
47. Thompson E. J. The CSF Proteins : A Biochemical Approach / E. J. Thompson. – Amsterdam : Elsevier, 2005. – P. 541.
48. UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2003. – Vol. 40. – P. 481–488.
49. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain / Z. G. Zhang, L. Zhang, Q. Jiang et al. // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 829–838.
50. Verbeek M. M. Diagnosis in cerebrospinal fluid possible applications in neurological practice / M. M. Verbeek, M. A. Willemsen, B. R. Bloem // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2005. – Vol. 149. – P. 1833–1838.
51. Watson M. A. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid / M. A. Watson, M. G. Scott // *Clinical Chemistry*. – 2006. – Vol. 41. – P. 343–360.

Навчальне видання

**Малахов Володимир Олександрович,  
Потапов Олександр Олександрович,  
Личко Володимир Станіславович**

# **ОСНОВИ КЛІНІЧНОЇ ЛІКВОРОЛОГІЇ**

Навчальний посібник

Художнє оформлення обкладинки В. С. Личка  
Редактор М. Я. Сагун  
Комп'ютерне верстання В. С. Личка

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 20,69. Обл. вид. арк. 23,12. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.