

Субханов К.С.<sup>1</sup>, Черebilло В.Ю.<sup>2</sup>, Абдулкеримов Х.Т.<sup>3</sup>, Свистов Д.В.<sup>2</sup>, Коновалов П.П.<sup>1</sup>

## Оптимизация комплексной диагностики назальной ликвореи

1 - ФГКУ «354 Военный клинический госпиталь» МО РФ, 620144, ул. Декабристов д.87, г. Екатеринбург, 2 - ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова», 194044, ул. Ак. Лебедева д.6, г. Санкт-Петербург, 3 - ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

Subkhanov K. S., Cherebillo V. Yu., Abdulkirimov Kh. T., Svistov D. V., Konovalov P. P.

### Complex diagnostics of cerebrospinal fluid rhinorrhea

#### Резюме

Проведен ретроспективный анализ 96 пациентов, оперированных по поводу назальной ликвореи с изучением эффективности использования различных методов диагностики в верификации риноликвореи и их информативности для непосредственного выбора метода оперативного вмешательства. Ранняя и своевременная диагностика с определением точной локализации фистулы, индивидуальный подход в выборе лечебных мероприятий обеспечивают минимизацию рецидивов НЛ и успех оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** назальная ликворея, диагностика, КТ – цистернография,  $\beta$ -2 трансферрин

#### Summary

Retrospective analysis of 96 patients operated in regards to CSF was carried out with the study of effectiveness of the use of various diagnostic methods in the verification of rhinoliqorrhea and their informativeness for the direct choice of the surgical intervention method. Early and timely diagnostics determining an exact fistulotopics, an individual approach to the choice of treatment measures ensure the minimization of relapses of CSF and the success of surgical intervention.

**Keywords:** cerebrospinal fluid rhinorrhea, diagnostic, CT – cisternography,  $\beta$ -2 transferrin

#### Введение

Назальная ликворея (НЛ) – патологическое состояние, характеризующееся истечением цереброспинальной жидкости через носоглотку, в результате нарушения целостности естественных анатомических барьеров (дефекты костей основания черепа, твердой и паутинной мозговых оболочек) и нередким развитием воспалительных внутричерепных осложнений.

НЛ является серьезным и потенциально смертельным заболеванием, что связано высоким риском развития менингита, менингоэнцефалита и других опасных осложнений [1].

Несмотря на использование современного технического арсенала в диагностике НЛ, проблема выявления и точной локализации дефекта костей основания черепа и ликворного свища до настоящего времени остается актуальной. Одной из основных причин частых рецидивов НЛ и, соответственно, воспалительных внутричерепных осложнений, несмотря на выполняемые повторные оперативные вмешательства, остаются дефекты в уточнении размеров дефектов естественных барьеров основания черепа, и локализации ликворного свищевого хода. Необходимо отметить, что одним из ключевых параметров определяющих успех хирурги-

ческого пособия является точная локализация дефекта костей основания черепа и ликворного свищевого хода [1, 2, 4].

Большое значение в ранней диагностике риноликвореи имеют знание врачом клинической картины данной патологии и тщательный сбор анамнеза. При этом следует обратить особое внимание на связь появления выделений из носа с полученной травмой, а в случае отсутствия факта травмы на длительность выделений, периодичность, сезонность, а также связь выделений с положением головы, прогрессирующим ухудшением носового дыхания. Немаловажное значение имеет наличие неврологической симптоматики и сопутствующей патологии (остеопороз, онкологические заболевания, метаболический синдром и т.д.). Клиническая картина НЛ типична, но схожа со многими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух. Дифференциальный диагноз НЛ представляет собой сложную задачу при кажущейся незамысловатости клинических проявлений. При появлении у пациента прозрачных выделений из носа, важно определить природу секрета. В поздней диагностике риноликвореи имеет место отсутствие настороженности врачей, самих пациентов и, как не странно, недоступность дорогостоящих методов обследования [12, 9, 8, 11, 13].

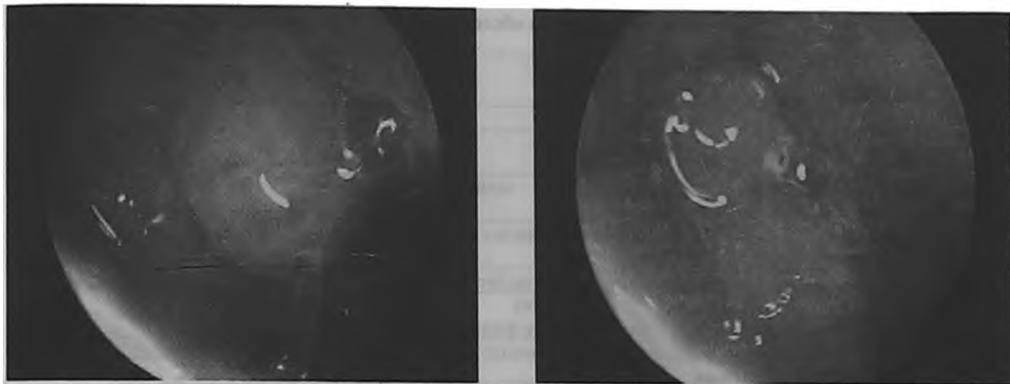


Рис. 1-2. Эндовидеоскопическая картина ликворного свища: симптом растущей капли, ликворная дорожка.

По данным отечественных и зарубежных авторов ранняя диагностика и дифференцированное лечение минимизирует риск развития вторичных воспалительных осложнений как со стороны цереброспинальной системы, так и головного мозга. Напротив, при запоздалой диагностике частота менингита и других инвалидизирующих осложнений и последствий может достигать 50% [13, 14, 15, 16].

Весь арсенал диагностических мероприятий направленных на выявление НЛ можно подразделить на две группы:

1) исследования, направленные на выявление цереброспинальной жидкости в полости носа и околоносовых пазухах.

2) исследования, направленные на точную локализацию и оценку размеров дефекта основания черепа, уточнение локализации ликворной фистулы.

В ранние сроки после травмы, когда есть подозрение на ликворею на фоне кровотечения, есть смысл воспользоваться такими доступными и простыми методами как "Halo" тест или симптомом двухконтурного пятна и симптомом «носного платка». Данные тесты нельзя использовать как подтверждающие, т.к. при смешивании со слюной может быть ложноположительный результат [4, 3, 17].

Риноскопия и эндоскопия полости носа являются методами визуальной диагностики НЛ (см. рис. 1-2). Роль данных методик резко возрастает после интратекального введения Флуоресцина и осмотра в синем свете с длиной волны от 465 до 490 нм. Предоперационное использование Флуоресцина помогает хирургу не только найти дефект основания черепа, но и в режиме реального времени подтвердить успешность выполненного оперативного пособия [3, 9]. По мнению Годкова И. М., Левченко О.В., при выборе контрастирующего вещества предпочтение следует отдавать Индигокармину. Свой выбор авторы объясняют отсутствием неврологического дефицита после введения Индигокармина и лучшей видимостью в полости носа по сравнению с Флуоресцином [5]. Другая группа авторов из НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко указывают на нейротоксичность Индигокармина, метиленового синего, эванса синего [3].

#### Лабораторная диагностика

Цель лабораторной диагностики риноликвореи - определение уровня глюкозы, белка и специфических для ЦНС биомаркеров в истекающей из носа жидкости [5].

В связи с тем, что в ликворе имеется значительное количество глюкозы (примерно 30% от её содержания в крови), лабораторная диагностика сводится к определению глюкозы в выделениях. В. Пискунов и соавт. с целью экспресс диагностики НЛ рекомендуют использовать различные тест полоски, которые предназначены для визуального определения содержания глюкозы у больных сахарным диабетом глюкозооксидазным методом [5, 7, 11].

Несмотря на простоту у данного метода есть свои недостатки. Так, по мнению некоторых авторов, при интерпретации результатов анализа необходимо учитывать, что в крови и слезной жидкости, которые могут быть в полости носа, содержание глюкозы такое же, как и в ликворе. В связи с этим результат может быть ложноположительным [8, 9].

Для уточнения диагноза целесообразно определить клеточный состав и количество белка в ликворе. Плецитоз может свидетельствовать о появлении внутричерепных воспалительных осложнений, что, возможно, связано с имеющимся сообщением внутричерепного пространства с внешней средой через полость носа [10, 6].

По мнению Schlosser RJ, превышение уровня белка более чем на 40 мг/100 мл указывает на наличие ликвора в отделяемом из носа [24].

Присутствие в выделениях из носа цереброспинальной жидкости устанавливают определением специфических маркеров ликвора, которыми являются  $\beta$ -трансферрин и  $\beta$ -ТР [1, 5, 18].

Определение  $\beta$ 2-трансферрина в выделениях из носа в настоящее время является золотым стандартом при подтверждении диагноза спонтанной НЛ. Эта фракция является специфическим белком, который содержится только в ликворе [19, 20, 23, 25]. По мнению М. Mantur и соавт. необходимым условием для верификации, и подтверждения НЛ является определение в назальном секрете  $\beta$ 2-трансферрина,  $\beta$ -ТР [22]. Следует отметить,

Таблица 1. Методы обследования больных

методы обследования	абс. число	%
Жалобы, анамнез	96	100
Клинико-неврологический осмотр	96	100
Риноскопия (передняя и задняя) и эндовидеоскопия ЛОР-органов	96	100
Общеклинический лабораторно-диагностический комплекс	96	100
Биохимический анализ носового отделяемого	33	34,3
Иммунологическое исследование носового отделяемого (на наличие фракции $\beta_2$ -трансферрина)	16	16,6
КТ головы, основания черепа с использованием прикладных программ	29	30,2
КТ - цистернография	69	71,8
МРТ головного мозга	52	54,1
МРТ с внутривенным контрастированием	18	21,8
КТ - денситометрия	7	7,27

что данный тест также не лишен недостатков. С частотой до 2 – 4% встречаются ложноотрицательные результаты. Это может быть связано с белковой недостаточностью у пациентов с заболеваниями печени или врожденной недостаточностью  $\beta_2$ -трансферрина.

Лучевые методы диагностики НЛ.

Традиционная краниография не имеет самостоятельного значения для диагностики НЛ, но дает информацию о придаточных пазухах носа, а также об имеющихся переломах костей черепа, что должно послужить основой для дальнейших исследований [6].

Нейровизуализационные методы обследования играют определяющую роль в диагностике риноликвореи.

Большое значение для точной диагностики и определения топика свищевого хода имеет спиральная компьютерная томография в условиях контрастирования базальных субарахноидальных пространств [1, 3, 5, 6]. СКТ высокого разрешения с шагом не более 2 мм наравне с КТ – цистернографией является одним из основных методов точной диагностики костного дефекта основания черепа [26].

Магнитно-резонансная томография (МРТ), как правило, дополняет данные, полученные при КТ. Хотя этот метод плохо определяет костные дефекты основания черепа, энцефалоцеле и менингоцеле диагностируется достаточно точно [6, 13, 9]. Углубленное изучение полученных изображений и их анализ осуществляют при помощи программ многоплоскостной реконструкции (MPR). Используется также трехмерное изображение зоны интереса (SSD) и проекция максимальной интенсивности (MIP) [6].

Радионуклидная диагностика достаточно дорога и недостаточно информативна. Получаемые данные подтверждают сам факт наличия назальной ликвореи, но совершенно не дают информации о точной локализации ликворного свища. Зачастую, радионуклиды распространяются по всей передней черепной ямке [6, 13].

## Материалы и методы

В исследование включены результаты обследования и лечения 96 (100%) больных (58 (60,4%) женщин и 38 (39,6%) мужчин) с назальной ликвореей (НЛ), лечившихся в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и в клинике оториноларингологии Уральского государственного медицинского университета с января 1998 по декабрь 2013 г. Возраст больных варьировал от 2,7 до 86 лет, средний возраст на момент нахождения в стационаре составил 40,1 лет.

Обследование производилось по общепринятой схеме.

Большое значение уделялось характеру жалоб, а при сборе анамнеза - факту перенесенной ЧМТ, эндоназальным оперативным вмешательствам и процедурам в полости носа, околоносовых пазухах, на наружном и внутреннем основании черепа, вирусным заболеваниям, эпизодам повышения температуры тела в сочетании с ригидностью затылочных мышц и светобоязнью, наличием в анамнезе специфических воспалительных процессов, системных заболеваний, лучевой терапии по поводу новообразований черепа и головного мозга и др.

Клиническое обследование включало оценку неврологического и соматического статуса.

Стандартный осмотр ЛОР-органов, эндовидеоскопическое исследование полости носа и КТ головы с использованием прикладных программ проводилось всем пациентам (96 – 100%). Эндоскопическое исследование полости носа при необходимости производили в синем свете после введения Флуоресцеина в субарахноидальное пространство путем прокола конечной цистерны.

Всем пациентам проводили общеклиническое лабораторное обследование. Биохимическое исследование истекающей из носа жидкости проведено в 33 (34,3%) случаях. 16 (16,6%) пациентам производилась иммунологическая диагностика - определение  $\beta_2$  фракции трансферрина в выделениях из носа.

Верификация диагноза осуществлялась с применением лучевых методов диагностики. КТ-цистернография

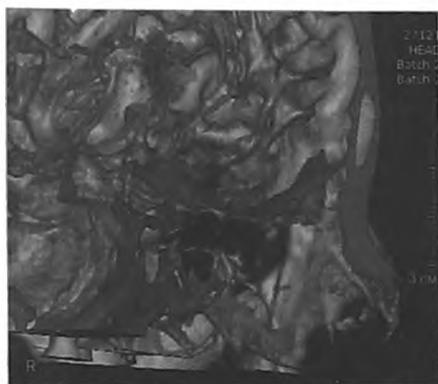


Рис. 3-4. КТ – цистернография. Затеkanie контрастирующего препарата эндоназально (стрелки) через дефект в ситовидной пластинке.

выполнена в 69 (71,8%) случаях. МРТ головного мозга выполнена 52 (54,2%) пациентам, в том числе МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием 21 (21,8%). Линейная КТ с использованием различных прикладных программ выполнялась 29 (30,2%) пациентам.

При наличии сопутствующей патологии больные осматривались смежными специалистами (по показаниям), после пациент дообследовался с учетом рекомендаций консультантов.

Данные об основных методах обследования больных с подозрением назальной ликвореи представлены в табл. 1.

При подозрении на НЛ использовали следующую методику КТ-цистернографии: за 40 минут до начала исследования пациенту выполняли пункцию конечной цистерны с измерением ликворного давления, забором цереброспинальной жидкости для анализа. Затем эндоназально вводили 10-15 мл неионогенного контрастирующего вещества, после чего пациент принимал коленно-локтевую позу с опущенной головой. Через 30 минут, когда контрастирующее вещество проводилось до цистерн основания головного мозга, пациент занимал положение – лежа на животе, и в этой позиции проводилось компьютерно-томографическое исследование во фронтальной плоскости сканирования.

Пример выполненной КТ – цистернографии представлен на рис. 3 – сагитальная реконструкция, рис. 4. – 3D реконструкция в режиме VRT.

## Результаты и обсуждение

Нами проведен анализ эффективности применения различных методов диагностики назальной ликвореи.

Диагностические данные, полученные данные при КТ-цистернографии совпали с интраоперационными находками в 60 из 69 случаев, что составило 86,9%.

В 14 из 29 случаев выполненная КТ головы с шагом сканирования 5,0 мм не визуализировала дефекты основания ПЧЯ, что составило 48,2%. В одном из этих случаев не был выявлен и дефект основания ПЧЯ и имевшееся менингоцеле. В дальнейшем всем пациентам была выполнена МСКТ головы с минимальным

шагом, не превышающим 2 мм. В данной группе в двух наблюдениях (14,3%) дефект основания черепа локализовать не удалось, хотя у обоих пациентов была явная умеренная риноликворея. Обоим пациентам выполнена КТ-цистернография, которая визуализировала истечение контрастирующего вещества в нос через дефект в решетчатой кости на границе передних и средних ячеек решетчатого лабиринта. В 23 (79,3%) случаях дополнительно КТ выполняли МРТ, а в 18 (62%) наблюдениях МРТ с внутривенным контрастированием. Дополнительной диагностической информации эти исследования не принесли.

Биохимический анализ выделений из носа проведен в 33 случаях (34,3%). Данной методикой пользовались как подтверждающим тестом. Только в 17 случаях – 51,5% был получен положительный результат, т.е. содержание глюкозы в выделениях из носа составляло более 2,5 ммоль/л.

В 16 (16,6%) наблюдениях, когда биохимический анализ выделений из носа не давал необходимой информации и ликворея носила скрытый характер, производилась иммунологическая диагностика – определение в выделениях  $\beta 2$  фракции трансферрина. Результат был положительным в 100% случаев.

## Заключение

Таким образом, по результатам исследования можно сделать вывод: МСКТ высокого разрешения выполненная с шагом не более 2 мм и КТ-цистернографию одинаково успешно можно использовать для определения дефектов основания черепа их топике и размеров с показателями чувствительности 85,7% и 86,9%, соответственно. КТ-цистернография позволяет получить информацию о дефектах мозговых оболочек, костей основания черепа и топике ликворного свищевого хода, что имеет определяющее значение при планировании оперативного вмешательства.

Биохимическое исследование выделений из носа целесообразно использовать только в качестве подтверждающего теста.

Определение  $\beta 2$  фракции трансферрина в отделяе-

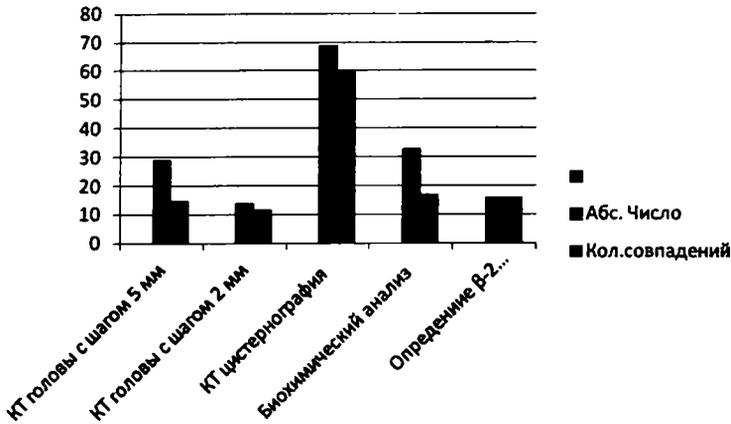


Рис. 5. Эффективность методов диагностики НЛ

мом из носа можно использовать как для первичной диагностики, так и подтверждения НЛ с чувствительностью, достигающей 100%.

При использовании в диагностике НЛ КТ с высокой разрешающей способностью в 85,7% получали необходимые данные для планирования оперативного вмешательства. КТ – цистернография имеет наибольшее диагностическое значение, но позволяет локализовать лишь функционирующие свищи. Эффективность метода иммунологической диагностики составила 100%, но данная методика лишь верифицирует факт наличия следов спинномозговой жидкости в полости носа и может быть наиболее актуальной при скрытой ликворее.

Ранняя и своевременная диагностика, индивидуальный подход в выборе лечебных мероприятий, основанный на полученных в ходе диагностического поиска данных, повышают вероятность достижения положительного результата и обеспечивают успех оперативного вмешательства. ■

**К.С. Субханов** - начальник нейрохирургического отделения – главный нейрохирург ФГКУ «354 ВКГ» МО

*РФ, Главный нейрохирург ЦВО, подполковник медицинской службы. В.Ю. Черebilло* - заведующий кафедрой нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, профессор кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор. **Х.Т. Абдулкеримов** - заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Главный оториноларинголог УрФО, доктор медицинских наук, профессор. **Д.В. Свицтов** - начальник клиники и кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Главный нейрохирург МО РФ, кандидат медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы. **П.П. Коновалов** - начальник Федерального государственного казенного учреждения «354 военный клинический госпиталь» МО РФ, кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы. Автор, ответственный за переписку - **Субханов Кафлан Субханович**, 620144 Екатеринбург, ул. Декабристов д.87, тел.: +7 (922)-602-20-24; e-mail: s.kafan77@mail.ru

**Литература:**

1. *Абдулкеримов, Х.Т. Диагностика и лечение риналиквореи на современном этапе / Х.Т. Абдулкеримов, Г.М. Григорьев, Т.Н. Тарасевич, А.В. Пыхтеев // Вестник оториноларингологии. – 2004. – Отд. выпуск. – С. 61–62.*
2. *Годков, И. М. Посттравматическая базальная ликворея / И. М. Годков, О. В. Левченко // Нейрохирургия. – 2012. – №1. – С. 62–68.*
3. *Капитанов, Д.Н. Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи и энцефалоцеле передних отделов основания черепа / Д.Н. Капитанов, А.С. Лопатин // Российск. ринолог. – 1999. – №3. – С. 30–39.*
4. *Лопатин, А.С. Диагностика и хирургическое лечение спонтанной назальной ликвореи / А.С. Лопатин, Д.Н. Капитанов, А.А. Потапов, А.А. Бородин // Российская ринология. – 2002. – №2. – С. 29–33.*
5. *Махмурия, М.С. Диагностика и лечение спонтанной назальной ликвореи у больных с метаболическим синдромом / М.С. Махмурия, А.Д. Кравчук, Д.Н. Капитанов, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, Н.В. Арутюнов, П.Ф. Литвицкий //Вопр. нейрохир.- 2011. - №4.- С.82-91.*
6. *Махмурия, М.С. Спонтанная назальная ликворея (предрасполагающие факторы, диагностика и лечение) назальной ликвореи: дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2015г.*
7. *Мосийчук, Н.М. Некоторые проблемы нетравма-*

- тической назальной ликвореи / Мосийчук Н.М., Дзяк Л.А., Сальков Н.М., Шведькая Д.Г. // Журн. Вопросы нейрохирургии – 2002. №2 – С. 35-38
8. Крылов, В.В. Нейрореанимация. Практическое руководство / В.В. Крылов, С.С. Петриков. - «ГЭОТАР-Медиа»: 2010. - 97с., 100с., 121с.
  9. Пискунов, В. С. Экспресс-диагностика назальной ликвореи./ В. С. Пискунов, А.Е. Чернышев, Ю.А. Кириченко// Российская ринология. - 2005. -№4. – С.16.
  10. Потапов, А.А. Спонтанная краниальная ликворея / А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, М.С.Махмурян // Медицинская газета. – 2005. – №67. – С. 4–5.
  11. Сирко, Г.А. Роль КТ – цистернографии в диагностике посттравматической назальной ликвореи // Г.А. Сирко / Украинский нейрохирургический журнал. – 2012. - №1. – с. 54 – 59.
  12. В.Е. Парфёнов, Д.В. Свистов. Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии. - ЭЛБИ-СПБ. – 2008. – 181с.
  13. А.Н. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов. Клиническое руководство по черепно – мозговой травме. Т. 2. – М, «Антидор», 2001. – 313-371с.
  14. Baker EH, Wood DM, Brennan AL, Baines DL, Philips BJ, New insights into the glucose oxidase stick test for cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Emergence Medicine Journal.* 2005; 22(8): 556 - 562. doi:10.1136/emj.2004.022111
  15. Daele JJ, Goffart Y, Machiels S, Traumatic, iatrogenic, and spontaneous cerebrospinal fluid (CSF) leak: endoscopic repair *B-ENT.* 2011; 7 (17): 47-60.
  16. Daudia A, Biswas D, Jones NS, Risk of meningitis with cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Annals of Otol. Rhinol. Laryngol.* 2007. 116(12). 902-905. doi:10.1177/000348940711601206.
  17. Gendeh BS, Wormald PJ, Forer M, Goh BS, Endoscopic repair of spontaneous cerebro-spinal fluid rhinorrhoea: a report of 3 cases. *Med. Journal of Malaysia.* 2002. 57(4).503–508.
  18. Kim GG, Hang AX, Mitchell CA, Zanation AM, Pedicled extranasal flaps in skull bas reconstructions. *Advances in oto-rhino-laryngology.* 3013. 74; 71-80. doi:10.1159/000342282
  19. Landeiro JA, Lazaro B, Melo MH, Endonasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Minimal Invasive Neurosurgery.*2004. 47(3); 173–177. doi:10.1055/S- 2004-818451.
  20. Lloyd MN, Kimber PM, Burrows EH, Post-traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhoea: modern high-definition computed tomography is all that is required for the effective demonstration of the site of leakage. *Clin. Radiol.* 1994. 49 (2); 100–103.
  21. Loew F, Pertuiset B, Chaumier EE, Jaksche H, Traumatic, spontaneous and postoperative CSF rhinorrhoea. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 1984. 11: 169-207.
  22. Mantur M, Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Kulakowska A et all. Cerebrospinal fluid rhinorrhea leakage- reliable diagnostic methods. *Clinical Chemical Acta.* 2011; 412 (11-12); 837-840. doi: 10.1016/j.cca.2011.02.017
  23. McCudden CR, Senior BA, Hainsworth S, Oliveira W, Silverman LM, Bruns DE, Hammett-Stabler, Evaluation of high resolution gel  $\beta$ 2-transferrin for detection of cerebrospinal fluid leak *Clin Chem Lab.* 2012; Sep 28: 1-5. doi: 10.1515/cclm-2012-0408
  24. Schlosser RJ, Bolger WE. Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations. *The Laryngoscope.* 2004; 114 (2): 256-65. doi:10.1097/00005737-200402000-00015.
  25. Schnabel C, Martino E, Gilsbach JM, Axel M, Comparison of  $\beta$ 2-Transferrin and  $\beta$ -Trace Protein for Detection of cerebrospinal fluid in nasal and ear fluids. *Clinical Chemistry.* 2004; 50 (3). 661–663. doi:10.1373/clinchem.2003.024158
  26. Ziu M, Savage JG, Jimenez DF, Diagnosis and treatment of treatment of cerebrospinal fluid rhinorrhoea following accidental traumatic anterior skull base fractures. *Neurosurg Focus.* 2012; 32 (6). 1–6. doi:10.3171/2012.4.FOCUS1244