

К.С. Субханов<sup>1</sup>, Д.Е. Алексеев<sup>2</sup>, В.Ю. Черebilло<sup>2, 3</sup>,  
Д.В. Свистов<sup>2</sup>, Х.Т. Абдулкеримов<sup>4</sup>,  
П.П. Коновалов<sup>1</sup>, В.Д. Глуханюк<sup>2</sup>

## Современный взгляд на комплексную диагностику ликвореи

<sup>1</sup>354-й Военный клинический госпиталь, Екатеринбург

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

**Резюме.** Рассматривается современный подход к комплексной диагностике ликвореи как транскраниальной, так и назальной. Приведены терминология и наиболее распространённые и используемые варианты классификации ликвореи. Описана эпидемиология и причины развития ликвореи по данным современной литературы. Кратко представлена история изучения цереброспинальной жидкости и различных методов её исследования. Особое внимание уделено обзору описанных в литературе современных способов диагностики ликвореи. Рассмотрены как простые и общедоступные пробы «двойного пятна» и «носового платка», так и высокотехнологичные эндоскопические методики визуальной диагностики. Приведены данные различных авторов об эффективности интратекального введения флуоресцеина, индигокармина и других красителей, отмечены их недостатки. Описаны способы лабораторной диагностики ликвореи, путём определения уровня глюкозы, белка и специфических для цереброспинальной жидкости биомаркеров  $\beta_2$ -трансферрина и  $\beta$ -ТР. Определена роль нейровизуализационных методик обследования, таких как мультиспиральная компьютерная томография, цистернография, магнитно-резонансная томография и радионуклидные исследования, в диагностике ликвореи. На основании анализа литературных данных и собственного опыта авторами представлен усовершенствованный алгоритм комплексной диагностики ликвореи, включающий сбор жалоб и анамнеза заболевания, общеклинический лабораторно-диагностический комплекс, объективный осмотр (в том числе риноскопию), консультации другими специалистами, прикроватные методики диагностики ликвореи, лабораторные способы верификации цереброспинальной жидкости и лучевые методики диагностики.

**Ключевые слова:** цереброспинальная жидкость, ликворея, основание черепа, риноскопия, компьютерно-томографическая цистернография, флуоресцеин, индигокармин,  $\beta_2$ -трансферрин.

Согласно определению, приводимому в различных энциклопедических словарях медицинских терминов, «ликворея (liquorrhoea; ликвор + греч. rhoia истечение) – истечение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) через дефект твёрдой мозговой оболочки (ТМО)» [7, 9]. В зависимости от локализации дефекта ТМО ликворея разделяется на две формы: транскраниальную и базальную.

Большинство современных авторов [2, 20] предлагают классифицировать транскраниальную ликворею на спонтанную и травматическую, которая, в зависимости от причин возникновения, подразделяется на травматическую и послеоперационную.

Транскраниальная ликворея через операционную рану является нередким осложнением, возникающим после нейрохирургических вмешательств с применением доступов к конвекситальным структурам, однако истечение ЦСЖ за пределы подпаутинного пространства и ТМО может приводить к формированию патологических скоплений ликвора под или между слоями покровов черепа. Такие осложнения чаще всего именуются как «ликворный мешок», «ликворная подушка» [11], «подапоневротическая ликворная киста» и пришедшее из западных источников «псевдоменингоцеле» [14, 20]. При их возникновении замедляется заживление операционной раны, повышается риск развития менингита, в ряде случаев требуется повторное нейрохирургическое вмешательство для устранения ворот эксфузии ЦСЖ [13].

Частота послеоперационной транскраниальной ликвореи у нейрохирургических пациентов варьирует в диапазоне от 0,9 до 40,5% [2, 19], что может быть обусловлено, в том числе, и разным трактованием данного термина.

В ходе Первой мировой войны все раненые с ликвореей, как правило, погибали от гнойного менингита. Случаи выздоровления были чрезвычайно редки. По данным Б.А. Самопкина [11], из 45 раненых с субарахноидальными ликворными свищами умерло 10, а из 147 раненых с желудочковыми свищами выздоровело только 50.

Основываясь на опыте, полученном за период Великой Отечественной войны, Б.А. Самопкин [17] предложил классифицировать ликворею на раннюю (или первичную) и позднюю (вторичную). Под термином «ранняя ликворея» имелось в виду истечение ЦСЖ из мозговой раны. В зависимости от источника эксфузии ликворею подразделяли на субарахноидальную и желудочковую. Ликворные свищи, или поздняя вторичная ликворея, являются результатом инфекционных осложнений с формированием канала, через который происходит эксфузия ликвора.

Назальная ликворея (НЛ) – патологическое состояние, характеризующееся истечением цереброспинальной жидкости через нос в результате нарушения целостности естественных анатомических барьеров (костей основания черепа, твердой и паутинной мозговых оболочек) и нередким разви-

тием воспалительных внутричерепных осложнений [1, 12, 16].

Первые упоминания о назальной ликворее связаны с именем Бидлоо Старшим (Bidloo the Elder), который описал картину ринореи в 1745 г. В 1899 г. английский хирург С. Томпсон [24] опубликовал работу, в которой рассматривался 21 случай истечения ЦСЖ из носовых ходов. В серии этих наблюдений было и собственное наблюдение С. Томсона, описание клиники которого стало классическим. Впервые С. Томпсон провел дифференциальную диагностику НЛ, для чего сравнивал данные химического анализа жидкости, выделяющейся через нос, с ликвором, полученным при люмбальной пункции.

В настоящее время принята классификация пост-травматической базальной ликвореи, разработанная специалистами Национального научно-практического центра нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко на основании данных литературы и собственного опыта [10]. Большинство пунктов данной классификации являются универсальными и применимы для ликвореи, возникающей после операций на структурах свода черепа и конвекситальных отделах головного мозга.

Если диагностика транскраниальной формы ликвореи не вызывает сложностей, за исключением скрытых форм, то проблема выявления и точной локализации дефекта структур основания черепа и ликворного свища, несмотря на использование современного технического арсенала в диагностике НЛ, до настоящего времени остаётся актуальной. Одной из основных причин частых рецидивов НЛ и воспалительных внутричерепных осложнений, несмотря на повторные оперативные вмешательства, остаются сложности определения размеров дефектов структур основания черепа, и локализации ликворного свищевого хода. Одним из ключевых параметров, определяющих успех хирургического пособия, является точная локализация дефекта костей основания черепа, свищевого хода, выбор пластического материала для пластики дефекта ТМО, основания черепа, а также персонифицированный подход в каждом отдельном случае [1, 3, 12].

Большое значение в ранней диагностике ликвореи как назальной, так и транскраниальной, имеют знание врачом клинической картины данной патологии и тщательный сбор анамнеза.

Скрытая транскраниальная ликворея может протекать незамеченной до определённого времени, так как данный патологический процесс протекает без какой-либо патогномичной неврологической и локальной симптоматики. В таких случаях ликворея может манифестировать менингеальной симптоматикой [5].

При НЛ истечение прозрачной, светлой или бесцветной жидкости без запаха является основным и патогномичным симптомом. Как правило, ринорея носит односторонний характер. 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 [12].

Немаловажное значение имеет наличие неврологической симптоматики и сопутствующей патологии (остеопороз, онкологические заболевания, метаболический синдром и т. д.). Для обеих форм ликвореи характерна головная боль сжимающего характера (на фоне гипотензионного синдрома) и астенический синдром [6].

Диагностика НЛ является более сложной задачей по сравнению с транскраниальной. Сложность вызвана схожестью клинической картины НЛ со многими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух. Дифференциальный диагноз НЛ представляет собой сложную задачу при кажущейся очевидности 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 недоступность дорогостоящих методик обследования [12, 15].

Описаны случаи, когда у раненых в бессознательном состоянии с нарушением акта глотания наступали расстройства дыхания (клокочущее, стерторозное дыхание). Такой вид скрытой ликвореи нередко диагностировали как отек легких в предагональном состоянии, что заставляло отказаться от проведения лечебных мероприятий. Но простое изменение положения головы прекращало попадание ликвора в дыхательные пути и устраняло тревожный симптомокомплекс [17].

По данным отечественных и зарубежных авторов [17, 18], ранняя диагностика и дифференцированное лечение ликвореи 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%.

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

- 1) исследования, направленные на выявление цереброспинальной жидкости в отделяемом из раны, 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 методиками, как «halo»-проба или симптом «двойного пятна»: при наличии ликвора на марлевой салфетке в центре образуется бордовое пятно от крови, а по периферии – светлый ореол от ЦСЖ; при отсутствии в отделяемом ликвора образуется только однородное по цвету пятно от крови. При НЛ может быть использована проба «носового платка»: ткань, пропитанная отделяемым, после высыхания в случае ринита становится жёсткой, а при ликворее остаётся мягкой [5, 12, 15, 16].

Риноскопия и эндоскопия полости носа являются методиками визуальной диагностики НЛ. Роль данных методик резко возрастает после интратекального введения

флуоресцеина и осмотра в синем свете с длиной волны от 465 до 490 нм. Предоперационное использование флуоресцеина помогает хирургу не только найти дефект основания черепа, но и в режиме реального времени подтвердить успешность выполненного оперативного пособия [12]. По мнению И.М. Годкова и др. [3], 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 флуоресцеином. Д.Н. Капитанов, А.С. Лопатин [4] указывают на нейротоксичность индигокармина, метиленового синего и голубого красителя Эванса.

Целью лабораторной диагностики ликвореи является определение уровня глюкозы, белка и специфических для ЦНС биомаркеров в истекающей из носа или из раны подапоневротического пространства жидкости [3, 6]. С целью экспресс-диагностики НЛ В.Г. Пискунов, А.Е. Чернышев, Ю.А. Кириченко [8] рекомендуют использовать различные тест-полоски, которые предназначены для визуального определения содержания глюкозы у больных сахарным диабетом.

Несмотря на простоту, у данной методики есть свои недостатки. Так, по мнению E.H. Baker et al. [18], В.Ю. Черевилло, В.Р. Гофмана [16], при интерпретации результатов анализа необходимо учитывать, что в крови и слезной жидкости, которые могут быть в полости носа, крови в подапоневротическом пространстве, содержание глюкозы такое же, как и в ликворе. В связи с этим результат может быть ложноположительным.

Для уточнения диагноза целесообразно определить клеточный состав и количество белка в ликворе. Плеоцитоз может свидетельствовать о появлении внутричерепных воспалительных осложнений, что, возможно, связано с имеющимся сообщением внутричерепного пространства с внешней средой через полость носа [1, 12, 15]. По мнению R.J. Schlosser, W.E. Bolger [22], превышение уровня белка более чем на 40 мг/100 мл указывает на наличие ликвора в отделяемом из носа.

Присутствие в выделениях из носа цереброспинальной жидкости устанавливают определением специфических маркеров ликвора, которыми являются  $\beta_2$ -трансферрин и  $\beta$ -ТР [1, 6].

Определение  $\beta_2$ -трансферрина в выделениях из носа в настоящее время является «золотым» стандартом при подтверждении диагноза НЛ. Эта фракция является специфическим белком, который содержится только в ликворе [23].

По мнению M. Mantur et al. [21], необходимым условием для верификации и подтверждения НЛ является определение наличия в назальном секрете  $\beta_2$ -трансферрина и  $\beta$ -ТР. Заметим, что данные пробы также не лишены 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.

Традиционная краниография не имеет самостоятельного значения для диагностики НЛ, но дает информацию о состоянии придаточных пазух носа, а

также об имеющихся переломах костей черепа, что должно послужить основой для дальнейших исследований [15].

Нейровизуализационные методики обследования играют определяющую роль в диагностике риноликвореи.

Большое значение для точной диагностики и определения топик свещевого хода имеет мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в условиях контрастирования базальных субарахноидальных пространств. МСКТ высокого разрешения с минимально возможным шагом, но не более 2 мм, наравне с компьютерно-томографической цистернографией (КТЦГ) является одним из основных методов точной диагностики костного дефекта основания черепа [3, 4, 6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ), как правило, дополняет данные, полученные при МСКТ. Хотя эта методика недостаточно точно определяет костные дефекты основания черепа, энцефалоцеле и менингоцеле диагностируются достаточно точно. Углубленное изучение полученных изображений и их анализ осуществляют при помощи программ многоплоскостной реконструкции. Используются также трехмерное изображение зоны интереса и проекции максимальной интенсивности [15, 16].

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, радиофармпрепарат распространяется по всей передней черепной ямке [15, 16].

На основании данных литературных источников нами составлен и успешно используется следующий алгоритм диагностики НЛ:

1. Тщательный сбор жалоб и анамнеза заболевания.
2. Общеклинический лабораторно-диагностический комплекс (общий и биохимический анализы крови, флюорография органов грудной клетки, электрокардиография).
3. Объективный осмотр, включающий оценку общесоматического и неврологического статусов; осмотр полости носа, носоглотки, гортани, наружного слухового прохода, в том числе эндовидеоскопическое исследование полости носа и носоглотки; консультации других специалистов при наличии сопутствующей патологии с последующим дообследованием, учитывающим рекомендации специалистов.

При подозрении назальной ликвореи алгоритм диагностики следующий:

1. Прикроватные методики диагностики – «симптом двойного пятна», «halo» – проба; проба «носового платка».
2. Лабораторные методики диагностики: биохимический анализ истекаемой жидкости через нос, иммунологическое исследование истекаемой жидкости на содержание  $\beta_2$  фракции трансферрина и  $\beta$ -ТР.
3. Лучевые методики диагностики: МСКТ высокой разрешающей способности с минимальным шагом среза с использованием прикладных программ

(обязательно при скрытой ликворее); КТЦГ по предложенной методике (обязательно при множественных дефектах основания передней черепной ямки).

4. МРТ головного мозга или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием в случае, если заподозрили внутричерепное объемное патологическое образование или менингоцеле, менингоэнцефалоцеле.

5. КТ-денситометрия при подозрении на остеопороз или остеопению.

### Литература

1. Абдулкеримов, Х.Т. Диагностика и лечение риноликвореи на современном этапе / Х.Т. Абдулкеримов [и др.] // Вестн. оториноларинголог. – 2004. – Отд. выпуск. – С. 61–62.
2. Аюбян, О.Р. Исследование эффективности методов ликворостаза при хирургии основания черепа: дис. ... канд. мед. Наук / О.Р. Аюбян – СПб., 2005. – 212 с.
3. Годков, И.М. Посттравматическая базальная ликворея / И.М. Годков, О.В. Левченко // Нейрохирургия. – 2012. – № 1. – С. 62–68.
4. Капитанов, Д.Н. Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи и энцефалоцеле передних отделов основания черепа / Д.Н. Капитанов, А.С. Лопатин // Росс. ринолог. – 1999. – № 3. – С. 30–39.
5. Лебедев, В.В. Посттравматическая ликворея и ее лечение / В.В. Лебедев, Ю.С. Иоффе, Р.А. Карамышев // Нейрохирургия. – 1999. – № 3. – С. 3–9.
6. Махмуриян, М.С. Диагностика и лечение спонтанной назальной ликвореи у больных с метаболическим синдромом / М.С. Махмуриян [и др.] // Вопр. нейрохир. – 2011. – №4. – С. 82–91.
7. Петровский, Б.В. Энциклопедический словарь медицинских терминов: в 3-х томах / Б.В. Петровский [и др.] – М.: Советская энциклопедия, 1983. – Т. 2. – 448 с.
8. Пискунов, В.С. Экспресс-диагностика назальной ликвореи / В.С. Пискунов, А.Е. Чернышев, Ю.А. Кириченко // Росс. ринолог. – 2005. – № 4. – С. 16.
9. Покровский, В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов / В.И. Покровский [и др.]. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2001. – С. 644–645.
10. Потапов, А.А. Посттравматическая базальная ликворея / А.А. Потапов [и др.] / А.А. Потапов – М.: Антидор, 1997. – 124 с.
11. Самошкин, Б.А. Ликворея и ликворные свищи после огнестрельных проникающих ранений черепа: дис. ... канд. мед. наук / Б.А. Самошкин. – Л., 1947. – 224 с.
12. Субханов, К.С. Комплексная диагностика назальной ликвореи / К.С. Субханов [и др.] // Урал. мед. журн. – 2017 – Т. 148, № 4 – С. 130–135.
13. Фраерман, А.П. Гнойная нейрохирургия / А.П. Фраерман [и др.]. – Нижний Новгород: типография «Поволжье», 2015. – 128 с.
14. Хачатрян, В.А. Реконструкция биомеханики краниоспинальной системы при опухолях задней черепной ямки у детей / В.А. Хачатрян [и др.] // Укр. нейрохир. журн. – 2010. – № 3. – С. 61.
15. Чербилло, В.Ю. Современные возможности диагностики и хирургического лечения назальной ликвореи / В.Ю. Чербилло [и др.] // Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – С. 181–191.
16. Чербилло, В.Ю. Возможности диагностики и лечения назальной ликвореи / В.Ю. Чербилло, В.Р. Гофман, В.А. Андроненков // Укр. журн. малоінв. та ендоскоп. хірургії. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 11.
17. Шапов, В.Н. Ликворея и ликворные свищи / В.Н. Шапов // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. – М., 1949. – Т. 4. – С. 432–445.
18. Baker, E.H. New insights into the glucose oxidase stick test for cerebrospinal fluid rhinorrhea / E.H. Baker [et. al.] // Emergence Medicine Journal. – 2005. – Vol. 22 (8). – P. 556–562.
19. Esposito, F. Collagen-only biomatrix as dural substitute: What happened after a 5-year observational follow-up study / F. Esposito [et al.] // Clinical neurology and neurosurgery. – 2013. – Vol. 115, № 9. – P. 1735–1737.
20. Greenberg, M.S. Handbook of neurosurgery / M.S. Greenberg. – 5-th edition. – Thieme Medical Publishers. – New-York, 2001. – 971 p.
21. Mantur, M. Cerebrospinal fluid rhinorrhea leakage- reliable diagnostic methods / M. Mantur [et al.] // Clinical Chemical Acta. – 2011. – № 412 (11–12). – P. 837–840.
22. Schlosser, R.J. Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations / R.J. Schlosser, W.E. Bolger // The Laryngoscope. – 2004. – Vol. 114 (2). – P. 256–65.
23. Schnabel, C. Comparison of  $\beta_2$ -Transferrin and  $\beta$ -Trace Protein for Detection of cerebrospinal fluid in nasal and ear fluids / C. Schnabel [et al.] // Clinical Chemistry. – 2004. – Vol. 50 (3). – P. 661–663.
24. Thomson, St. C. The Cerebrospinal Fluid: Its spontaneous escape from the nose: with observation on its compositions and function in the human subject / St. C. Thomson // London, Casell & Company, Ltd. – 1899. – 352 p.

K.S. Subkhanov, D.E. Alekseev, V.Yu. Cherebillo, D.V. Svistov, Kh.T. Abdulkherimov, P.P. Konovalov, V.D. Glukhanyik

### The modern view on complex diagnostics of the liquorrhea

**Abstract.** A modern approach to the complex diagnosis of liquorrhea, both transcranial and nasal, is considered. The terminology and the most common and used variants of classification of liquorrhea are given. An epidemiology and causes of liquorrhea according to the modern literature are described. The history of the study of cerebrospinal fluid and various methods of its study are briefly presented. Special attention is paid to the review of modern methods of diagnosis of liquorrhea which were described in the literature. Both simple samples of «halo-test» and «handkerchief» and high-tech endoscopic methods of visual diagnostics are considered. The data of various authors on the effectiveness of intrathecal administration of fluorescein, indigocarmine and other dyes is presented, their shortcomings are noted. The methods of laboratory diagnosis of liquorrhea by determining the level of glucose, protein and specific for cerebrospinal fluid biomarkers  $\beta_2$ -transferrin and  $\beta$ -TP are described. The role of neuroimaging methods of examination, such as multispiral computer tomography, cisternography, magnetic resonance imaging and radionuclide studies, in the diagnosis of liquorrhea was determined. Based on the analysis of the literature data and their own experience, the authors present an improved algorithm of complex diagnosis of liquorrhea, including the collection of complaints and anamnesis of the disease, general laboratory diagnostic complex, objective examination (including rhinoscopy), consultations by other specialists, bedside methods of diagnosis of liquorrhea, laboratory methods of verification of cerebrospinal fluid and radiation diagnostic techniques.

**Key words:** cerebrospinal fluid, liquorrhea, base of the skull, rhinoscopy, computer-tomographic cisternography, fluorescein, indigocarmine,  $\beta_2$ -transferrin.

Контактный телефон: 8-921-879-12-87; e-mail: s.kafan77@mail.ru