

Современный подход к диагностике назальной ликвореи

К.м.н. Е.В. ШЕЛЕСКО*, д.м.н., проф. А.Д. КРАВЧУК, д.м.н., проф. Д.Н. КАПИТАНОВ, Н.А. ЧЕРНИКОВА, Д.Н. ЗИНКЕВИЧ

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 4-я Тверская-Ямская ул., 16, Москва, Россия, 125047

Назальная ликворея — истечение цереброспинальной жидкости из ликворных пространств полости черепа в полость носа или околоносовые пазухи вследствие врожденного или приобретенного дефекта костей основания черепа и мозговых оболочек различной этиологии. Выраженность ликвореи варьирует от скрытых проявлений до профузного истечения цереброспинальной жидкости из полости носа. Явная назальная ликворея не представляет диагностических трудностей, но установить наличие скрытой ликвореи сложно. При этом данное заболевание приводит к потенциально смертельным осложнениям, таким как менингит (10—37%), пневмоцефалия, пневмония и др. Ввиду этих особенностей возникают две основные задачи: ранняя диагностика с подтверждением наличия ликвореи и точное определение локализации ликворной фистулы с целью планирования дальнейшей хирургической тактики.

Цель исследования — освещение и сравнительный анализ всех современных методов диагностики назальной ликвореи, обоснование наиболее эффективных и перспективных подходов и алгоритмов.

Материал и методы. В исследование включали статьи на английском и русском языке, найденные в базе данных PubMed, относящиеся к диагностике базальной ликвореи различной этиологии и локализации.

Результаты. Этот обзор показывает, что диагностические тесты довольно сильно различаются по чувствительности, специфичности, точности, инвазивности и стоимости. С учетом всех критериев лучшими методами для подтверждения назальной ликвореи являются определение бета-2-трансферрина или бета-трассе-протеина, для локализации дефекта — компьютерная томография высокого разрешения.

Заключение. На основании обзора предложен диагностический алгоритм назальной ликвореи. Однако доказательства, включенные в данный обзор, к сожалению, не очень надежны, что указывает на существующую потребность в более точных исследованиях.

Ключевые слова: назальная ликворея, симптом кольца, глюкозный тест, бета-2-трансферрин, бета-трассе-протеин, КТ высокого разрешения, КТ-цистернография, МРТ-цистернография, радионуклидная цистернография, флуоресцеиновый тест.

A modern approach to the diagnosis of nasal liquorrhea

E.V. SHELESKO, A.D. KRAVCHUK, D.N. KAPITANOV, N.A. CHERNIKOVA, D.N. ZINKEVICH

Burdenko Neurosurgery Institute, 4-ya Tverskaya-Yamskaya Str., 16, Moscow, Russia, 125047

Nasal liquorrhea is cerebrospinal fluid leakage from cerebrospinal fluid spaces of the cerebral cavity into the nasal cavity or paranasal sinuses due to congenital or acquired abnormalities of the skull base bones and meninges of various etiologies. The severity of liquorrhea varies from hidden manifestations to profuse leakage of cerebrospinal fluid from the nasal cavity. The diagnosis of overt nasal liquorrhea is not problematic, but the diagnosis of latent liquorrhea is a challenge. In this case, the disease leads to potentially fatal complications, such as meningitis (the risk amounts to 10—37%), pneumocephaly, pneumonia, etc. These peculiarities give rise to two main tasks: early diagnosis confirming liquorrhea and accurate identification of the CSF fistula location when planning further surgical management.

Purpose — the study purpose was to review and comparatively analyze all modern methods of diagnosing nasal liquorrhea as well as to substantiate the most effective and promising approaches and algorithms.

Material and methods. The study included papers in English and Russian found in the Pubmed database and related to the diagnosis of basal liquorrhea of different etiology and localization.

Results. This review demonstrates that diagnostic tests vary widely in sensitivity, specificity, accuracy, invasiveness, and cost. Given all the criteria, detection of beta-2 transferrin or beta-trace protein is the best method for confirming nasal liquorrhea, and high-resolution computed tomography is the best technique for localization of the abnormality.

Conclusion. Based on the review, we suggest a diagnostic algorithm for nasal liquorrhea. However, the evidence presented in this review is unfortunately not very reliable, which indicates the existing need for more accurate studies.

Keywords: nasal liquorrhea, double ring sign, glucose test, beta-2 transferrin, beta-trace protein, high-resolution CT, CT cisternography, MRI cisternography, radionuclide cisternography, fluorescein test.

Список сокращений

ИВЛ — искусственная вентиляция легких
КТВР — компьютерная томография высокого разрешения
КТЦГ — компьютерно-томографическая цистернография
МРЦГ — магнитно-резонансная цистернография
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЧМТ — черепно-мозговая травма

Назальная ликворея — истечение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из ликворных пространств полости черепа в полость носа или околоносовые пазухи вследствие врожденного или приобретенного дефекта костей основания черепа и мозговых оболочек различной этиологии. Причинами ее возникновения являются черепно-мозговые травмы (травматическая ликворея), эндоскопические и нейрохирургические вмешательства (ятрогенная ликворея). Ликворея может иметь идиопатическое происхождение (спонтанная ликворея), зачастую связанное с повышенным внутричерепным давлением [1].

Ее выраженность варьирует от скрытых проявлений до профузного истечения ЦСЖ из полости носа. Явная назальная ликворея не представляет диагностических трудностей, установить наличие скрытой ликвореи сложно. При этом данное заболевание приводит к потенциально смертельным осложнениям, таким как менингит (риск 10—37%), пневмоцефалия, пневмония и др. Летальность составляет 8—10% [2]. Ввиду этих особенностей возникают две основные задачи: ранняя диагностика с подтверждением наличия ликвореи и точное определение локализации ликворной фистулы с целью планирования дальнейшей хирургической тактики. Было показано, что отсутствие возможности точно локализовать место дефекта может привести к неудачной операции [3]. Для подтверждения диагноза назальной ликвореи используются визуальный тест, симптом «кольца», тест на определение глюкозы, бета-2-трансферрина, бета-трассе-протеина в секрете и радионуклидная цистернография. Для установления локализации дефекта используют КТ высокого разрешения (КТВР), МРТ-цистернографию (МРЦГ), КТ-цистернографию (КТЦГ), эндоскопическое эндоназальное исследование, флюоресцеиновый тест. Эти методы отличаются друг от друга по чувствительности, специфичности, точности, доступности, стоимости и инвазивности.

Цель настоящего обзора — описание и сравнительный анализ всех современных методов диагностики назальной ликвореи, обоснование наиболее эффективных и перспективных подходов и алгоритмов.

Материал и методы

В исследование включали статьи на английском и русском языке, найденные в базе данных Pubmed, относящиеся к диагностике базальной ликвореи различной этиологии и локализации. Были отобраны 47 статей. Проводился анализ чувствительности, специфичности, точности 9 методов диагностики назальной ликвореи.

Результаты

Визуальный тест, симптом «кольца». Если тщательный сбор анамнеза и жалобы пациента наводят на мысль о назальной ликворее, проводится визуальный тест, включающий анемизацию полости носа и наклон головы вперед. Выделение прозрачной бесцветной жидкости редкими или частыми каплями может свидетельствовать в пользу явной назальной ликвореи. При этом дифференциальный диагноз следует проводить с аллергическим, вазомоторным ринитом, болезнью прооперированного носа. Если ЦСЖ выделяется вместе с кровью, то на марле или постельном белье вокруг центрального кровавого пятна образуется характерный светло-желтый ободок [4]. Этот симптом «кольца» ранее считался первым признаком травматиче-

ской назальной ликвореи. Только одно исследование посвящено этому методу. D. Dula и W. Fales [5] смешивали 1 каплю крови с ЦСЖ, физиологическим раствором, водопроводной водой, отделяемым из полости носа, брали различные концентрации крови и ЦСЖ. Полученные комбинации наносились на различные белые материалы (медицинские салфетки, фильтры для кофе, постельное белье, бумажные полотенца). Они установили, что смесь крови и ЦСЖ всегда образует симптом «кольца» в концентрации ЦСЖ 30—90%. Однако при смешивании крови с другими прозрачными жидкостями остается подобный след на всех протестируемых фильтрующих поверхностях, что говорит об отсутствии специфичности данного теста.

Определение уровня глюкозы в назальном секрете (глюкозный тест). В 1948 г. Н.С. Благовещенской [6] был предложен биохимический анализ на определение содержания глюкозы в отделяемом из носа. Известно, что концентрация глюкозы в ЦСЖ примерно в 2 раза ниже, чем в крови, и в норме составляет 2,2—3,9 ммоль/л, что выше, чем в нормальном носовом секрете или в слезной жидкости. Данный лабораторный метод традиционно считался скрининговым в диагностике назальной ликвореи из-за бытовавшего мнения, что только присутствие ЦСЖ ведет к положительному результату глюкозного теста. Это предположение было оспорено в течение последних десятилетий. В процессе поиска мы выявили 5 исследований, посвященных этой теме. D. Steedman и M. Gordon [7] на 50 здоровых добровольцах обнаружили глюкозу в 26% случаев в носовых и слезных выделениях. D. Chan и соавт. [8] применяли глюкозные тест-полоски в 15 случаях назальной ликвореи и отори. Они установили, что тест-полоски обладают нулевой специфичностью и низкой чувствительностью (80%) по сравнению с исследованием при помощи бета-2-трансферрина. A. Warnecke и соавт. [9] ретроспективно анализировали результаты применения глюкозных тест-полосок у 19 пациентов. В их наблюдениях чувствительность составила 100%, специфичность 45% по сравнению с результатами анализа с бета-2-трансферрином.

Ряд исследований показал, что возможно обнаружение глюкозы в выделениях из носа у пациентов с другой патологией. Эти исследования начали выполняться еще в 1960-е годы. В. Philips и соавт. [10] оценивали содержание глюкозы в выделениях из верхних дыхательных путей у 19 здоровых добровольцев, у 20 больных с острым вирусным ринитом, у 24 пациентов с сахарным диабетом и у 60, находящихся на ИВЛ в отделении интенсивной терапии. Они установили, что глюкоза не определялась у здоровых пациентов, была обнаружена у 50% больных острым вирусным ринитом, у 90% больных сахарным диабетом и в 52% случаев у пациентов, находящихся на ИВЛ. Вывод этого исследования заключается в том, что хотя глюкоза не обнаруживается в секрете нормальных дыхательных путей человека, она определяется в условиях острого воспаления и гипергликемии. Оба этих патологических механизма присутствуют в случае острой ЧМТ с повреждением основания черепа. В том же направлении провели свое исследование D. Wood и соавт. [11] на 30 здоровых добровольцах до и после сахарной нагрузки. Гипергликемия вызвалась 20% раствором декстрозы внутривенно или приемом 75 мг глюкозы перорально. Эти авторы выяснили, что глюкоза была обнаружена в носовом секрете при уровне глюкозы в крови 6,7—9,7 ммоль/л, и изменения произошли в течение 10 мин.

Учитывая эти данные, можно утверждать, что исследование глюкозы в выделениях из носа у пациентов с по-

дозрением на назальную ликворею может применяться как диагностический метод, если известно, что образец не содержит крови, пациент имеет нормальный уровень глюкозы в крови и нет признаков вирусной инфекции дыхательных путей. Поскольку эти критерии трудновыполнимы, особенно при травматической, ятрогенной ликворее и в случае тяжелобольных, высок риск ложноположительных результатов, что может привести к неоправданным хирургическим вмешательствам.

Определение бета-2-трансферрина. Бета-2-трансферрин и бета-трассе-протеин — это специфические белки, которые синтезируются клетками мягкой мозговой оболочки и сосудистыми сплетениями. Тест на определение уровня этих гликопротеинов в назальном секрете является «золотым стандартом» лабораторной диагностики ликвореи в США и Европе. Определение бета-2-трансферрина или бета-трассе-протеина позволяет быстро, неинвазивно, с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать базальную ликворею, но он не указывает на локализацию дефекта в основании черепа.

В мировой литературе было найдено 5 исследований, посвященных бета-2-трансферриновому тесту. А. Warnecke и соавт. [9] проводили тесты на бета-2-трансферрин у 205 пациентов с подозрением на назальную ликворею и отолорорею. По их данным, чувствительность и специфичность метода составляет 97 и 99%, поэтому они рекомендуют тест в качестве первичного скрининга на предмет возможной назальной ликвореи.

Другие исследования [12—17] ставили своей целью определить точность результатов теста на бета-2-трансферрин по сравнению с другими методами. При этом были описаны различные способы проведения данного теста, в том числе изоэлектрическая фокусировка, иммунофиксация и сульфат-электрофорез в полиакриламидном геле с натрием (SDS-PAGE) с иммуноблоттингом. Независимо от используемого метода тестирования, диапазон чувствительности составил от 87 до 100%, а специфичности от 71 до 100%.

В двух исследованиях Т. Gorogh и соавт. [12] и С. McCudden и соавт. [13] сравнивали точность тестов на бета-2-трансферрин между образцами пациентов с назальной ликвореей и образцами, полученными от здоровых доноров. Эти исследования включали большое количество наблюдений (63 и 241) в исследуемых группах. Аналогичным образом основная цель исследований А. Marshall и соавт. [14] и J. Zapalas и соавт. [15] заключалась в демонстрации упрощенных алгоритмов для диагностики и лечения назальной ликвореи, в которые входило и определение бета-2-трансферрина. А. Marshall и соавт. [14] сообщили в своей работе, что из 30 пациентов с назальной ликвореей 18 были протестированы на бета-2-трансферрин и все результаты были положительными. Это было подтверждено интраоперационной визуализацией, флуоресцеиновым тестом и КТБВ. J. Zapalas и соавт. [15] проводили ретроспективный анализ диагностики и ведения пациентов с назальной ликвореей. В 44 случаях тест на бета-2-трансферрин показал 98% чувствительность.

Все авторы отмечают простоту данного метода диагностики: осуществляется сбор назального секрета в пробирку с последующим направлением в лабораторию для тестирования. При скудном характере выделений материал может быть собран в течение нескольких дней. В. Bleier и соавт. [16] оценивали достоверность определения бета-2-трансферрина в образцах ЦСЖ, хранимых в течение 7 дней в холодильнике

и при комнатной температуре, у 6 пациентов. Было установлено, что температура и длительность хранения не оказывают существенного влияния на точность теста.

Во всех этих исследованиях сравнивали результаты анализа на выявление бета-2-трансферрина с результатами других методов, таких как тест с флуоресцеином, радионуклидная цистернография, проводили анализ медицинской документации. Это позволило достоверно узнать точность метода. Высокие чувствительность и специфичность в большом количестве наблюдений с учетом неинвазивности и небольшой стоимости определения бета-2-трансферрина характеризуют его как очень надежный и экономически выгодный тест для подтверждения назальной ликвореи [12—17].

Определение бета-трассе-протеина. М.С. Махмурия и соавт. [18] в своей статье отмечают, что Felgenhauer и соавт. впервые использовали этот белок в качестве маркера ликвореи, поскольку его уровень в ЦСЖ в 35 раз выше, чем в крови. Белок продуцируется менингеальными оболочками, хориоидальными сплетениями и, в меньшей степени, астроцитами, однако физиологическая роль его полностью еще не изучена. В поисковой базе Pubmed опубликовано 5 статей по диагностике базальной ликвореи с помощью определения бета-трассе-протеина. В этих работах сообщается, что чувствительность и специфичность метода составляют 91—100 и 86—100% [12, 19—22]. С. McCudden [13] в своем исследовании (22 наблюдения) отмечает, что чувствительность и специфичность теста на бета-трассе-протеин (87 и 100%) превосходит чувствительность и специфичность теста на бета-2-трансферрин (71 и 94%). Однако бета-трассе-протеин содержится не только в ЦСЖ, но и в крови, хотя и в очень низких концентрациях. С. Месо и соавт. [19] сообщают, что почечная недостаточность увеличивает содержание бета-трассе-протеина, а бактериальные менингиты уменьшают его уровень, поэтому тест не рекомендуют использовать у этих групп пациентов. В других работах [21] авторы также отмечают большую чувствительность метода в сравнении с тестом на бета-2-трансферрин. Из дополнительных преимуществ тест отличают низкая стоимость и быстрое время обработки данных (требуется менее 15 мин на проведение анализа) [22—24].

Хотя определение бета-трассе-протеина не используется в США, данные исследования указывают на то, что тест заслуживает рассмотрения как метод скрининга. В России проведение анализа на содержание бета-2-трансферрина и бета-трассе-протеина до настоящего времени недоступно в клинической практике и подобных исследований не проводилось.

Радионуклидная цистернография. Радионуклидная цистернография является инвазивным лучевым методом, при котором эндолумбально вводится радиоактивный сывороточный альбумин, меченный йодом, радиоактивный фосфор, радиоактивное золото, пертехнетат технеция [23]. Затем в гамма-камере оценивают их распределение в подболобечном пространстве спинного и головного мозга. Метод подтверждает наличие назальной ликвореи, но не позволяет определить локализацию дефекта. Радионуклидная цистернография была самым распространенным методом для диагностики ликворных фистул до появления КТ и МРТ [24]. В настоящее время этот метод практически не применяется в связи с его низкой эффективностью, высокой стоимостью, наличием различных осложнений из-за его инвазивности и радиоактивности [25].



Рис. 1. Компьютерная томография высокого разрешения.

Фронтальная проекция. Сложный дефект основания черепа в области ситовидной пластики. Менингоэнцефалоцеле слева.

Еще 3 исследования имеют отношение к использованию радионуклидной цистернографии для диагностики назальной ликвореи. Они показывают, что ее чувствительность находится в диапазоне 76–100%, специфичность 100% и точность 90% [26–28]. Таким образом, метод дорогой, инвазивный и имеет более низкую чувствительность, чем определение бета-2-трансферрина.

На основании этих данных, радионуклидная цистернография не рекомендована для рутинного подтверждения назальной ликвореи.

КТ высокого разрешения. Компьютерная томография — неинвазивный метод исследования — разработан в 1972 г. Г. Хаунсфилдом и А. Кормаком. КТВР является методом выбора для определения локализации костного дефекта с ликворной фистулой. Также она предоставляет хирургу информацию об индивидуальной анатомии каждого пациента, позволяя спланировать хирургический доступ (рис. 1).

При написании литературного обзора мы проанализировали 7 статей, подходивших под критерии включения. Во всех исследованиях [29–35] сообщается, что КТВР — это основной метод для локализации дефекта, чувствительность и специфичность, по разным данным, составляет 44–100, 45–100% соответственно, точность 87–93%. В большинстве исследований значения находятся в верхних пределах шкалы.

М. Tahir и соавт. [29] и М. Eljamel и соавт. [30] пишут в своих работах о низкой чувствительности КТВР (43 и 48% соответственно) и специфичности (45%). Однако М. Tahir и соавт. [29] указывают, что использование КТВР малодоступно в Пакистане. Поэтому, по представленным ими данным, до конца не ясно, использовалось ли КТВР или стандартное КТ? М. Eljamel и соавт. [30] сообщают, что при обследовании пациентов со скрытой ликвореей имеется 9,5% ложноположительных и 67% ложноотрицательных результатов. Как положительный признак по данным КТВР они рассматривали видимый костный дефект, перелом стенок пазух, а также признаки пневмоцефалии.

М. Sillers и соавт. [31] также сообщают о низком уровне обнаружения ликворных фистул по данным КТВР — 62%, в дальнейшем все находки на КТ были в 100% случаев подтверждены хирургически. Возможно, это связано с тем, что в данное исследование включались в основном пациенты с закрытыми черепно-мозговыми травмами и после эндоскопической хирургии околоносовых пазух, т.е. с мельчайшими дефектами, а не с очевидными переломами основания черепа. В некоторых случаях при КТВР можно не только выявить переломы черепа, но и зафиксировать истечение ликвора через дефект.

Р. Manes и соавт. [32] наблюдали 15 пациентов со спонтанной назальной ликвореей, получив отрицательные данные по КТВР. Они обнаружили, что у этих 15 больных с неопределенным костным дефектом имелось контрастирование фистулы в области ситовидной пластинки, которое в дальнейшем было подтверждено интраоперационно в 100% случаев.

Из 8 исследований, целью которых было определить чувствительность КТВР, в 6 сообщается, что чувствительность метода выше 80% [31–35]. В одной статье авторы [33] отмечают, что чувствительность в зависимости от локализации ликвореи достигает 73–87%.

V. La Fata и соавт. [33] сообщают, что чем тоньше срезы КТВР, тем точнее можно определить размер дефекта. Если шаг КТВР около 2 мм, точность определения размера — 75%.

По данным J. Stone и соавт. [34], точность КТВР составила 100% (21 из 21 подтвержденных интраоперационно). По данным М. Gretchen и соавт. [35], чувствительность метода — 87%. Таким образом, по этим данным возможно сделать вывод, что КТВР более чувствительный и дешевый метод по сравнению с МРТ или КТЦГ.

Следует отметить, что в норме на КТВР могут определяться подозрительные на наличие дефекта участки основания черепа, но не все дефекты являются источниками ликвореи. Из-за недостатка специфичности, в некоторых исследованиях рекомендуется использовать комбинацию КТ и МРТ [36]. При совместном использовании чувствительность и точность методов составляет 90–96%.

Несмотря на противоречивые данные в литературе, КТВР является лучшим методом для обнаружения дефекта, выявления особенностей анатомии полости носа и околоносовых пазух и для планирования эндоскопических вмешательств на основании черепа.

Магнитно-резонансная цистернография. МР-цистернография (МРЦГ) — неинвазивный метод визуализации, используемый для диагностики назальной ликвореи, так как ЦСЖ имеет гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях. Так как на изображении отсутствует сигнал от костных структур, метод малоинформативен для ликворных фистул малого размера (менее 3 мм), но способствует лучшей идентификации менингоэнцефалоцеле (рис. 2).

Было найдено 7 исследований, в которых обсуждалась роль МРЦГ для диагностики ликвореи. Чувствительность этого метода, по данным разных авторов [35–38], составляет от 56–94%, специфичность — 57–100%, точность — 78–96%.

М. Gretchen и соавт. [35] рекомендуют использовать МРЦГ только в случае неинформативности КТВР, ссылаясь на высокую стоимость исследования. Другие авторы [37, 39] рекомендуют использовать комбинацию этих методов, так как при этом точность повышается (92–100%).

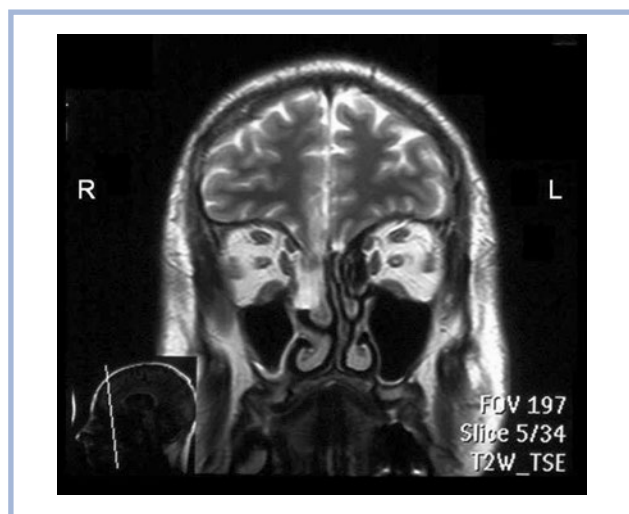


Рис. 2. Магнитно-резонансная цистернография.

Фронтальная проекция. Сложный дефект основания черепа справа. Менингоэнцефалоцеле справа.



Рис. 3. Компьютерно-томографическая цистернография.

Фронтальная проекция. Дефект в крыше решетчатого лабиринта слева.

Во многих исследованиях описана МРЦГ с контрастом (гадолинием), введенным эндолюмбально. Несмотря на то что это исследование инвазивное в отличие от стандартной МРЦГ, некоторые авторы [40, 41] считают ее безопасной и эффективной альтернативой для установления локализации ликворной фистулы. По их данным, чувствительность МРЦГ с гадолинием находится в диапазоне 61—100%, специфичность — 66—80%.

В 2 из этих исследований оценивалась безопасность метода. Для этого проводилось неврологическое обследование пациентов во время введения контраста и в период наблюдения в течение нескольких месяцев. Субдуральное введение контрастного вещества может вызвать такие осложнения, как аллергические реакции, неврологическая симптоматика, эпилептический приступ, нарушение мозгового кровообращения. Ни в одном исследовании не было зарегистрировано подобных осложнений, за исключением головной боли (24% пациентов), которая купировалась консервативными методами лечения [37, 42].

Сравнивая МРЦГ с применением гадолиния и стандартную МРЦГ в T2-режиме, авторы делают вывод, что первая более эффективна в выявлении локализации ликворной фистулы [38, 40, 42]. Однако, учитывая инвазивность методики, более разумно использовать ее в неоднозначных и сложных случаях.

Таким образом, стандартная МРЦГ и МРЦГ с введением гадолиния эндолюмбально — очень точные методы определения локализации ликворной фистулы. Возможно их сочетание с другими методами визуализации. Однако, учитывая высокую стоимость и инвазивность МРЦГ с введением гадолиния, они показаны лишь тогда, когда результаты других тестов неоднозначны [38, 40—42].

КТ-цистернография. Для проведения КТЦГ необходимо выполнить люмбальную пункцию и ввести субдурально контрастное вещество. Затем делается серия снимков, по которым, как и при МРЦГ, можно подтвердить назальную ликворею и локализовать ликворную фистулу по месту распространения контраста экстракраниально [43] (рис. 3).

В 7 исследованиях, посвященных КТЦГ, сообщается, что чувствительность метода составляет 33—100%, специфичность — 94%, точность — 33—63% [43—49].

В 2 исследованиях рассматривали однофотонную эмиссионную КТЦГ как альтернативу обычной КТЦГ для выявления локализации дефекта. Ее чувствительность и точность составила 94 и 79% соответственно [47], а чувствительность и точность этих методов вместе — 94—100 и 91% [47, 48].

По сравнению с МРЦГ КТЦГ имеет более низкие показатели чувствительности 33—72% (МРЦГ без контраста 67—93%, с интратекально введенным гадолинием — 80%) [44]. Однако по сравнению с МРЦГ КТЦГ обходится дешевле.

Ряд авторов [37, 50] сообщают, что при сочетании КТВР и МРТ чувствительность повышается до 100%, и эти методы диагностики неинвазивные.

Таким образом, КТЦГ, хотя и имеет более низкую чувствительность и точность по сравнению с другими методами, однако широко используется в диагностике назальной ликвореи до настоящего времени [37, 43—50].

Флуоресцеиновый тест. Эндолюмбальное введение флуоресцеина позволяет точно локализовать дефект в основании черепа во время диагностической эндоскопии или оперативного вмешательства (рис. 4).

Оценка флуоресцеинового теста в литературе еще не имеет определенности, так как отсутствуют четкие рекомендации относительно дозировки и алгоритма введения препарата. Впервые метод флуоресцеиновой диагностики использовали F. Kirchner и соавт. в 1960 г. [51].

В базах данных Pubmed найдено 7 исследований, целью которых было изучить точность и безопасность флуоресцеинового теста. В исследованиях сообщается, что с его помощью дефект определяется в 46—100% случаев [52—57]. R. Seth и соавт. [52] отмечают, что введение флуоресцеина во время операции не оказывает статистически значимого влияния на частоту рецидивов назальной ликвореи.

Важным вопросом, широко обсуждаемым в литературе, является безопасность этого диагностического ме-



Рис. 4. Определение точного места дефекта с помощью флуоресцеинового теста.

Эндоскоп 0 градусов.

тода. Последние исследования показали, что побочные эффекты, во-первых, непосредственно связаны с дозировкой и концентрацией флуоресцеина, а во-вторых, управляемы. R. Keerl и соавт. [53] сообщают о своем опыте диагностики назальной ликвореи с помощью флуоресцеинового теста. В их серии наблюдений выполнено 420 введений флуоресцеина в дозировке 0,5–2,0 мл 0,5–5% флуоресцеина, что эквивалентно 2,5–100 мг. J. Moseley и соавт. [54] проводили опрос 1111 членов Американской ассоциации нейрохирургов, касающийся методики введения препарата. По их данным, флуоресцеин используется в дозе 0,1–5 мл 5% флуоресцеина, разведенного в 0–10 мл ЦСЖ пациента. Есть сообщения о серьезных побочных эффектах, таких как парез нижних конечностей, эпилептические приступы, нарушение функции черепно-мозговых нервов, летальный исход, которые возникали при введении препарата в высоких дозах — 500–1250 мг [55, 56]. В дозах 25–50 мг могут возникнуть незначительные побочные эффекты, которые объясняются не только одним действием флуоресцеина [55–57]. В США используются, как правило, самые низкие дозы и концентрация флуоресцеина: 0,5–2,0 мл 0,5% флуоресцеина (2,5–10 мг), разведенного в ЦСЖ [58].

При поиске литературы мы обнаружили 3 статьи, в которых рассматривалась проблема местного использования флуоресцеина для диагностики. Авторы [58–60] предлагали вводить флуоресцеин в полость носа. Препарат при смешивании с ЦСЖ изменяет цвет. Как сообщается, точность при этом равна 100%. Однако не проводилось контролируемых исследований с использованием других прозрачных жидкостей, таких как назальный секрет, физиологический раствор. Поэтому не ясно, каков процент ложноположительных реакций при местном введении флуоресцеина.

Флуоресцеиновый тест — один из вариантов подтверждения и определения локализации ликворной фистулы. Преимущество его в высокой точности, выполне-

нии в реальном времени и низкой стоимости. Однако необходимы новые, подробные исследования, чтобы разработать наиболее безопасные и эффективные методики применения препарата [52–60].

Дискуссия

Для диагностики назальной ликвореи существует множество методов. Этот обзор показывает, что диагностические тесты довольно значительно различаются по чувствительности, специфичности, точности, инвазивности и стоимости. Хотя по данным анализа мировой литературы, невозможно сформулировать точные клинические рекомендации, но на их основании был разработан некий оптимальный алгоритм для диагностики назальной ликвореи.

В 2002 г. J. Zapalas и соавт. [15] предложили алгоритм, который был усовершенствован в 2016 г. M. Gretchen и соавт. [35]. Диагностика назальной ликвореи преследует 2 задачи: подтверждение диагноза и определение локализации дефекта. Учитывая точность и финансовые затраты на проведение диагностических тестов, авторы пришли к выводу, что лучшими методами для подтверждения назальной ликвореи является определение бета-2-трансферрина или бета-трасе-протеина, для локализации дефекта — КТВР.

При рассмотрении всех преимуществ и недостатков определение бета-2-трансферрина продолжает оставаться лучшим тестом для подтверждения ликвореи в США. По данным обзора можно сделать вывод, что определение бета-трасе-протеина, возможно, предпочтительнее, но это недоступно в США.

Из-за высокой стоимости, имеющихся рисков, низкой чувствительности, специфичности и точности не рекомендуется рутинное использование радионуклидной цистернографии. Отсутствие соответствующих работ за последнее время позволяет рассматривать данный метод уже только в историческом контексте.

По данным M. Gretchen и соавт. [35], МРЦГ без контраста может быть столь же эффективной для подтверждения ликвореи, как и радионуклидная цистернография, при этом МРЦГ неинвазивна и более доступна. Поэтому, если нет возможности для проведения бета-2-трансферринового теста или результаты сомнительны (например, из-за недостаточного количества назального секрета), методом выбора, подтверждающим ликворею, является МРЦГ. Эти выводы дополняют алгоритм J. Zapalas и соавт. [15], которые в 2002 г. не использовали этот метод.

Для определения локализации дефекта методом выбора по-прежнему является КТВР, так как она легкодоступна, неинвазивна и обладает высокой точностью, а также почти в 3 раза дешевле МРЦГ. Поэтому мы согласны с алгоритмом J. Zapalas и M. Gretchen и соавт. [15, 35] в том, что для определения локализации дефекта в первую очередь нужно делать КТВР.

Все исследования за последнее время [43–49], касающиеся КТЦГ, ставят под сомнение первостепенность этого метода в определении локализации фистулы, что связано с его инвазивностью, меньшей чувствительностью, специфичностью и точностью, чем КТВР.

Флуоресцеиновый тест можно использовать как для подтверждения ликвореи, так и для определения локализации, в том числе интраоперационно. Но из-за существенных рисков, связанных с введением препарата, авто-

Сводные данные разных методов диагностики назальной ликвореи

Метод исследования	Чувствительность	Специфичность	Стоимость, \$	Инвазивность
Глюкозный тест, %	80—100	0—45%	Низкая	—
β 2-трансферриновый тест, %	87—100	71—100	37,90	—
β -trase-протеиновый тест, %	91—100	86—100	20,31	—
Компьютерная томография высокого разрешения, %	44—100	85—100	280,32	—
Компьютерная цистернография, %	33—72	94	542,76	+
Магнитно-резонансная цистернография, %	56—94	57—100	807,34	—
Флуоресцеиновый тест, %	73—100	100	?	+

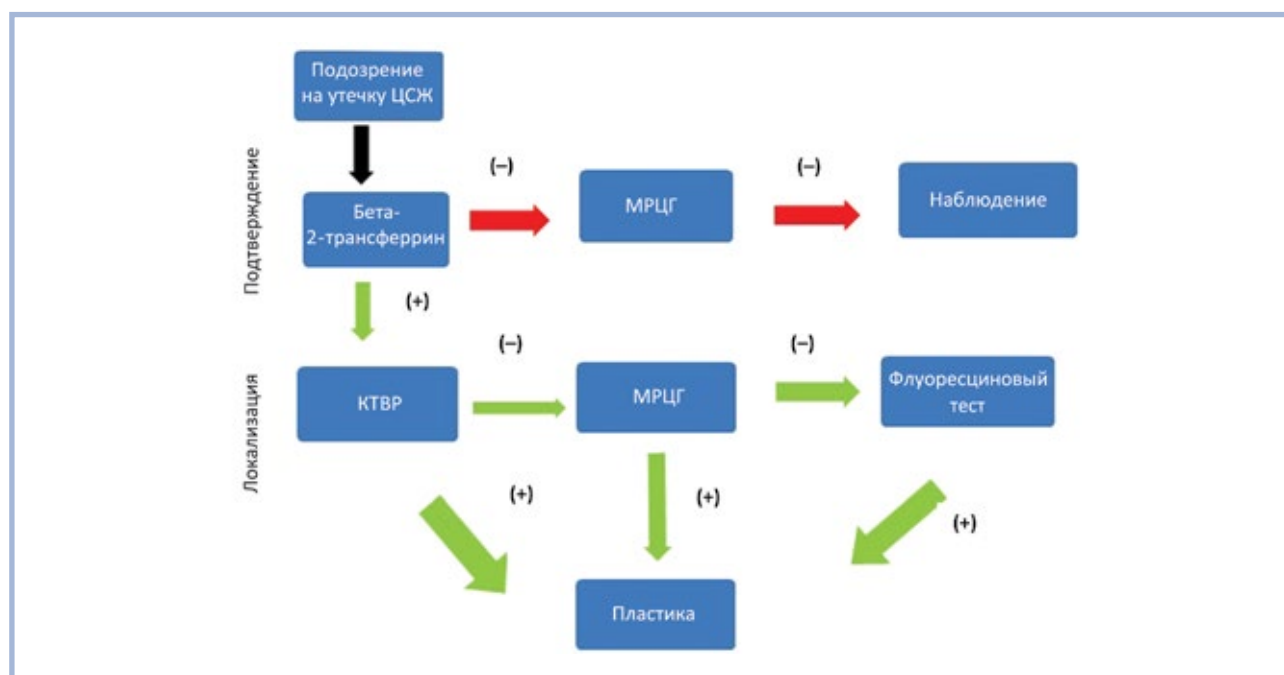


Рис. 5. Алгоритм, предложенный Gretchen и соавт. в 2016 г.

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, КТВР — компьютерная томография высокого разрешения, МРЦГ — магнитно-резонансная цистернография.

ры предлагают использовать его в качестве дополнительного метода. J. Zapalas и соавт. [15] ставят флуоресцеиновый тест на 3-е место после КТВР и МРЦГ. Однако после 2002 г. появилось много публикаций, свидетельствующих о безопасности и высокой эффективности метода при введении препарата в малых дозах [56—60]. Тем не менее требуется дальнейшее проведение исследований по изучению этой темы и разработки оптимальной методики применения флуоресцеина. Сводные данные по чувствительности, специфичности, точности, стоимости представлены в таблице.

В общей сложности с 2002 г. имеется мало публикаций, которые изменяют алгоритм J. Zapalas [15], исключением является замена радионуклидной цистернографии на МРЦГ в исследовании M. Gretchen и соавт. [35]. Обновленный алгоритм представлен на рис. 5.

Практика доказательной медицины подразумевает объединение научных данных с индивидуальным подходом к каждому пациенту с назальной ликвореей. В случае диагностики назальной ликвореи доказательства, включенные в данный обзор, к сожалению, не очень надежны,

что указывает на необходимость проведения более точных исследований.

В России для подтверждения назальной ликвореи используется глюкозный тест, в связи с отсутствием лаборатории для определения бета-2-трансферрина и бета-trase-протеина. С 2017 г. совместно с Институтом биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Федеральным научно-клиническим центром физико-химической медицины ФМБА России и НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России запущен проект изучения содержания бета-trase-протеина в носовом секрете. Для определения ликвореи и локализации дефекта в качестве рутинного метода до сих пор используется КТЦГ, так как она входит в список квотируемых диагностических методов. МРЦГ не входит в перечень методов диагностики назальной ликвореи, оплачиваемых государством, в связи с чем ее использование ограничено. В 2016 г. Государственный научный центр НИОПИК зарегистрировал синтезированный препарат Флуоресцеин, аналогичный зарубежному препарату Флуоресцеин-Новартис.

В НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко ведется активная работа по его внедрению в практическую медицину.

Выводы

1. Учитывая чувствительность, специфичность, точность и финансовые затраты на проведение диагностических тестов, лучшим методом подтверждения назальной ликвореи признано определение бета-2-трансферрина или бета-трасе-протеина, для локализации дефекта — КТ высокого разрешения.

2. В случае диагностики назальной ликвореи доказательства, включенные в данный обзор, к сожалению, не очень надежные, что указывает на необходимость проведения более точных исследований.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.В., Н.А.

Сбор и обработка материала — Е.В., Н.А.

Написание текста — Е.В., Н.А.

Редактирование — Д.Н., Д.Н., А.Д

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schlosser RJ, Woodworth BA, Wilensky EM, Grady MS, Bolger WE. Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a variant of benign intracranial hypertension. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:495-500. <https://doi.org/10.1177/000348940611500703>
- Bernal-Sprekelsen M, Alobid I, Mullol J, Trobat F, Tomás-Barberán M. Closure of cerebrospinal fluid leaks prevents ascending bacterial meningitis. *Rhinology*. 2005 Dec;43(4):277-281. [https://doi.org/10.1016/s0194-5998\(03\)01254-3](https://doi.org/10.1016/s0194-5998(03)01254-3)
- Wise SK, Harvey RJ, Patel SJ, Frankel BM, Schlosser RJ. Endoscopic repair of skull base defects presenting with pneumocephalus. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Aug;38(4):509-516. PMID: 19755094
- Грузин П.Т., Ларионов С.Н. Посттравматическая назальная ликворея. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 1999;16:1:40-45. [Gruzin PT, Larionov SN. Posttraumatic nasal liquorrhea. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 1999;16:1:40-45. (In Russ.)].
- Dula DJ, Fales W. The «ring sign»: is it a reliable indicator for cerebral spinal fluid. *Ann Emerg Med*. 1993;22:718-720. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)81855-4](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)81855-4)
- Благовещенская Н.С. Ринологические и отоневрологические данные в диагностике носовой ликвореи и значение их для выбора вида оперативного вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 1995;2:14-19. [Blagoveshchenskaya NS. Rinological and otoneurological data in the diagnosis of nasal liquorrhea and their significance for the choice of the type of surgical intervention. *Herald of otorhinolary*. 1995;2:14-19. (In Russ.)].
- Steedman DJ, Gordon M. CSF rhinorrhoea: significance of the glucose oxidase strip test. *Injury*. 1987;18:327-328. PMID: 3508877
- Chan DT, Poon WS, Ip CP, Chiu PW, Goh KY. How useful is glucose detection in diagnosing cerebrospinal fluid leak. The rational use of CT and beta-2 transferrin assay in detection of cerebrospinal fluid fistula. *Asian J Surg*. 2004;27:39-42. [https://doi.org/10.1016/s1015-9584\(09\)60242-6](https://doi.org/10.1016/s1015-9584(09)60242-6)
- Warnecke A, Auerbeck T, Wurster U, Harmening M, Lenarz T, Stover T. Diagnostic relevance of beta2-transferrin for the detection of cerebrospinal fluid fistulas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1178-1184. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.10.1178>
- Philips BJ, Meguer JX, Redman J, Baker EH. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med*. 2003;29:2204-2210. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1961-2>
- Wood DM, Brennan AL, Philips BJ, Baker EH. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions. *Clin Sci*. 2004;106:527-533. <https://doi.org/10.1042/cs20030333>
- Gorogh T, Rudolph P, Meyer JE, Werner JA, Lippert BM, Maune S. Separation of beta2-transferrin by denaturing gel electrophoresis to detect cerebrospinal fluid in ear and nasal fluids. *Clin Chem*. 2005;51:1704-1710. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.054916>
- McCudden CR, Senior BA, Hainsworth S, Oliveira W, Silverman LM, Bruns DE, Hammett-Stabler CA. Evaluation of high resolution gel beta(2)-transferrin for detection of cerebrospinal fluid leak. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:311-315. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0408>
- Marshall AH, Jones NS, Robertson JJ. An algorithm for the management of CSF rhinorrhoea illustrated by 36 cases. *Rhinology*. 1999;37:182-185. PMID: 10670034
- Zapalac JS, Marple BF, Schwade ND. Skull base cerebrospinal fluid fistulas: a comprehensive diagnostic algorithm. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126:669-676. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125755>
- Bleier BS, Debnath I, O'Connell BP, Vandergrift WA 3rd, Palmer JN, Schlosser RJ. Preliminary study on the stability of beta-2 transferrin in extracorporeal cerebrospinal fluid. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:101-103. <https://doi.org/10.1177/0194599810390887>
- Bateman N, Jones NS. Rhinorrhoea feigning cerebrospinal fluid leak: nine illustrative cases. *J Laryngol Otol*. 2000;114:462-464. <https://doi.org/10.1258/0022215001905850>
- Махмуриян М.С., Кравчук А.Д., Капитанов Д.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Арутюнов Н.В., Литвицкий П.Ф. Диагностика и лечение спонтанной назальной ликвореи у больных с метаболическим синдромом. *Вопросы нейрохирургии*. 2011;46:82-91. [Makhmurian MS, Kravchuk AD, Kapitanov DN, Potapov AA, Likhterman LB, Arutunov NV, Litvitskii PF. Diagnostics and treatment of spontaneous nasal CSF leak in patients with metabolic syndrome. *Voprosy Neurokhirurgii*. N.N Burdenko. 2011;75(4):82-91. (In Russ.)].
- Meco C, Oberascher G, Arrer E, Moser G, Albegger K. Beta-trace protein test: new guidelines for the reliable diagnosis of cerebrospinal fluid fistula. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:508-517. [https://doi.org/10.1016/s0194-5998\(03\)01448-7](https://doi.org/10.1016/s0194-5998(03)01448-7)
- Arrer E, Meco C, Oberascher G, Piotrowski W, Albegger K, Patsch W. beta-Trace protein as a marker for cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Clin Chem*. 2002;48(6 Pt 1):939-941. PMID: 12029013
- Schnabel C, Di Martino E, Gilsbach JM, Riediger D, Gressner AM, Kunz D. Comparison of beta2-transferrin and beta-trace protein for detection of cerebrospinal fluid in nasal and ear fluids. *Clin Chem*. 2004;50:661-663. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024158>
- Bachmann G, Peteret H, Djenabi U, Michel O. Predictive values of beta-trace protein (prostaglandin D synthase) by use of laser-nephelometry assay for the identification of cerebrospinal fluid. *Neurosurgery*. 2002;50: 571-576;discussion 576-577. <https://doi.org/10.1227/00006123-200203000-00027>
- Marentette LJ, Valentino J. Traumatic anterior fossa cerebrospinal fluid fistulae and craniofacial considerations. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991;24:1:151-163. PMID: 2027696
- Casiano RR, Jassir D. Endoscopic cerebrospinal fluid rhinorrhea repair: is a lumbar drain necessary? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121:745-750. <https://doi.org/10.1053/hn.1999.v121.a98754>
- Zlab MK, Moore GF, Daly DT, Yonkers AJ. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: A review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 1992;71:314-317. PMID: 1505380
- Flynn BM, Butler SP, Quinn RJ, McLaughlin AF, Bautovich GJ, Morris JG. Radionuclide cisternography in the diagnosis and management of cerebrospinal fluid leaks: the test of choice. *Med J Aust*. 1987;146:82-84. PMID: 3540552
- Shetty PG, Shroff MM, Fatterpekar GM, Sahani DV, Kirtane MV. A retrospective analysis of spontaneous sphenoid sinus fistula: MR and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:337-342. PMID: 10696020
- Sakurai K, Nishio M, Sasaki S, Ogino H, Tohyama J, Yamada K, Shibamoto Y. Postpuncture CSF leakage: a potential pitfall of radionuclide cisternography. *Neurology*. 2010;75:1730-1734. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318217e733>
- Tahir MZ, Khan MB, Bashir MU, Akhtar S, Bari E. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: an institutional perspective from Pakistan. *Surg Neurol Int*. 2011;2:174. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.90689>
- Eljamel MS, Pidgeon CN. Localization of inactive cerebrospinal fluid fistulas. *J Neurosurg*. 1995;83:795-798. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.5.0795>
- Sillers MJ, Morgan CE, Gammal T. Magnetic resonance cisternography and thin coronal computerized tomography in the evaluation of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Am J Rhinol*. 1997;11:387-392. <https://doi.org/10.2500/105065897781286052>
- Manes RP, Ryan MW, Marple BF. A novel finding on computed tomography in the diagnosis and localization of cerebrospinal fluid leaks without a clear bony defect. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:402-404. <https://doi.org/10.1002/alr.21048>
- LaFata V, McLean N, Wise SK, DelGaudio JM, Hudgins PA. CSF leaks: correlation of high-resolution CT and multiplanar reformations with intraoperative endoscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:536-541. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a0885>

34. Stone JA, Castillo M, Neelon B, Mukherji SK. Evaluation of CSF leaks: high-resolution CT compared with contrast-enhanced CT and radionuclide cisternography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:706-712. PMID: 10319986
35. Gretchen MO, Jeremiah A, Schlosser RJ, Harvey RJ, Orlandi RR. Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: an evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016;6:1. <https://doi.org/10.1002/alf.216373>
36. Арутюнов Н.В., Петрайкин А.В., Корниенко В.Н. Визуализация ликвора на основе магнитно-резонансной томографии. *Вопросы нейрохирургии*. 2000;3:140-144. [Arutyunov NV, Petraykin AV, Kornienko VN. Visualization of the liquid drug on the basis of magnetic resonance imaging. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2000;3:140-144. (In Russ.)].
37. Mostafa BE, Khafagi A. Combined HRCT and MRI in the detection of CSF rhinorrhea. *Skull Base*. 2004;14:157-162;discussion 162. <https://doi.org/10.1055/s-2004-832259>
38. Goel G, Ravishankar S, Jayakumar PN, Vasudev MK, Shivshankar JJ, Rose D, Anandh B. Intrathecal gadolinium-enhanced magnetic resonance cisternography in cerebrospinal fluid rhinorrhea: road ahead? *J Neurotrauma*. 2007;24:1570-1575. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0326>
39. Schuknecht B, Simmen D, Briner HR, Holzmann D. Nontraumatic skull base defects with spontaneous CSF rhinorrhea and arachnoid herniation: imaging findings and correlation with endoscopic sinus surgery in 27 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:542-549. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a0840>
40. Ecin G, Oner AY, Tokgoz N, Ucar M, Aykol S, Tali T. T2-weighted vs. intrathecal contrast-enhanced MR cisternography in the evaluation of CSF rhinorrhea. *Acta Radiol*. 2013;54:698-701. <https://doi.org/10.1177/0284185113478008>
41. Ragheb AS, Mohammed FF, El-Anwar MW. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: diagnostic role of gadolinium enhanced MR cisternography. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2014;45:841-847. <https://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2014.05.010>
42. Algin O, Hakymez B, Gokalp G, Ozcan T, Korfali E, Parlak M. The contribution of 3D-CISS and contrast-enhanced MR cisternography in detecting cerebrospinal fluid leak in patients with rhinorrhoea. *Br J Radiol*. 2010;83:225-232. <https://doi.org/10.1259/bjr/56838652>
43. Арутюнов Н.В., Корниенко В.Н., Фадеева Л.Н., Мамедов Ф.Р. Современные методы исследования патологии ликворной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4:1. [Arutyunov NV, Kornienko VN, Fadeeva LN, Mamedov FR. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2010;4:1. (In Russ.)].
44. Eberhardt KE, Hollenbach HP, Deimling M, Tomandl BF, Huk WJ. MR cisternography: a new method for the diagnosis of CSF fistulae. *Eur Radiol*. 1997;7:1485-1491. <https://doi.org/10.1007/s003300050321>
45. Ozgen T, Tekkok IH, Cila A, Erzen C. CT cisternography in evaluation of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Neuroradiology*. 1990;32:481-484. <https://doi.org/10.1007/bf02426459>
46. Payne RJ, Frenkiel S, Glikstein R, Mohr G. Role of computed tomographic cisternography in the management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Otolaryngol*. 2003;32:93-100. <https://doi.org/10.2310/7070.2003.37260>
47. Zhang G, Wang Z, Hao S, Zhang T, Zhang W, Guo J, Zhang Z. Clinical evaluation of SPECT/CT fusion imaging for the diagnosis and determination of localisation of cerebrospinal rhinorrhea. *Clin Imaging*. 2013;37:847-851. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2013.05.014>
48. Servadei F, Moscatelli G, Giuliani G, Cremonini AM, Piazza G, Agostini M, Riva P. Cisternography in combination with single photon emission tomography for the detection of the leakage site in patients with cerebrospinal fluid rhinorrhea: preliminary report. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140:1183-1189. <https://doi.org/10.1007/s007010050235>
49. Novotny C, Potzi C, Asenbaum S, Peloscek P, Suess E, Hoffmann M. SPECT/CT fusion imaging in radionuclide cisternography for localization of liquor leakage sites. *J Neuroimaging*. 2009;19:227-234. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2008.00270.x>
50. Арутюнов Н.В., Гриндель О.М. КТ-цистернография с современными неонными рентгеноконтрастными препаратами в диагностике базальных ликворей различного генеза. *Вопросы нейрохирургии*. 1994;4:27-29. [Arutyunov NV, Grindel OM. CT-cisternography with modern nonionic radiopaque preparations in the diagnosis of basal cerebrospinal fluids of various genesis. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 1994;4:27-29. (In Russ.)].
51. Kirchner FR, Proud GO. Method for the identification and localization of cerebrospinal fluid, rhinorrhea and otorrhea. *Laryngoscope*. 1960 Jul;70:921-931.
52. Seth R, Rajasekaran K, Benninger MS, Batra PS. The utility of intrathecal fluorescein in cerebrospinal fluid leak repair. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:626-632. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.07.011>
53. Keerl R, Weber RK, Draf W, Wienke A, Schaefer SD. Use of sodium fluorescein solution for detection of cerebrospinal fluid fistulas: an analysis of 420 administrations and reported complications in Europe and the United States. *Laryngoscope*. 2004;114:266-272. <https://doi.org/10.1097/00005537-200402000-00016>
54. Moseley JJ, Carton CA, Stern WE. Spectrum of complications in the use of intrathecal fluorescein. *J Neurosurg*. 1978;48:765-767. <https://doi.org/10.3171/jns.1978.48.5.0765>
55. Javadi SA, Samimi H, Naderi F, Shirani M. The use of low-dose intrathecal fluorescein in endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Arch Iran Med*. 2013;16:264-266. <https://doi.org/10.13165/AIM.004>
56. Placantonakis DG, Tabaei A, Anand VK, Hiltzik D, Schwartz TH. Safety of low-dose intrathecal fluorescein in endoscopic cranial base surgery. *Neurosurgery*. 2007;61(3 Suppl):161-165;discussion 165-166. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000289729.20083.dc>
57. Felisati G, Bianchi A, Lozza P, Portaleone S. Italian multicentre study on intrathecal fluorescein for craniocervical fistulae. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008;28:159-163. <https://doi.org/10.2165/00003495-198300252-00016>
58. Jones ME, Reino T, Gnoy A, Guillory S, Wackym P, Lawson W. Identification of intranasal cerebrospinal fluid leaks by topical application with fluorescein dye. *Am J Rhinol*. 2000;14:93-96. <https://doi.org/10.2500/105065800781692859>
59. Liu HS, Chen YT, Wang D, Liang H, Wang Y, Wang SJ, Wang Y, Chen GQ, Zuo HC. The use of topical intranasal fluorescein in endoscopic endonasal repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Surg Neurol*. 2009;72: 341-345;discussion 346. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2009.03.034>
60. Saafan ME, Ragab SM, Albirmawy OA. Topical intranasal fluorescein: the missing partner in algorithms of cerebrospinal fluid fistula detection. *Laryngoscope*. 2006;116:1158-1161. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000217532.77298.a8>

Поступила 15.11.17

Комментарий

В статье представлен литературный обзор современных методов диагностики назальной ликвореи, основанный на данных 47 научных исследований. В работе представлены проблемы диагностики и четко обоснована их актуальность. Подробно и доступно описаны основные методики, их достоинства и недостатки.

Приведены важнейшие статистические данные: чувствительность, специфичность, точность, доказывающие преимущество одних диагностических тестов над другими. Также большое место в статье отведено анализу безопасности применяемых методов. На основании обзора авторы представляют оптимальный диагностический алгоритм, который практикующие врачи, безусловно, примут на вооружение.

Авторы обращают внимание на недостаточность доказательной базы исследований и отсутствие отработанных методик (например, определения бета-трассе-про-теина, бета-трансферрина в назальном секрете, флуоресцеиновый тест) в России. Таким образом, можно поставить цели и задачи для будущих перспективных научных исследований и повысить качество работы.

Представленная статья является примером современного исследования, оценивающего большой объем литературы, и будет очень полезна в повседневной работе нейрохирургов, оториноларингологов и других специалистов, сталкивающихся с представленным заболеванием.

А.Х. Бекяшев (Москва)