

## ДИАГНОСТИКА БАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕИ ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОГО МАРКЕРА ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ — $\beta$ -TRACE PROTEIN

И.М. Годков, М.В. Андросова, А.Ю. Григорьев\*, И.В. Александрова, Н.В. Педяш, В.В. Крылов

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

\*ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва

**Цель работы:** оценить возможность верификации ликвореи путем определения содержания  $\beta$ -trace protein ( $\beta$ -TP) в выделениях.

**Материалы и методы:** Исследование проведено в 3 этапа. На 1-м этапе исследовали концентрацию  $\beta$ -TP в крови, ЦСЖ и выделениях из носа у больных после трансназальных операций, после ЧМТ или со спонтанной назореей. На 2-м этапе определяли концентрацию  $\beta$ -TP в ЦСЖ у 8 больных с гнойным менингитом и у 7 больных с субарахноидальным кровоизлиянием (САК), а также концентрацию  $\beta$ -TP в крови у 7 больных с острой почечной недостаточностью (ОПН). На 3-м этапе оценивали концентрацию  $\beta$ -TP в выделениях у 17 пациентов с подозрением на базальную ликворею. Определение  $\beta$ -TP проводили на автоматическом нефелометре BN ProSpec путем нефелометрического теста с реактивом N Latex betaTP.

**Результаты:** В результате анализа образцов крови, ЦСЖ и выделений у 13 больных установлено, что концентрация  $\beta$ -TP в крови составила  $0,5 \pm 0,1$  мг/л (от 0,4 до 0,7 мг/л), в ЦСЖ —  $17,2 \pm 8,2$  мг/л (от 9,7 до 37,7 мг/л). при САК концентрация  $\beta$ -TP в ЦСЖ не меняется (составила  $16,2 \pm 7,0$  мг/л), а при менингите концентрация  $\beta$ -TP в ЦСЖ снижается в среднем в 2,2 раза (среднее —  $7,9 \pm 4,2$  мг/л, min — 4,3 мг/л, max — 15,1 мг/л). Содержание  $\beta$ -TP в крови у больных с ОПН повышается незначительно — в среднем до  $1,5 \pm 0,9$  мг/л. При обследовании больных с подозрением на базальную ликворею нефелометрический тест позволил верифицировать наличие ЦСЖ в выделениях в 8 (36,4%) из 22 проб, что повлияло на лечебную тактику. Лабораторный метод оказался неэффективным при микроликворее.

**Заключение:** нефелометрический тест на  $\beta$ -TP является эффективным для диагностики базальной макроликвореи, однако при трактовке результатов следует учитывать наличие у больных гнойного менингита и ОПН.

**Ключевые слова:** ликворея, менингит, черепно-мозговая травма, САК.

**Objective:** to estimate the possibility of liquorrhea diagnostics by identification of  $\beta$ -trace protein ( $\beta$ -TP) concentrations in nasal discharges.

**Material and methods:** The study was conducted in 3 stages. First stage included examination of  $\beta$ -TP concentration in blood, CSF and nasal discharges at patients underwent transnasal operations or suffered from head injury or from idiopathic nasorrhea. Second stage included the identification of  $\beta$ -TP in CSF at 8 patients with purulent meningitis and at 7 patients with subarachnoid hemorrhages (SAH) as well as blood concentration of  $\beta$ -TP at 7 patients with acute renal failure (ARF). Third stage included the estimation of  $\beta$ -TP concentration in nasal discharges at 17 patients suspected on basal liquorrhea. The identification of  $\beta$ -TP was conducted using automatic nephelometer BN ProSpec by nephelometric test with reagent N Latex betaTP.

**Results:** We determined that blood concentration of  $\beta$ -TP was  $0,5 \pm 0,1$  mg/l (from 0,4 till 0,7 mg/l), CSF concentration of  $\beta$ -TP —  $17,2 \pm 8,2$  mg/l (from 9,7 till 37,7 mg/l) analyzing samples of blood, CSF and nasal discharged at 13 patients. The CSF concentration of  $\beta$ -TP unchanged at patients with SAH and was  $16,2 \pm 7,0$  mg/l, but this CSF concentration of  $\beta$ -TP decreased in 2,2 times at average (mean —  $7,9 \pm 4,2$  mg/l, min — 4,3 mg/l, max — 15,1 mg/l) at patients with meningitis. Blood concentration of  $\beta$ -TP increased slightly (up to  $1,5 \pm 0,9$  mg/l at average) at patients with ARF. The nephelometric test allowed identifying CSF in nasal discharges in 8 (36,4%) from 22 samples during examination of patients with suspect for basal liquorrhea that influence on treatment strategy. Laboratory method was ineffective for microliquorrhea diagnostics.

**Conclusion:** nephelometric test for  $\beta$ -TP identification is effective for diagnostics of basal macroliquorrhea however purulent meningitis and acute renal failure must be taking into account during reading the results of analyzes.

**Key words:**  $\beta$ -trace protein, liquorrhea

Базальная ликворея (БЛ) у больных нейрохирургического профиля является частым осложнением проникающей черепно-мозговой травмы (ПЧМТ), краниобазальных нейрохирургических вмешательств и реже — следствием роста краниобазальных опухолей, внутричерепной гипертензии или врожденной дисплазии основания черепа. Диагностика БЛ нередко вызывает слож-

ности и необходимость проведения дифференциального диагноза с такими состояниями, как ринит и синусит, что задерживает своевременное лечение. Определенные трудности представляет и диагностика ликвореи после трансназальных операций, когда в послеоперационном периоде у большинства больных отмечается серозно-геморрагическое отделяемое из носовых ходов в

течение нескольких дней или недель, на фоне которых сложно определить примесь цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Для верификации БЛ и ликворного свища используют компьютерную томографию (КТ) основания черепа, магнитно-резонансную томографию (МРТ) придаточных пазух носа, КТ- и МР-цистернографию, а также лабораторные методы определения уровня глюкозы в выделениях из носа (наружного слухового прохода), либо специфических маркеров ЦСЖ. В данной статье мы представляем результаты собственного исследования возможности верификации ликвореи путем определения содержания  $\beta$ -trace protein ( $\beta$ -ТР) — одного из специфичных маркеров ЦСЖ в выделениях.

## Материалы и методы

С 01.06.2011 г. по 31.08.12 г. в отделениях нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и ФГБУ ЭНЦ МЗСР проведено проспективное исследование, состоящее из 3 этапов. Всего обследовано 52 пациента. На первом этапе исследования определяли концентрации  $\beta$ -ТР в крови, ЦСЖ и отделяемом из носовых ходов у больных с подозрением на БЛ. На втором этапе оценивали концентрацию  $\beta$ -ТР в ЦСЖ при патологических процессах, потенциально влияющих на содержание  $\beta$ -ТР в ЦСЖ — при менингите, САК и почечной недостаточности [7, 12]. На третьем этапе проводили лабораторную диагностику БЛ у больных после ПЧМТ и трансназальных нейрохирургических операций.

На 1-м этапе обследовано 13 больных: 9 больных после операции трансназальной эндоскопической аденомэктомии, 3 больных — после ПЧМТ с клиническими признаками БЛ и один больной со спонтанной назореей. У всех больных определяли концентрацию  $\beta$ -ТР в трех средах: в отделяемом из носовых ходов, в ЦСЖ, взятой путем поясничной пункции, и в сыворотке крови. Сбор отделяемого из носовых ходов, забор крови из локтевой вены и ЦСЖ в пробирки выполняли на 2-й день после операции, либо госпитализации больных в стационар.

На 2-м этапе исследования определяли концентрацию  $\beta$ -ТР у 22 больных: в ЦСЖ у 7 больных с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) (у 3 больных травматического, у 4 — нетравматического генеза) и у 8 больных с гнойным менингитом (у 4 больных — после тяжелой ЧМТ, операций удаления острых внутричерепных гематом и очагов ушиба-размозжения головного мозга, у 4 больных — после операций клипирования разорвавшихся аневризм головного мозга), а также концентрацию  $\beta$ -ТР в крови у 7 больных с острой почечной недостаточностью различного генеза.

Критериями включения пациентов в группу с острой почечной недостаточностью (ОПН) была олигурия менее 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч [5].

На 3-м этапе исследования определяли концентрацию  $\beta$ -ТР в ЦСЖ у 17 больных: у 13 больных с подозрением на БЛ и у 4 больных с ликвореей, подтвержденной при риноскопии. Из 17 пациентов у 9 ото- или ринорея возникла после проникающей ЧМТ, у 4 — после трансназальной эндоскопической аденомэктомии, у одного — после трансназального эндоскопического удаления краниофарингиомы, у одного — со спонтанной назальной ликвореей и у двух — с мукоцеле ячеек решетчатой кости и лобной пазухи, осложнившихся назальной ликвореей. У 13 больных выявлена назоррея, у 4 — оторрея. У больных с ПЧМТ при КТ были верифицированы переломы основания черепа, у пациентов, ранее оперированных по поводу краниофарингиом и аденом гипофиза, во время операции отмечена ликворея через дефект в области диафрагмы турецкого седла.

У 3 больных исследование отделяемого проводили дважды с интервалом в 3 дня, у одной больной трижды (один раз до и два раза после операции пластики ликворной фистулы с интервалом между исследованиями в 3 дня). Таким образом, всего проведено 22 исследования на предмет БЛ. В 13 случаях выделения были собраны в пробирку без среды, в 9 случаях ввиду скудного количества выделений — на ватный шарик.

*Методика иммунологического исследования.* Кровь, ЦСЖ и выделения из носовых ходов и наружных слуховых проходов собирали в пробирки без среды (при скудном количестве выделения собирали на ватные шарики, помещенные в носовые ходы или наружные слуховые проходы). Для анализа концентрации  $\beta$ -ТР в сыворотке ее выделяли из венозной крови больных путем центрифугирования. После этого образцы в пробирках замораживали до  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения лабораторного исследования.

Определение  $\beta$ -ТР проводили в лаборатории клинической иммунологии. На автоматическом нефелометре BN ProSpec (Dade Behring, Германия-США) выполняли нефелометрический тест с реактивом N Latex betaTR (Siemens, Германия), позволяющим выявлять концентрацию  $\beta$ -ТР в исследуемых образцах. Для анализа содержания  $\beta$ -ТР в образцах, полученных на ватных шариках, планировали выполнять тест после отделения среды путем центрифугирования и последующего разбавления образца до получения минимально необходимого количества для проведения теста — до 0,5 см<sup>3</sup>.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA) с использованием непараметрических методов —  $\chi^2$ , критерия Краскела-Уоллиса и метода Спирмена. Межгрупповые отличия считали статистически значимыми при коэффициенте  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

### Первый этап

В результате анализа образцов крови, ЦСЖ и выделений у 13 больных установлено, что концен-

трация  $\beta$ -ТР в крови составила  $0,5 \pm 0,1$  мг/л (от 0,4 до 0,7 мг/л), в ЦСЖ —  $17,2 \pm 8,2$  мг/л (от 9,7 до 37,7 мг/л). Содержание  $\beta$ -ТР в ЦСЖ было в среднем в 39,7 раз больше, чем в крови. Концентрация  $\beta$ -ТР в выделениях из носовых ходов и наружных слуховых проходов значительно варьировала — от 0,4 до 18,2 мг/л, медиана составила 0,7 мг/л (квартили — 0,5 и 2,2). Относительно концентрации  $\beta$ -ТР в выделениях, больных можно условно разделить на 3 группы: с концентрацией  $\beta$ -ТР  $0,6 \pm 0,2$  мг/л (от 0,4 до 0,8 мг/л, медиана — 0,70 мг/л),  $2,5 \pm 0,5$  мг/л (от 2,2 до 2,8 мг/л) и  $16,9 \pm 2,6$  мг/л (от 13,9 до 18,5 мг/л) (табл. 1). Межгрупповые различия статистически значимы ( $\chi^2=9,5$ ;  $p=0,009$ ). Сопоставляя среднее содержание  $\beta$ -ТР в ЦСЖ и выделениях, можно заключить, что у больных 1-й группы ликвореи не было, у больных 2-й группы результат анализа был сомнительным, а у больных 3-й группы была ликворея.

Таблица 1 / Table 1

Содержание  $\beta$ -ТР в крови, ЦСЖ и выделениях /  
Concentrations of  $\beta$ -TR in blood, CSF and discharges

| Больной,<br>№ п/п | Патология            | Конц. $\beta$ -ТР<br>в крови, мг/л | Конц. $\beta$ -ТР<br>в ЦСЖ, мг/л | Конц. $\beta$ -ТР<br>в выделе-<br>ниях, мг/л |
|-------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|
| 1                 | АГ, ПО<br>назоря     | 0,5                                | 15,5                             | 0,5                                          |
| 2                 | ПЧМТ,<br>оторея      | 0,4                                | 11,2                             | 2,2                                          |
| 3                 | АГ, ПО<br>назоря     | 0,7                                | 23,3                             | 0,7                                          |
| 4                 | ПЧМТ,<br>оторея      | 0,5                                | 11,7                             | 0,5                                          |
| 5                 | АГ, ПО<br>назоря     | 0,5                                | 15,4                             | 2,8                                          |
| 6                 | АГ, ПО<br>назоря     | 0,4                                | 19,6                             | 0,4                                          |
| 7                 | АГ, ПО<br>назоря     | 0,6                                | 26,2                             | 0,7                                          |
| 8                 | АГ, ПО<br>назоря     | 0,4                                | 37,7                             | 0,8                                          |
| 9                 | АГ, ПО<br>назоря     | 0,6                                | 16,8                             | 0,7                                          |
| 10                | Спонтанная<br>назоря | 0,4                                | 12,3                             | 18,2                                         |
| 11                | АГ, ПО<br>назоря     | 0,4                                | 11,6                             | 0,4                                          |
| 12                | АГ, ПО<br>назоря     | 0,3                                | 9,7                              | 18,5                                         |
| 13                | КФ, ПО<br>назоря     | 0,3                                | 13,1                             | 13,9                                         |

АГ — аденома гипофиза, ПО — послеоперационная,  
КФ — краниофарингиома.

### Второй этап

На втором этапе исследования определяли концентрации  $\beta$ -ТР в ЦСЖ у больных со вторичным гнойным менингитом и САК, а также концентрации  $\beta$ -ТР в крови у больных с ОПН. Было установлено, что при САК концентрация  $\beta$ -ТР в

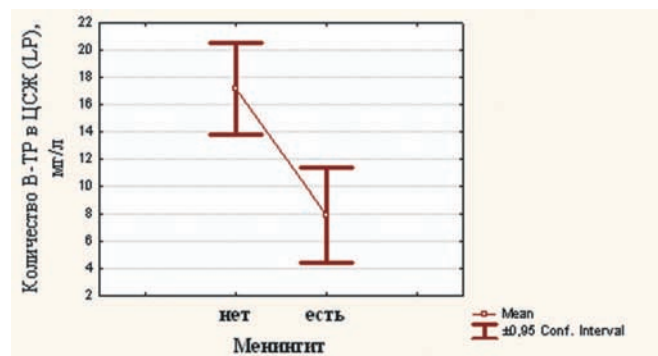


Рис. 1. Концентрация  $\beta$ -ТР в ЦСЖ в зависимости от развития менингита.

Fig. 1. CSF concentration of  $\beta$ -TR depending on meningitis development.

ЦСЖ не меняется (составила  $16,2 \pm 7,0$  мг/л), а при менингите концентрация  $\beta$ -ТР в ЦСЖ снижается в среднем в 2,2 раза (среднее —  $7,9 \pm 4,2$  мг/л, min — 4,3 мг/л, max — 15,1 мг/л) (рис. 1). При анализе не было выявлено корреляции уровня  $\beta$ -ТР с концентрацией белка, цитозом и относительным количеством лейкоцитов ЦСЖ.

Было установлено, что содержание  $\beta$ -ТР в крови у больных с ОПН незначительно повышается — в среднем до  $1,5 \pm 0,9$  мг/л. У одного пациента было повышение концентрации  $\beta$ -ТР крови до 3,1 мг/л (табл. 2). При статистическом анализе не было выявлено корреляции концентрации креатинина, мочевины и общего белка с концентрацией  $\beta$ -ТР крови.

Таблица 2 / Table 2

Содержание  $\beta$ -ТР, креатинина и мочевины в крови больных с ОПН / Blood concentrations of  $\beta$ -TR, creatinine and urea at patients with acute renal failure

| Больные<br>(№ п/п) | Основной диа-<br>гноз                                                        | Креатинин,<br>мкмоль/л | Мочевина,<br>ммоль/л | $\beta$ -ТР, мг/л |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|
| 1                  | Разрыв АА<br>ПСА, САК*                                                       | 294                    | 41,4                 | 3,1               |
| 2                  | УГМ** тяже-<br>лой степени                                                   | 96                     | 14,5                 | 0,5               |
| 3                  | Инфаркт<br>ствола мозга                                                      | 212                    | 21,2                 | 0,8               |
| 4                  | Спаечная бо-<br>лезнь брюш-<br>ной полости,<br>синдром<br>мальабсорб-<br>ции | 210                    | 24,0                 | 1,8               |
| 5                  | УГМ** тяже-<br>лой степени                                                   | 218                    | 18,3                 | 1,2               |
| 6                  | ОПН неясного<br>генеза                                                       | 244                    | 9,5                  | 1,3               |
| 7                  | ПТК, МН                                                                      | 246                    | 16,9                 | 1,1               |

Примечания.

Разрыв АА ПСА, САК\* — разрыв аневризмы передней соединительной артерии, субарахноидальное кровоизлияние; УГМ\*\* — ушиб головного мозга; ПТК, МН — позиционная травма конечностей, миоглобинурийный нефроз.

На 3-м этапе выполнено исследование содержания  $\beta$ -ТР в выделениях при подозрении на БЛ у 17 больных — всего выполнено 22 исследования (у 3 больных исследование выделений проводили дважды, у одной больной — 3 раза). Содержание  $\beta$ -ТР в выделениях значительно варьировало и в среднем составило 10,6 мг/л (медиана — 2,4 мг/л, межквартильный размах — от 1,0 до 23,4 мг/л), наименьшая концентрация была 0,4 мг/л, наибольшая — 28,7 мг/л.

Шесть проб было набрано на ватный тампон (3 пробы из наружных слуховых проходов, 3 пробы — из носовых ходов). Нам не удалось собрать выделения с тампонов путем центрифугирования по техническим причинам, очевидно, ввиду небольшого количества выделений либо большой гигроскопичности тампонов. Нефелометрический метод позволил нам определить лишь абсолютное количество  $\beta$ -ТР в каждой пробе — от 0,002 до 1,4 мг (медиана — 0,1 мг, межквартильный размах — 0,02—0,2 мг). При этом установить концентрацию  $\beta$ -ТР в образце оказалось невозможным, так как для этого необходимо знать исходный объем выделений. Ввиду этого судить о составе выделений на основании лабораторного анализа не представлялось возможным и мы оценивали результаты только анализа содержания  $\beta$ -ТР в выделениях, собранных в пробирки.

Положительными мы считали результаты теста, согласно наиболее строгим рекомендациям Н. Reiber и соавт. (2008 г.), практически исключая возможность ложноотрицательного результата, когда получали концентрацию  $\beta$ -ТР в образце более 1,1 мг/л.

Положительные результаты теста на БЛ отмечены в 8 (36,4%) из 22 проб. В 6 наблюдениях ликвора была верифицирована при первичном обследовании, у одного больного после операции трансназального эндоскопического удаления стелбной краниофарингиомы, а также у одной больной с посттравматической ликворной фистулой до и после операции пластика фистулы (табл. 3).

Последнее клиническое наблюдение является примером эффективности теста на  $\beta$ -ТР в каче-

стве скринингового метода. Пациентке с ПЧМТ, ликворной фистулой в области верхней стенки основной пазухи, верифицированной при помощи КТ основания черепа и КТ-цистернографии, было выполнено исследование выделений на  $\beta$ -ТР. Концентрация  $\beta$ -ТР составила 24,6 мг/л. Больной была выполнена трансназальная эндоскопическая пластика ликворной фистулы. Для уменьшения ликворного давления на 5 дней был установлен поясничный дренаж. После операции у больной сохранялись серозные выделения в небольшом количестве из левой ноздри, через которую осуществляли трансназальную эндоскопическую пластику. При риноскопии достоверных признаков ликвореи не было. На 5-й день после операции серозные выделения были набраны в пробирку, проведен тест на  $\beta$ -ТР: концентрация составила 0,4 мг/л, результат был расценен как отрицательный. Поясничный дренаж был удален. На 8-й день было отмечено интенсивное истечение бесцветной прозрачной жидкости преимущественно из левой ноздри. Повторный тест на  $\beta$ -ТР дал положительный результат — концентрация  $\beta$ -ТР составила 2,4 мг/л. Больной был вновь установлен поясничный дренаж, на фоне которого выделения из носа полностью прекратились к концу 2-х суток. Дренаж был удален на 4-е сутки. В последующем рецидивов ликвореи не наблюдали, больная была выписана домой.

## Обсуждение

$\beta$ -ТР был впервые описан J. Clausen в 1961 г. как протеин, высокоспецифичный для ЦСЖ [2] (второе название — простагландин-D-синтаза). Из всех белков у  $\beta$ -ТР наиболее высокое соотношение концентрации в ЦСЖ и в плазме крови. Так, соотношение концентрации белка S-100B — 18:1, tau-protein — 10:1, custatin C — 5:1, neuron-specific enolase (NSE) — 1:1. Концентрация остальных, неспецифичных для ЦСЖ, белков (альбумина, Ig классов A, M и G) выше в плазме крови, чем в ЦСЖ [7]. По данным Н. Reiber (2001 г.), концент-

Таблица 3 / Table 3

Концентрация  $\beta$ -ТР в пробах больных с подтвержденной ликвореей / Concentration of  $\beta$ -ТР in samples at patients with confirmed liquorrhea

| Больные, №№ п/п | Диагноз                                                | $\beta$ -ТР (мг/л) до лечения | Лечение        | $\beta$ -ТР (мг/л) после лечения |
|-----------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------------------------|
| 1               | ПЧМТ, отоликворея                                      | 1,2                           | консервативное | -                                |
| 2               | Мукоцеле, назоликворея                                 | 24,1                          | ИМ, ПЛФ        | -                                |
| 3               | Мукоцеле, назоликворея                                 | 18,4                          | ИМ, ПЛФ        | -                                |
| 4               | Спонтанная назальная ликворея                          | 23,4                          | консервативное | -                                |
| 5               | ПЧМТ, отоликворея                                      | 10,5                          | консервативное | -                                |
| 6               | Краниофарингиома, послеоперационная назальная ликворея | 28,7                          | ПЛФ            | -                                |
| 7               | ПЧМТ, назальная ликворея                               | 24,6                          | ПЛФ            | 0,4*;<br>2,4**                   |

\* — через 5 дней после операции;

\*\* — через 8 дней после операции;

ИМ — иссечение мукоцеле;

ПЛФ — пластика ликворной фистулы.



рация  $\beta$ -ТР в ЦСЖ в среднем составляет 16,6 мг/л (варьирует от 9,4 до 32,6 мг/л) [7, 9], что в 34 раза выше, чем в сыворотке крови и в 1000 раз выше, чем в слизи носовой полости [7].

$\beta$ -ТР вырабатывается клетками лептоменингса, поэтому наибольшая его концентрация установлена в конвекситальном субарахноидальном пространстве головного мозга — до 30 мг/л, меньшая — в конечной цистерне и желудочках головного мозга — в среднем 16,6 и 1,5 мг/л соответственно [7]. В связи с этим концентрация  $\beta$ -ТР в выделениях при ликворее может быть больше, чем в ЦСЖ из поясничного канала.

В нашем исследовании удалось обнаружить, что концентрация  $\beta$ -ТР в ЦСЖ, взятой при поясничной пункции из конечной цистерны, составляет от 9,7 до 37,7, в плазме крови — от 0,248 до 0,668 мг/л и соотношение концентрации  $\beta$ -ТР в ЦСЖ и крови — от 24,7 до 95,4 (в среднем — 39,7).

Первоначально для выявления  $\beta$ -ТР исследователи применяли метод иммуноэлектрофореза, затем — с 2001 г. — нефелометрический метод. Тест на  $\beta$ -ТР отличают высокая чувствительность и специфичность, которые при правильной трактовке результатов достигают 100%. По данным Т. Gorogh (2005 г.), для проведения анализа необходимо 5 мкл образца исследуемой среды. При скудном количестве отделяемого из носовых ходов его абсорбируют на ватный шарик, затем жидкость получают путем центрифугирования образца. После этого до проведения анализа жидкость может быть разбавлена физиологическим раствором в соотношении 1:2, 1:4, либо 1:10 [8]. Однако для правильного разведения образца необходимо знать его первоначальный объем, что при сборе выделений на шарик исключается. В связи с этим нам не удалось установить концентрации  $\beta$ -ТР у больных со скудными выделениями, собранными на ватные тампоны, и мы могли установить только абсолютное количество  $\beta$ -ТР. Таким образом, на наш взгляд, диагностические возможности метода при микроликворее ограничены.

При клинически выявляемой ликворее в результате теста удается установить концентрацию  $\beta$ -ТР от 0,36 до 53,6 мг/л, в среднем 2,4 мг/л [8]. Очевидно, концентрация  $\beta$ -ТР зависит от интенсивности ликвореи, примеси крови и слизи. Долю примеси крови или слизи к ЦСЖ во многом определяет механизм возникновения ликвореи (посттравматическая, послеоперационная), так как после трансназальных операций в той или иной мере всегда определяется выделение слизи из полости носа, что связано с реакцией слизистой оболочки полости носа на вмешательство.

В редких наблюдениях концентрация  $\beta$ -ТР в выделениях может быть выше, чем в ЦСЖ, полученной путем пункции конечной цистерны. Этот феномен объясняется тем, что  $\beta$ -ТР вырабатывается клетками лептоменингса базальных цистерн и его содержание в них наиболее высокое [7].

Большинство авторов полагают, что тест можно считать положительным при концентрации  $\beta$ -ТР в отделяемом из полости носа выше 1,0—1,31 мг/л

[1, 10]. При такой трактовке результатов чувствительность теста достигает 99—100%, специфичность — 97—100%.

М.Н. Samraio и соавт. (2009) считают тест положительным при обнаружении в образце  $\beta$ -ТР в концентрации более 0,496 мг/л [11].

Н. Reiber и соавт. в своей работе показали, что при концентрации  $\beta$ -ТР в образце более 0,35 мг/л тест можно считать положительным [8], однако данное пороговое значение (0,35 мг/л) адекватно для анализа примеси ЦСЖ к слизи полости носа без примеси крови. По мнению Н. Reiber и соавт., при примеси крови к исследуемой среде пороговым значением следует считать 1,0—1,11 мг/л.

Нами было установлено, что примесь крови к ЦСЖ при САК не влияет на концентрацию  $\beta$ -ТР в ЦСЖ. Однако, учитывая, что в крови содержание  $\beta$ -ТР выше, чем в слизи, с утверждением Н. Reiber можно согласиться.

Наиболее точное обследование больных предлагают L. Risch и соавт. (2005). Авторы считают тест положительным при выявлении  $\beta$ -ТР в отделяемом из носовых ходов в концентрации более 1,11 мг/л. При выявлении маркера в концентрации от 0,68 до 1,11 мг/л исследуют соотношение концентрации  $\beta$ -ТР в ЦСЖ и плазме. Тест считают положительным при коэффициенте соотношения более 4,9 [11].

Некоторые авторы полагают, что интерпретация результата теста усложняется при наличии у больного с БЛ почечной недостаточности и при возникновении бактериального менингита [7, 12], ввиду возможности получения ложноотрицательного результата теста [3]. Однако на основании наших результатов можно утверждать, что развитие менингита не влияет на эффективность лабораторной диагностики ликвореи, так как у больных менингитом концентрация  $\beta$ -ТР в ЦСЖ хотя и уменьшается, остается на порядок выше, чем в крови, и еще в большей степени превышает концентрацию в слизи.

По данным некоторых авторов, у больных с почечной недостаточностью концентрация  $\beta$ -ТР в плазме может быть повышена в 35 раз [4, 6], то есть соответствовать концентрации  $\beta$ -ТР в ЦСЖ. Н.Ф. Petereit и соавт. (2001) полагают, что у больных с почечной недостаточностью может быть получен ложноположительный тест на ликворею. Мы провели анализ концентрации  $\beta$ -ТР у 7 больных с ОПН различного генеза. Только у одного пациента мы обнаружили повышение концентрации  $\beta$ -ТР крови до 3,1 мг/л, а в среднем концентрация  $\beta$ -ТР в этой группе составила 1,4 мг/л (в 2,7 раза больше, чем в крови больных основной группы, но в 12,2 раза меньше, чем в ЦСЖ). Поэтому, на наш взгляд, почечная недостаточность должна быть принята во внимание у больных при подозрении на БЛ лишь при сомнительном результате теста на  $\beta$ -ТР.

#### Выводы

1. Нефелометрический тест на  $\beta$ -ТР является эффективным для диагностики базальной макроликвореи.

2. Тест может быть применим для верификации БЛ при подозрении на ПЧМТ и в качестве скринингового метода у больных после трансназальных операций с риском послеоперационной БЛ.

3. Применение метода ограничено при микроликворее.

4. При трактовке сомнительных результатов теста следует учитывать наличие у больных вторичного гнойного менингита и острой почечной недостаточности.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Крылов Владимир Викторович* — академик РАМН, профессор, руководитель отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

*Годков Иван Михайлович* — к.м.н., научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: i.godkov@yandex.ru

*Андропова М.В.* — к.м.н., врач лаборатории клинической иммунологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

*Григорьев А.Ю.* — д.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением Научного Центра Эндокринологии РАМН

*Александрова И.В.* — д.м.н., профессор, руководитель отделения лечения острых эндотоксикозов НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

*Педяш Н.В.* — клинический ординатор отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Bachmann-Harildstad G.* Diagnostic values of beta-2 transferrin and beta-trace protein as markers for cerebrospinal fluid

- fistula // *Rhinology*. — 2008. — Vol. 46. — P. 82–85.
2. *Clausen J.* Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1961. — Vol. 107. — P. 170 — 172.
3. *Meco C., Oberascher G., Arrer E.* et al. Beta-trace protein test: new guidelines for the reliable diagnosis of cerebrospinal fluid fistula // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2003. — Vol. 129. — P. 508–517.
4. *Melegos D.N., Grass L., Pierratos A.* et al. Highly elevated levels of prostaglandin D synthase in the serum of patients with renal failure // *Urology*. — 1999. — Vol. 53. — P. 32–37.
5. *Ostermann M., Chang R.W.S.* Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35. — P. 1837–1843.
6. *Petereit H.F., Bachmann G., Nekic M.* et al. A new nephelometric assay for -trace protein (prostaglandin D synthase) as an indicator of liquororrhea // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 71. — P. 347–351.
7. *Reiber H.* Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid // *Clinica Chimica Acta*. — 2001. — Vol. 310. — P. 173–186.
8. *Reiber H., Walther K., Althaus H.* Beta-trace protein as sensitive marker for CSF rhinorrhea and CSF otorhea // *Acta Neurol. Scand.* — 2003. — Vol. 108. — P. 359–362.
9. *Reiber H.* Beta-trace protein concentration in nasal secretion: discrepancies and flaws in recent publications // *Acta Neurol. Scand.* — 2004. — Vol. 110. — P. 339–341.
10. *Risch L., Lisec I., Jutzi M.* et al. Rapid, accurate and non-invasive detection of cerebrospinal fluid leakage using combined determination of beta-trace protein in secretion and serum // *Clin. Chim. Acta*. — 2005. — Vol. 351. — P. 169–176.
11. *Sampaio M.H., de Barros-Mazon S., Sakano E., Chone C.T.* Predictability of quantification of beta-trace protein for diagnosis of cerebrospinal fluid leak: cutoff determination in nasal fluids with two control groups // *Am. J. Rhinol. Allergy*. — 2009. — Vol. 23. — P. 585–590.
12. *Tumani H., Reiber H., Nau R.* et al. Beta-trace protein concentration in cerebrospinal fluid is decreased in patients with bacterial meningitis // *Neurosci. Lett.* — 1998. — Vol. 242. — P. 5–8.