

Назальная ликворея как осложнение АКТГ-секретирующей макроаденомы гипофиза у пациентки с морбидным ожирением

Петрова Д.В.*, Дзеранова Л.К., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Лапшина А.М., Воронцов А.В.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – это многосимптомное прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, обусловленное опухолью гипофиза, продуцирующей избыточное количество АКТГ. В большинстве случаев (80–85%) причиной развития болезни является кортикотрофная микроаденома гипофиза (располагающаяся внутри турецкого седла, размерами 3–10 мм, реже определяются множественные микроаденомы) и только в 15% случаев встречается гиперплазия кортикотрофов или макроаденома гипофиза, распространяющаяся за пределы турецкого седла [1–2]. При этом макроаденомы при БИК чаще распространяются супраселлярно (до 10%), инфраселлярный рост опухоли встречается сравнительно редко (до 5%). При стертой клинической картине на первое место могут выступать симптомы, обусловленные развитием «масс-эффекта» опухоли при ее распространении на окружающие гипофиз структуры. Супраселлярный рост приводит к компрессии хиазмы зрительных нервов, что проявляется ограничением полей зрения, инфраселлярный рост – к разрушению дна турецкого седла и развитию назальной ликвореи. Назальная ликворея (НЛ) – истечение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из субарахноидального пространства головного мозга в полость носа вследствие дефектов в костях основания черепа и твердой мозговой оболочке (ТМО). Опасность ликвореи заключается в том, что в результате разгерметизации полости черепа и возникновения сообщения с окружающей средой, возможно проникновение патогенных микроорганизмов в полость черепа с развитием таких угрожающих жизни состояний, как менингит, менингоэнцефалит, вентрикулит. Среди угрожающих жизни осложнений при БИК лидируют инфекционные и сердечно-сосудистые, обусловленные длительным течением самого гиперкортицизма. Но в случае развития НЛ при экспансии опухоли в сфеноидальный синус с разрушением дна турецкого седла возникает непосредственная угроза жизни пациента. В данной статье представлен пример больной с морбидным ожирением и отсутствием специфических клинических проявлений гиперкортицизма, у которой диагноз БИК был поставлен по результатам лабораторно-инструментального обследования, проведенного по поводу развития спонтанной НЛ. В связи с представленным клиническим случаем оговорены необходимые методы первоначального скрининга для своевременного выявления гиперкортицизма и обращено пристальное внимание на возможность развития такого угрожающего жизни осложнения как НЛ у пациентов с БИК при легком течении самого гиперкортицизма. *Ключевые слова:* назальная ликворея, ожирение, макроаденома, гиперкортицизм, аденокортикотропный гормон, болезнь Иценко-Кушинга.

Cerebrospinal fluid rhinorrhea as a complication of ACTH-secreting pituitary macroadenoma in a patient with morbid obesity

Petrova D.V.*, Dzeranova L.K., Grigoriev A.Y., Ivashchenko O.V., Lapshina A.M., Vorontsov A.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow; Dmitriya Ulyanova St., 11, Moscow, Russia 117036

Cushing's disease (CD) is a progressive neuroendocrine disease caused by a pituitary tumor producing excessive amounts of ACTH. In most cases (80–85%) the cause of the disease is a pituitary corticotroph microadenomas (located within the sella, measuring 3–10 mm, rarely multiple microadenomas) and only 15% of cases are presented as corticotroph hyperplasia or pituitary macroadenoma extending beyond the sella. The macroadenomas in CD usually extend suprasellar (10%), infrasellar tumor growth is relatively rare (5%). If the clinical picture is subtle, the symptoms are caused by the development "mass effect" of the tumor as it propagates to the surrounding pituitary structures. Suprasellar growth leads to compression of the optic chiasm with narrowing of visual fields, infrasellar growth destructs the bottom of the sella turcica and may cause nasal cerebrospinal fluid leak, which is dangerous due depressurization of the cranial cavity and its communication with environmental pathogens, development of life-threatening conditions such as meningitis, meningoencephalitis, ventriculitis. Leading life-threatening complications of the CD are infectious and cardiovascular. But in the case of nasal liquororrhea with expansion of the tumor in sphenoid sinus with destruction of the bottom of the sella, there is an immediate threat to the life of the patient. This article presents an example of a patient with morbid obesity and lack of specific clinical manifestations of CD, in whom the diagnosis of disease CD was made on the results of laboratory and instrumental examination, which experienced a spontaneous nasal cerebrospinal fluid leak.

Keywords: cerebrospinal fluid rhinorrhea, obesity, macroadenoma, hypercortisolism, adrenocorticotrophic hormone, ACTH, pituitary Cushing.

*Автор для переписки/Correspondence author — shurpesha@mail.ru

До настоящего времени болезнь Иценко–Кушинга (БИК) остается одним из самых тяжелых прогрессирующих нейроэндокринных заболеваний. Согласно многоцентровому ретроспективному исследованию Mission, среди причин смерти у больных с БИК лидируют тяжелая инфекция или сепсис, обусловленные вторичным иммунодефицитом, и сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт, инсульт). Именно эти осложнения считаются наиболее опасными, и потому им уделяется более пристальное внимание в практическом ведении пациентов. Но в случае формирования макроаденомы гипофиза повышается риск развития осложнений, связанных с экспансивным ростом или инвазией опухоли в окружающие гипофиз структуры, — вторичный гипопитуитаризм, компрессия хиазмы зрительных нервов, повышение внутричерепного давления, паралич черепно-мозговых нервов и др. неврологические нарушения. Одним из таких осложнений является ринорея (или назальная ликворея (НЛ)), возникающая при распространении опухоли в сфеноидальный синус и разрушении дна турецкого седла. При этом у пациента может быть легкая форма течения гиперкортицизма.

По происхождению различают травматическую и нетравматическую ликворею. Травматическая, в свою очередь, делится на акцидентную (вследствие черепно-мозговой травмы) и ятрогенную. Нетравматическая ликворея может быть связана с объемными образованиями головного мозга, врожденной патологией или возникает без установленной причины (идиопатическая). Некоторые авторы относят к спонтанной назальной ликворее (СНЛ) все случаи нетравматической НЛ. Согласно такой классификации, СНЛ делится на первичную (идиопатическую), при которой причину НЛ выяснить не удастся, и вторичную, при которой к образованию ликворной фистулы приводит определенная патология. СНЛ в 55% случаев проявляется на фоне нормального внутричерепного давления (ВЧД) и в 45% — на фоне повышенного ВЧД (при опухолях, гидроцефалии, внутричерепной гипертензии). До настоящего времени нет четких данных о распространенности СНЛ. Средний возраст больных СНЛ, по данным авторов [3], составляет 49,6 года, а индекс массы тела — 35,9 кг/м². *СНЛ встречается чаще у женщин среднего возраста (81%), страдающих ожирением (94%)* [4]. Соотношение мужчин и женщин среди больных СНЛ составляет, по разным данным [3], от 1:1 до 1:2,6. НЛ при нормальном ВЧД может быть обусловлена различными причинами: в 90% случаев врожденными дефектами основания черепа, в оставшихся 10% — опухолями (такими, как остеома лобной/решетчатой кости, назофарингеальная (юношеская) ангиофиброма, назофарингеальная карцинома), инфекциями (менингит, сифилис, туберкулез), при синдроме «пустого» турецкого седла и др. Ряд авторов [5, 6] указывают на связь СНЛ с наследственными заболеваниями, наличием менингоцеле, фокальной атрофией обонятельных нервов в области ситовидной пластинки. Однако в целом этиология СНЛ до сих пор остается недостаточно изученной.

По данным литературы, макроаденомы гипофиза наиболее часто встречаются в структуре неактивных опухолей гипофиза (НОГ). При таких опухолях ликворея встречается до 3% случаев. Частота же развития НЛ при АКТГ-секретирующих макроаденомах гипофиза неизвестна. В представленном клиническом наблюдении описан случай развития СНЛ у пациентки с АКТГ-секретирующей макроаденомой гипофиза.

Больная Б., 30 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ с жалобами на прозрачные жидкие выделения из носа при наклоне головы, головные боли, нарушение менструального цикла, избыточную массу тела, периодически повышенные артериального давления до 140/80 мм рт.ст. Из анамнеза известно, что нарушение менструального цикла по типу опсоолигоменореи появилось около 5 лет назад. При лабораторном обследовании по месту жительства — кортизол крови — 381 нмоль/л, глюкоза крови — 4,4 ммоль/л, инсулин 25,1 мкЕд/мл (N 2,7 — 10,4), индекс НОМА = 4,9 (N менее 3,4). Выделения из носа при наклоне головы стала отмечать в течение последних 6 месяцев. По результатам МРТ головного мозга выявлено объемное образование sellarной области размерами 23*26*24 мм с четкими неровными контурами, образование распространялось интраселлярно с деструкцией дна турецкого седла (рис. 1).

При гормональном анализе крови отмечено повышение АКТГ до 154 пг/мл (N менее 46).

По результатам дообследования на базе ФГБУ ЭНЦ: АКТГ 92,1 пг/мл (N 7–66), кортизол 573,9 нмоль/л (N 123–626), ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона — кортизол 84 нмоль/л (N менее 50 нмоль/л), что подтвердило наличие эндогенного гиперкортицизма. Пациентка консультирована нейрохирургом ФГБУ ЭНЦ — диагностирована НЛ, в связи с чем больной было показано проведение срочного нейрохирургического вмешательства. С целью обследования и подготовки к оперативному лечению пациентка поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ.

При объективном осмотре у пациентки с подтвержденным гиперкортицизмом не наблюдалось характерных специфических клинических проявлений и жалоб. Обращало на себя внимание только нарушение менструального цикла по типу аменореи и наличие морбидного ожирения (ИМТ 46,88).

За время подготовки к оперативному лечению проведен гормональный анализ крови — отмечено значительное повышение АКТГ крови утром до 116,9 пг/мл (N 7,0–66,0) и вечером до 120,3 пг/мл (N 0,0–30,0), кортизол утром — 710,3 нмоль/л (N 123,0–626,0), кортизол вечером — 621,6 нмоль/л (N 46,0–270,0), анализ свободного кортизола в суточной моче — 1273,6 нмоль/сут (60,0–413,0). Таким образом, был подтвержден АКТГ-зависимый гиперкортицизм. С помощью проведения большой пробы с дексаметазоном (кортизол крови снизился с 654 нмоль/л до 64,74 нмоль/л) был поставлен диагноз — болезнь Иценко-Кушинга. Ввиду отсутствия показаний селективный забор крови из каменистых синусов не проводился.

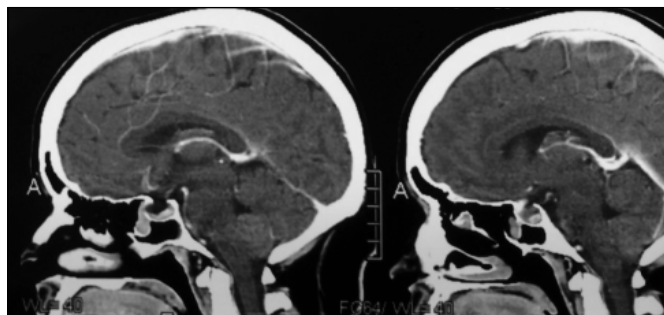


Рис. 1а. МРТ больной Б. Сагитальный срез

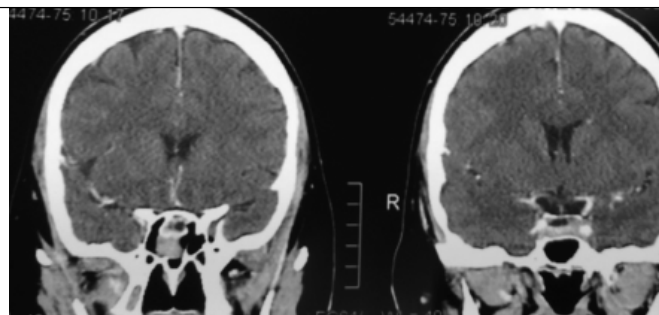


Рис. 1б. МРТ больной Б. Фронтальный срез

Пациентке проведено оперативное лечение — трансназальная аденомэктомия. Визуализировалась опухоль кремового цвета, мягкой консистенции, которая разрушала дно турецкого седла и росла инфраселлярно. После удаления опухоли отмечалось развитие ликвореи из области диафрагмы. Операция была завершена пластикой турецкого седла. По данным иммуногистологического заключения выявлена базофильная аденома гипофиза с положительной иммуноэкспрессией АКТГ в опухолевых клетках.

При контрольном лабораторном обследовании через 2 недели АКТГ крови — 43 пг/мл (N менее 46), кортизол — 141 нмоль/л (N 138–635), у пациентки появились жалобы на сильную тошноту, слабость, утомляемость, головную боль, которые были расценены как признаки надпочечниковой недостаточности — инициирована заместительная терапия глюкокортикоидами с положительным эффектом. В послеоперационном периоде НЛ не наблюдалось.

Особенность описанного клинического наблюдения состоит в том, что БИК была подтверждена только после развития опасного для жизни осложнения — НЛ.

Вопрос своевременной диагностики и лечения гиперкортицизма является одной из приоритетных и наиболее сложных клинических проблем в эндокринологии. При наличии характерных жалоб и определенной клинической симптоматики необходимо заподозрить у пациента гиперкортицизм. Трудности в своевременной клинической диагностике гиперкортицизма заключаются в том, что ни одна из жалоб не является основополагающей, так как клиническая

картина у каждого пациента отличается не только многообразием симптомов, но и различной степенью их выраженности. При слабой выраженности симптомов дифференциальная диагностика, в первую очередь, проводится между функциональным гиперкортицизмом. В нашем клиническом случае дифференциальный диагноз проводился между БИК и метаболическим синдромом, протекающим с морбидным ожирением, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью и гиперлипидемией. У больной Б. наблюдались такие неспецифические клинические проявления, как ожирение, умеренная артериальная гипертензия и нарушение менструального цикла по типу аменореи. Обращало внимание отсутствие характерного перераспределения подкожно-жировой клетчатки, здоровая кожа и волосы, отсутствие не только остеопороза, но и остеопении по данным рентгенденситометрии поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и лучевой кости. Таким образом, у пациентки не было специфических клинических признаков БИК, и на основании клинической картины поставить диагноз болезни Иценко-Кушинга не представлялось возможным, поэтому основными в диагностике стали результаты гормональных исследований, функциональных проб и методов топической диагностики. В реальной клинической практике чаще встречаются ситуации, когда присутствуют известные характерные для БИК внешние признаки и симптомы, но они не всегда связываются с гиперкортицизмом. Пациенты длительное время наблюдаются у различных специалистов: терапевт, кардиолог, гинеколог, психоневролог и др., получают часто безуспешное симптоматическое лечение по поводу артериальной гипертензии, нарушения менструального цикла, сахарного диабета, депрессии и т.д. Поздняя диагностика приводит к тяжелым осложнениям, связанным с длительно существующим гиперкортицизмом. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что диагностический поиск надо проводить при любых сочетаниях признаков и симптомов, свойственных гиперкортицизму, а также он абсолютно необходим среди пациентов с «высоким риском»: молодые пациенты с заболеваниями и состояниями, необычными для возраста (гипертензия, остеопороз, сахарный диабет 2 типа, плохое заживление ран), пациенты с множественными прогрессирующими нарушениями: ожирение (или быстрая прибавка массы тела) в сочетании с общей и мышечной слабостью, легкое образование синяков, матронизм, стрии >1 см и т.д., дети с задержкой роста и увеличением массы тела, пациенты с инсиденталомами надпочечников [7, 8, 9].



Рис. 2. Внешний вид больной Б.

Но в представленном клиническом случае больную неоднократно обследовали на предмет наличия гиперкортицизма, однако были использованы методы с низкой диагностической информативностью — случайное определение уровня кортизола в сыворотке крови. Для первоначального скрининга рекомендуются следующие тесты: определение уровня свободного кортизола в суточной моче, определение уровня свободного кортизола в слюне, собранной пациентом в вечернее время, или ночной подавляющий тест с дексаметазоном (определение уровня кортизола в крови после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23.00) [10]. Более того, для подтверждения диагноза эндогенного гиперкортицизма, как правило, необходимо проведение двух тестов: определение свободного кортизола в слюне в 23.00 и малая проба с дексаметазоном. Однако ни один из них не проводился.

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость своевременного проведения информативных тестов первоначального скрининга у больных «высокого риска» с неспецифическими клиническими проявлениями, что позволяет не только избежать инвалидизирующих осложнений, обусловленных непосредственно хронической гиперсекрецией кортикостероидов, но и осложнений, связанных с экспансией опухоли, в частности такого угрожающего жизни, как НЛ. При условии правильной тактики первоначального скрининга можно было избежать развития у данной пациентки ликвореи и уменьшить объем оперативного лечения, а вместе с тем и риск послеоперационных осложнений. Таким образом, в клинической практике необходимо помнить о том, что хоть и в небольшом проценте случаев, но БИК может быть обусловлена наличием АКТГ-продуцирующей макроаденомы гипофиза с инвазивным ростом и нести риск развития ряда осложнений, обусловленных поражением окружающих гипофиз структур, из которых самым опасным является ликворея.

Необходимо отметить, что в данном случае непосредственной причиной развития ликвореи послужила деструкция дна турецкого седла опухолью, но независимо от этого у больной имелся также ряд возможных predisposing факторов к развитию СНЛ.

Итак, по данным литературы среди общепризнанных этиологических факторов СНЛ, таких как врожденные дефекты основания черепа, гиперпневматизированный клиновидный синус, синдром «пустого» турецкого седла, присутствует и ожирение. Предрасполагающими факторами для развития рецидива СНЛ считаются возраст старше 45 лет, женский пол, ожирение III—IV степени, гипертоническая болезнь, хронические заболевания верхних дыхательных путей.

В данном контексте хотелось бы кратко представить и другие predisposing факторы развития СНЛ. В 66% случаев, по данным авторов [11], причиной СНЛ было заболевание соединительной ткани. Например, синдром Марфана, при котором наблюдается истончение твердой мозговой оболочки, гиперподвижность суставов, отслойка сетчатки в результате генетического нарушения синтеза микротрубочек экстраклеточного

матрикса. Также в качестве причин СНЛ называют врожденные дефекты ситовидной пластинки, задних стенок лобной, решетчатой и клиновидной пазух, девиацию гребня решетчатой кости. Наличие пахионных грануляций вдоль ситовидной пластинки также может приводить к спонтанному истечению ЦСЖ из полости носа. У взрослых одним из самых распространенных факторов развития СНЛ является синдром «пустого» турецкого седла (СПТС), представленный интраселлярным арахноидцеле, которое смещает гипофиз к задней стенке клиновидной пазухи, в результате чего формируется дефект основания седла и возникает НЛ через образовавшуюся фистулу в стенке пазухи. В литературе нет однозначного мнения относительно изменения ВЧД при спонтанной ликвореи (СЛ). Некоторые авторы [12] считают, что ВЧД снижается или остается неизменным при данной патологии. Другие исследователи выделяют повышение ВЧД как независимый фактор развития СНЛ. Однако в исследованиях тех и других авторов большинство пациентов были женского пола (около 81,3%) и страдали ожирением (около 90%), у всех при КТ был выявлен синдром частично или полностью «пустого» седла. По некоторым литературным данным [13, 14], СНЛ считается проявлением или осложнением доброкачественной внутричерепной гипертензии (ДВГ). ДВГ (синоним — «псевдоопухоль мозга») — синдром, характеризующийся повышенным ВЧД при отсутствии клинических, лабораторных и нейровизуализационных признаков патологии мозга. ДВГ — редкое заболевание, часто ассоциировано с ожирением и женским полом. Некоторые авторы [15, 16] считают ожирение фактором риска для развития ДВГ, поскольку избыточная масса тела вызывает повышение интраабдоминального и интраторакального давления. При этом может нарушаться венозный отток, что приводит к развитию ДВГ. Таким образом, патогенез СНЛ сложен и многообразен. Чаще всего, СНЛ обусловлена сочетанием множества факторов, часть из которых до сих пор остается неизвестной. Значимую роль в этиологии и патогенезе заболевания могут играть состояния, сопровождающиеся повышением ВЧД, остеопорозом, нарушениями свертывающей системы крови.

Таким образом, у больной Б. имелись независимые от наличия опухоли факторы риска развития СНЛ — женский пол, морбидное ожирение и артериальная гипертензия.

Итак, БИК является тяжелым хроническим заболеванием среди лиц трудоспособного возраста, смертность от которого при отсутствии своевременного и адекватного лечения превышает таковую в общей популяции. Известно, что летальному исходу при БИК способствуют острые сердечно-сосудистые осложнения, выраженные эндокринно-обменные нарушения, неспецифические инфекционные заболевания, являющиеся непосредственно следствием длительно текущего гиперкортицизма. Однако в 10–15% случаев БИК могут встречаться макроаденомы гипофиза, при интраселлярном росте которых имеется риск развития СНЛ. В таком случае возникает непосредственная угроза жизни пациента

DOI: 10.14341/OMET2014457-61

еще до развития специфических клинических проявлений и осложнений гиперкортицизма. В данной статье приведен клинический пример больной с отсутствием специфических клинических проявлений и осложнений гиперкортицизма, у которой развилась СНЛ в связи с деструктивным ростом макроаденомы гипофиза. В клинической практике необходимо помнить не только о риске развития тяжелых осложнений гиперкортицизма у пациентов с БИК, но и не исклю-

чать вероятность наличия макроаденомы гипофиза, несущей потенциальный риск НЛ, особенно у пациентов с уже имеющимися факторами риска — женский пол, возраст старше 45 лет, морбидное ожирение, артериальная гипертензия, заболевания соединительной ткани, врожденные дефекты черепа, синдром «пустого» турецкого седла, состояния, сопровождающиеся повышением ВЧД, остеопорозом, дефектами свертывающей системы крови.

Литература

1. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Tauchmanová L, Faggiano A, Lombardi G, et al. Cushing's syndrome: aftermath of the cure. *Arch Bras Endocrinol Metab* 2007;51(8):1381–1391. PMID: 18209877. doi: 10.1590/S0004-27302007000800025.
2. Марова Е.И., Арапова С.Д., Манченко О.В. Достижения в лечении болезни Иценко-Кушинга. / Лекции по эндокринологии под редакцией Аметова А.С. — М.: 2009. — С. 196–216 [Marova EI, Arapova SD, Manchenko OV. Dostizheniya v lechenii bolezni Itsenko-Kushinga. In: Lektsii po endokrinologii. Ametov AS, editor. 2009. p. 196–216.]
3. Schlosser RJ, Wilensky EM, Grady MS, Bolger WE. Elevated intracranial pressures in spontaneous cerebrospinal fluid leaks. *Am J Rhinol* 2003;17(4):191–195. PMID: 12962187.
4. Ricchetti A, Burkhard PR, Rodrigo N, Gamulin Z, Côte M, Reverdin A, et al. Skull base cerebrospinal fluid fistula: a novel detection method based on two-dimensional electrophoresis. *Head Neck* 2004;26(5):464–469. PMID: 15122664. doi: 10.1002/hed.10359.
5. Wax M, Ramadan H, Ortiz O, Wetmore S. Contemporary management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 1997;116(4):442–449. doi: 10.1016/S0194-5998(97)70292-4.
6. Ramsden JD, Corbridge R, Bates G. Bilateral cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *J Laryngol. Otol* 2000;114(02):10–1258. doi: 10.1258/0022215001904897.
7. Findling JW, Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2005;34(2):385–402. doi: 10.1016/j.ecl.2005.02.001.
8. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, Yirmibescik S, Caglar E, Yetkin DO, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics* 2010;65(1):9–13. doi: 10.1590/S1807-59322010000100003.
9. Алгоритм обследования и лечения пациентов в эндокринологии / Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.:2008. — С. 1–10 [Algoritm obsledovaniya i lecheniya patsientov v endokrinologii ed, by Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: 2008.]
10. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(5):1526–1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
11. Schievink WI, Gordon OK, Tourje J. Connective Tissue Disorders with Spontaneous Spinal Cerebrospinal Fluid Leaks and Intracranial Hypotension: A Prospective Study. *Neurosurgery* 2004;54(1):65–71. PMID: 14683542. doi: 10.1227/01.NEU.0000097200.18478.7B.
12. Asano N, Taki K, Kondo T, et al. A case of spontaneous intracranial hypotension effectively treated with cervical epidural blood patch. *Masui* 2004;53(10):1185–8. PMID: 15552956.
13. Schlosser RJ, Woodworth BA, Wilensky EM, Grady MS, Bolger WE. Spontaneous Cerebrospinal Fluid Leaks: A Variant of Benign Intracranial Hypertension. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 2006;115(7):495–500. doi: 10.1177/000348940611500703.
14. Suryadevara AC, Fattal M, Woods CI. Nontraumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea as a result of pseudotumor cerebri. *American Journal of Otolaryngology* 2007;28(4):242–246. PMID: 17606039. doi: 10.1016/j.amjoto.2006.08.013.
15. Badia L, Loughran S, Lund V. Primary Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea and Obesity. *American Journal of Rhinology* 2001;15(2):117–119. doi: 10.2500/105065801781543736.
16. Clark D, Bullock P, Hui T, Firth J. Benign intracranial hypertension: a cause of CSF rhinorrhoea. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1994;57(7):847–849. doi: 10.1136/jnnp.57.7.847.

Петрова Дарья Викторовна

ординатор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

E-mail: shurpesha@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна

д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

E-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Григорьев Андрей Юрьевич

д.м.н., заведующий отделением нейрохирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

E-mail: medway26@me.com

Ивашенко Оксана Владимировна

нейрохирург, научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Лапшина Анастасия Михайловна

к.м.н., научный сотрудник отделения патоморфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Воронцов Александр Валерьевич

д.м.н., профессор, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва