

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО
Главный внештатный
специалист
Невролог
Департамента здравоохранения
Города Москвы
д.м.н. Н.А. Шамалов
«__» _____ 2022 год



РЕКОМЕНДОВАНО
Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы

№ 7

«07» АКАВ 2022 год

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОЗОВ

Методические рекомендации № 85

УДК: 616.831-005.6-07/08

ББК: 56.125.7,3

Д-44

Организация-разработчик: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Составители: заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения, к.м.н., **Г.Р. Рамазанов**, младший научный сотрудник отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, к.м.н., **Е.В. Шевченко**, младший научный сотрудник, врач-невролог неврологического отделения для больных с ОНМК **Х.В. Коригова**, врач-невролог неврологического отделения для больных с ОНМК, к.м.н. **Э.А. Ковалева**, младший научный сотрудник отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, врач-невролог неврологического отделения для больных с ОНМК **Л.Х-Б. Ахматханова**

Рецензенты: доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова, ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», канд. мед. наук **Е.Н. Кабаева**, заведующий неврологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ», канд. мед. наук **О.П. Артюков**.

Диагностика и лечение церебральных венозных тромбозов: методические рекомендации / составители: **Г.Р. Рамазанов, Е.В. Шевченко, Х.В. Коригова** [и др.]. – М.: ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» –

М., 2022. – 26 с.

Предназначение: методические рекомендации посвящены вопросам прогнозирования клинического ухудшения и методам их профилактики у больных в остром периоде ишемического инсульта, рекомендованы для врачей общей практики, анестезиологов-реаниматологов и неврологов. Разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Совершенствование диагностики, лечения и организации оказания специализированной медицинской помощи пациентам с негоспитальными и госпитальными острыми нарушениями мозгового кровообращения».

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISBN

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2022

© ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2022

© Коллектив авторов, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение	6
Патофизиология и этиология церебрального венозного тромбоза.....	7
Клинические проявления.....	11
Диагностика церебрального венозного тромбоза	13
Лечение церебрального венозного тромбоза.....	19
Заключение	23
Список использованных источников	24

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЦВТ — церебральный венозный тромбоз
ВСС — верхний сагиттальный синус
ПС — поперечный синус
КС — кавернозный синус
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ВЧД — внутричерепное давление
ЦПС — центральная нервная система
НКИ — новая коронавирусная инфекция
НТ — наследственная тромбофилия
МТНFR — метилентетрагидрофолатредуктаза
АФС — антифосфолипидный синдром
ГБ — головная боль
ЭП — эпилептические припадки
ЭС — эпилептический статус
ВЧГ — внутричерепная гипертензия
ОДЗН — отек диска зрительного нерва
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
ДСА — дигитальная субтракционная ангиография
ВЧК — внутричерепное кровоизлияние
САК — субарахноидальное кровоизлияние
ПГ — пахионовы грануляции
НМГ — низкомолекулярный гепарин
ПФГ — нефракционированный гепарин
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ОАК — оральные антикоагулянты
МНО — международное нормализованное отношение
ГКС — глюкокортикостероиды
ДК — декомпрессивная краниотомия

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ШКГ — шкала комы Глазго

ЭЛ — эндоваскулярное лечение

ВВЕДЕНИЕ

Церебральные венозные тромбозы (ЦВТ) – жизнеугрожающее заболевание, объединяющее в себе тромбозы синусов твердой мозговой оболочки и тромбозы церебральных вен, требующее незамедлительного лечения с целью предотвращения развития тяжелой инвалидизации и смерти. Необходимость дифференциальной диагностики ЦВТ с ишемическим и геморрагическим инсультами продиктована различиями терапевтических стратегий. Например, пациенту с ЦВТ даже при наличии признаков внутричерепного кровоизлияния показано незамедлительное назначение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина с целью уменьшения вероятности клинического ухудшения и летального исхода.

В 1825 году Ribes M. впервые описал ЦВТ у пациента 45 лет с головной болью, делирием и эпилептическими приступами. Диагноз был подтвержден аутопсией, на которой были выявлены тромбозы поперечного (ПС) и верхнего сагиттального синусов (ВСС). В 1828 году описан клинический случай ЦВТ в послеродовом периоде у 24-х летней пациентки. В данном случае вскрытие выявило тромбозы ВСС и поверхностных церебральных вен. Частота развития ЦВТ варьирует от 3 до 13 случаев на 1 миллион населения в год. Церебральный венозный тромбоз у женщин встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин. Перинатальном периоде частота развития ЦВТ у женщин составляет 11,6 случаев на 100 тысяч населения в год. Церебральный венозный тромбоз до 78% случаев развиваются у пациентов младше 50 лет. У 3% пациентов с инсультом выявляли ЦВТ по данным регистра RENAMEVASC. Причиной внутримозговых кровоизлияний у 5% молодых пациентов являлись церебральные венозные тромбозы [4, 5, 6, 7].

В настоящее время выделяют три вида ЦВТ:

1. тромбоз венозных синусов твердой мозговой оболочки
2. тромбоз глубоких церебральных вен – тромбоз вены Галена, базальной вены Розенталя и их притоков.
3. тромбоз кортикальных церебральных вен включая анастомотическую вену Лаббе.

Тромбоз ПС (56%) и ВСС (51%) выявляют чаще всего, реже всего диагностируют тромбоз кавернозного синуса (КС) – 1,3% случаев. Летальность при церебральном венозном тромбозе составляет от 2% до 38%. Столь значимая разница связана с современными возможностями прижизненной диагностики ЦВТ, а также применением антикоагулянтной терапии. Частота развития повторных ЦВТ составляет 2-3%, а последующих экстракраниальных тромботических событий достигает 8%. Развитие тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) наблюдают у 1,4% пациентов с ЦВТ, а в течение 5 последующих лет - у 6,6% [8, 9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА

В настоящее время описаны два основных патофизиологических процесса, которые приводят к развитию клинических и морфологических проявлений ЦВТ (рис. 1):

1. тромбоз церебральных вен приводит к повышению венозного и капиллярного давления и, как следствие, к снижению церебральной перфузии. В свою очередь, церебральная гипоперфузия приводит к ишемическому повреждению, которое проявляется цитотоксическим отеком и повреждением гематоэнцефалического барьера, с последующим развитием вазогенного отека. Повышение давления в церебральной венозной системе может привести к внутримозговому кровоизлиянию.

2. патофизиологическим процессом, который сопровождает ЦВТ, является нарушение всасывания цереброспинальной жидкости в венозные синусы по причине их тромбоза, что приводит к повышению внутричерепного давления (ВЧД), цитотоксическому и вазогенному отеку с последующим возможным развитием внутричерепного кровоизлияния. Достаточность коллатерального венозного дренажа определяет симптомы заболевания. В случае, когда венозный дренаж достаточен развиваются симптомы внутричерепной гипертензии, а в случае несостоятельности коллатералей формируются венозный инфаркт с геморрагической трансформацией и соответствующими клиническими проявлениями [10].

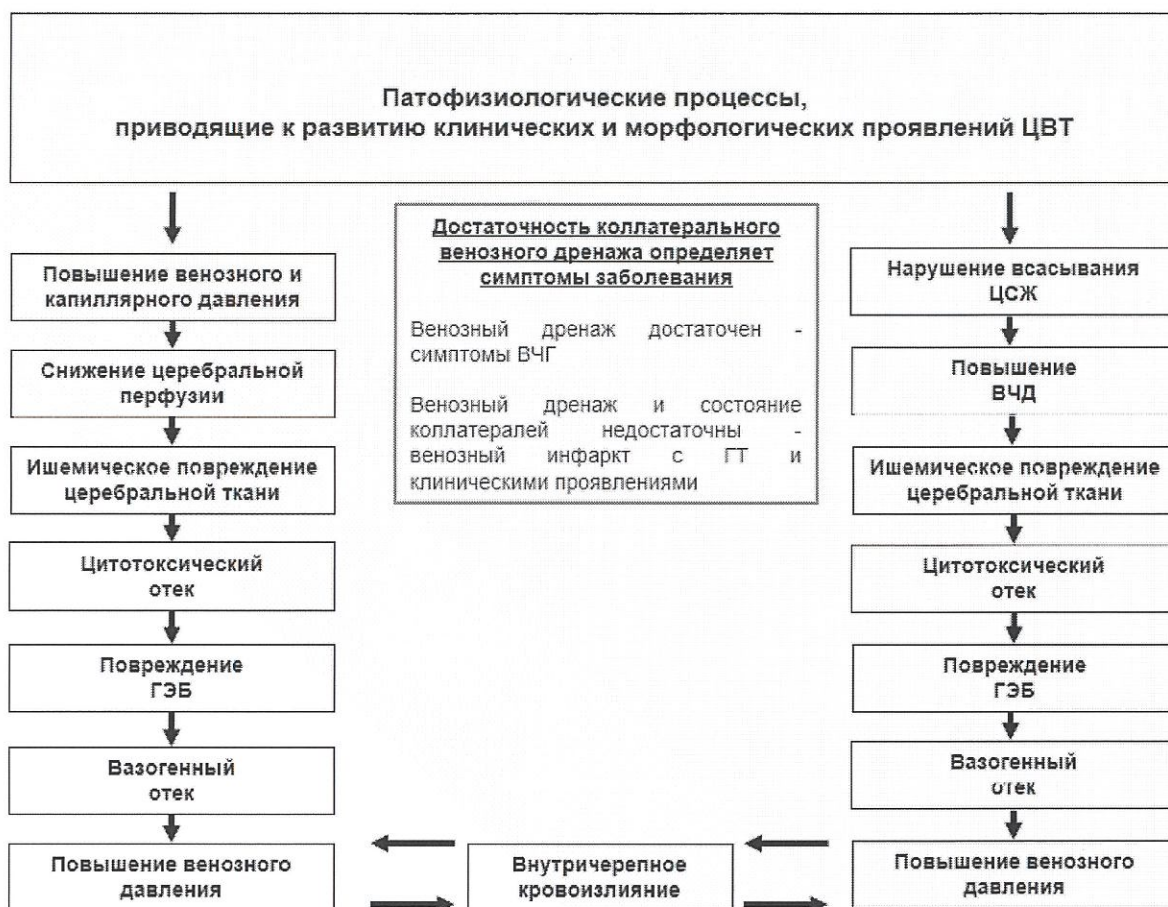


Рисунок 1 - Схема патофизиологических процессов приводящие к развитию клинических и морфологических проявлений ЦВТ.

Частота развития ЦВТ, гетерогенность его этиологических механизмов, необходимость тщательной дифференциации подходов ко вторичной профилактике обуславливает актуальность данного заболевания. При ЦВТ установление причины является одной из ведущих задач, решение которой позволяет выбрать оптимальное целесообразное средство вторичной профилактики.

Дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь между инфекционными и неинфекционными причинами ЦВТ. К инфекционным причинам ЦВТ относят заболевания головы и шеи, а именно инфекции в глазничной области, мастоидит, воспалительные заболевания среднего уха и лица, менингит. Среди частых и потенциальных неинфекционных причин ЦВТ - генетически детерминированные и приобретенные протромботические состояния (дефицит протромбина III, дефицит протеина C и S, гипергомоцистеинемия, мутация фактора V Лейдена), мутация гена протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром, системные воспалительные заболевания, длительное стояние подключичного венозного катетера с его тромбированием, черепно-мозговая травма, онкологические заболевания, беременность и прием оральной контрацепции (таблица 1) [2, 11, 12].

Таблица 1 - Факторы риска церебрального венозного тромбоза

Генетически детерминированные протромботические состояния	Приобретенные протромботические состояния	Системные воспалительные заболевания	Системные инфекционные заболевания	Инфекционные заболевания головы и шеи
1. Дефицит протеина C 2. Дефицит протеина S 3. Гипергомоцистеинемия, обусловленная мутацией гена MTHFR C677T 4. Дефицит антитромбина III 5. Мутация фактора V Лейдена 6. Мутация гена протромбина G20120A	1. АФС 2. Нефротический синдром 3. Беременность 4. Послеродовый период	1. СКВ 2. Гранулематоз Вегенера 3. Болезнь Бехчета 4. Саркоидоз 5. Воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона, язвенный колит	1. Бактериальные: сепсис, туберкулез, эндокардит 2. Вирусные: корь, цитомегаловирус, герпес, ВИЧ 3. Паразитарные: трихинеллез, малярия 4. Грибковые: аспергиллез	1. Экстрадуральные: тонзиллиты, мастоидиты, целлюлит, остеомиелит 2. Интрадуральные: эмпиема мозговых оболочек, абсцессы, менингиты.

Септический ЦВТ – жизнеугрожающая инфекция центральной нервной системы (ЦНС) и частая причина летального исхода. Распространенность септического ЦВТ снизилась после внедрения антибактериальных препаратов для лечения инфекционных заболеваний. ЦВТ у детей является многофакторным заболеванием, при котором большинство случаев является результатом сочетания протромботических факторов риска и наличием инфекционного очага [6].

Описан ЦВТ у пациента с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) и с благоприятным исходом на фоне эффективной антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином. ЦВТ был результатом гиперкоагуляции, вызванной НКИ [13].

В настоящее время установлена генетическая предрасположенность к ЦВТ. Наследственные тромбофилии являются причиной 22,4%-38% ЦВТ. Наследственную тромбофилию (НТ), следует заподозрить при повторном ЦВТ, возрасте пациента менее 45 лет и отсутствии приобретённого фактора риска. Мутацию гена фактора V (фактора Лейдена) считают наиболее распространенным генетическим фактором риска, за ним следует мутация гена протромбина G20210A. Мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) ассоциирована с повышенной концентрацией гомоцистеина и увеличением риска развития как артериального, так и венозного тромбоза. Другие менее распространенные наследственные тромбофилии, которые могут быть фактором риска ЦВТ, включают дефицит протеина S, протеина C и антитромбина III [14].

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное гиперкоагуляционное состояние, приводящее к артериальным и/или венозным тромбозам и связанное с синтезом антифосфолипидных антител. Наиболее частыми проявлениями АФС являются тромбоз глубоких вен нижних конечностей (31,7%), тромбоцитопения (21,9%), ишемический инсульт (13,1%), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) (9,0%), транзиторная ишемическая атака (7,0%), церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) (5,9%) [15].

Беременность и послеродовой период ассоциированы с повышенным риском развития ВТО, включая ЦВТ, риск которого увеличивается в третьем триместре беременности и в первые 3 недели после родов. В 8 - 58% случаев церебральный венозный тромбоз у женщин ассоциирован с беременностью или послеродовым периодом [2, 16]. Распространенными факторами риска развития ЦВТ являются: прием оральной контрацепции (22,0%), гиперкоагуляционные состояния (19,5%), онкологические заболевания (9,8%). У 24,4% пациентов не удается установить причины ЦВТ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Отсутствие клинических симптомов патогномичных для ЦВГ, а также единых протоколов нейровизуализации обуславливают сложности прижизненной диагностики ЦВТ. Клинические проявления ЦВТ переменны и зависят:

- локализации тромбоза
- скорости его развития

Самый частый симптомом ЦВТ - головная боль (80-90%), которая у 14-40% больных может быть единственным клиническими проявлениями. Самая частая локализация ГБ - голокраниальная (36,2%) и лобная область (27,7%). В подавляющем большинстве случаев ГБ носит пульсирующий (44,7%) или ноющий (25,5%) характер [17, 18].

Эпилептические припадки в дебюте ЦВТ наблюдаются у 39,3-46% пациентов, которые могут быть как однократными, так и повторяющимися. Эпилептический статус (ЭС) диагностируют у 5,6-7% больных с ЦВТ. Выявлены следующие независимые предикторы развития ЭП у пациентов с ЦВТ:

- двигательный дефицит
- тромбоз поверхностных церебральных вен
- Шкала комы Глазго ≤ 8
- геморрагический инфаркт по данным нейровизуализации
- тромбоз ВСС
- высокая концентрация D-димера
- очаг повреждения лобной доли

Несмотря на то, что настоящие рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ЦВТ не предусматривают превентивного назначения противосудорожных препаратов, вышеописанные предикторы развития ЭП могут быть рассмотрены в качестве руководства к действию [19, 20].

Очаговый неврологический дефицит, как и другие клинические симптомы у пациентов с ЦВТ, не является патогномичным проявлением данного заболевания. Чаще всего наблюдают следующие симптомы:

- двигательные расстройства - 19,1-39%
- речевые нарушения – 19-24%
- зрительные расстройства - 8,7-23%
- расстройства чувствительности - 5,4% [21, 22]

Длительно существующая ВЧГ, проявляющаяся отеком диска зрительного нерва, может приводить к атрофии зрительного нерва и, как следствие, к снижению зрения, которое в большинстве случаев носит необратимый характер. Несмотря на то, что офтальмоскопия не является основным методом диагностики ЦВТ, отек диска зрительного нерва (ОДЗН), который можно выявить при данном исследовании, может помочь

в установлении диагноза. ОДЗН довольно частый симптом, который выявляют у 28-67,5% пациентов с ЦВТ [23].

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (также известная как *pseudotumor cerebri*) представляет собой синдром повышенного внутричерепного давления без очевидной причины. Симптомы включают головную боль, тошноту, рвоту, признаки дисфункции черепных нервов, зрительные расстройства и ОДЗН. Церебральный венозный тромбоз может быть, как причиной, так и следствием синдрома ВЧГ и должен быть исключен у всех пациентов с данными проявлениями. Несмотря на то, что такие неврологические симптомы как атаксия, тошнота и рвота встречаются при ЦВТ не чаще, чем у 27,8% больных, их наличие может свидетельствовать о формировании паренхиматозных очагов повреждения в области мозжечка [1, 24, 25].

ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА

Решающее значение в диагностике ЦВТ принадлежит нейровизуализации. С целью диагностики данного заболевания применяют:

- компьютерную томографию (КТ)
- магнитно-резонансную томографию (МРТ)
- дигитальную субтракционную ангиографию (ДСА)

Радиологические признаки ЦВТ, выявляемые при помощи КТ и МРТ, можно условно разделить на:

- прямые
- косвенные

Прямые признаки позволяют верифицировать непосредственно тромбоз церебральной венозной системы. К прямым признакам ЦВТ относят:

- симптом «шнура»
- симптом «треугольника»
- симптом «пустой дельты»

Симптом «шнура» — это повышение рентгеновской плотности глубокой или кортикальной церебральной вены по причине ее тромбоза. Симптом «шнура» можно диагностировать при помощи бесконтрастной КТ, а также при помощи МРТ в режиме T1 (рисунок 2).

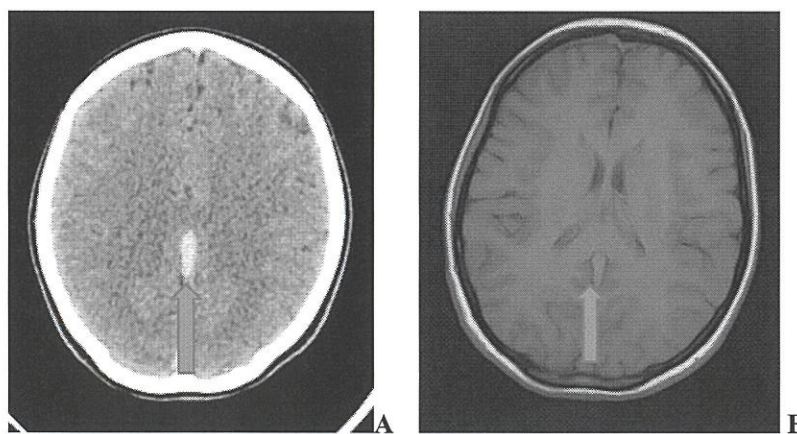


Рисунок 2 - Симптом «шнура» у пациента с тромбозом вены Галена.

Примечание - А – КТ головного мозга пациента с тромбозом глубокой вены: стрелкой указан тромбоз вены Галена (симптом «шнура»); Б – МРТ в режиме T1 стрелкой указан тромбоз Вены Галена

Симптом «треугольника» заключается в повышении рентгеновской плотности ВСС при выполнении бесконтрастной КТ. У больных с ЦВТ может быть повышена рентгеновская плотность любого участка церебральной венозной системы (рисунок 3).

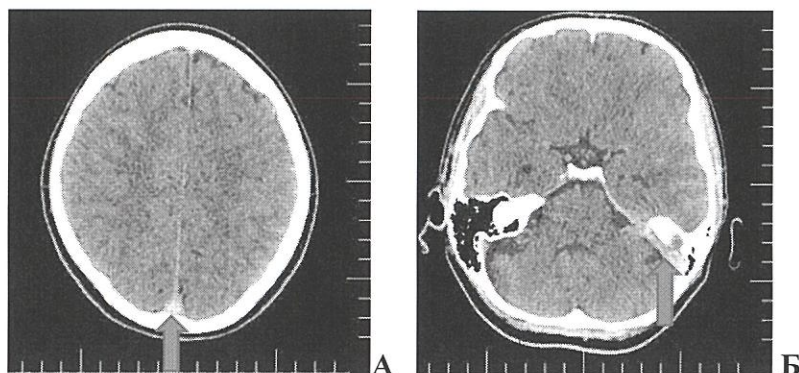


Рисунок 3 - Компьютерная томография головного мозга пациента с тромбозом ВСС и левого сигмовидного синуса.

Примечание - А – зона повышенной рентгеновской плотности в области тромбированного ВСС (81 HU); Б – стрелкой указана гиперденсивная зона в проекции левого сигмовидного синуса (86 HU).

Симптом «пустой дельты» диагностируют при помощи КТ с контрастным усилением, либо МРТ в режиме T1GE с контрастным усилением (рисунок 4).

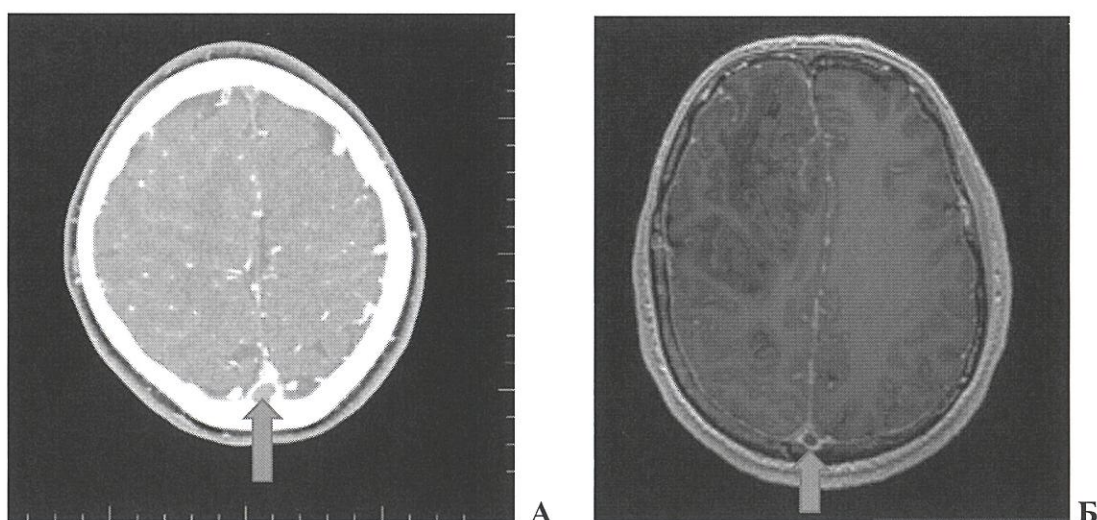


Рисунок 4 - Симптом «пустой дельты» у больного с тромбозом ВСС

Примечание - А – КТ с контрастным усилением; Б – МРТ T1GE с контрастным усилением.

Выполнение T1SE (спиновое эхо) с контрастным усилением не рекомендовано с целью верификации ЦВТ ввиду высокой вероятности ложноположительных результатов по причине артефактов потока.

Косвенные (паренхиматозные) признаки неспецифичны для ЦВТ и отсутствуют у 25% больных. К ним относят:

- очаги подострой церебральной ишемии
- очаги церебральной ишемии с геморрагической трансформацией
- признаки внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) [6, 26, 27]

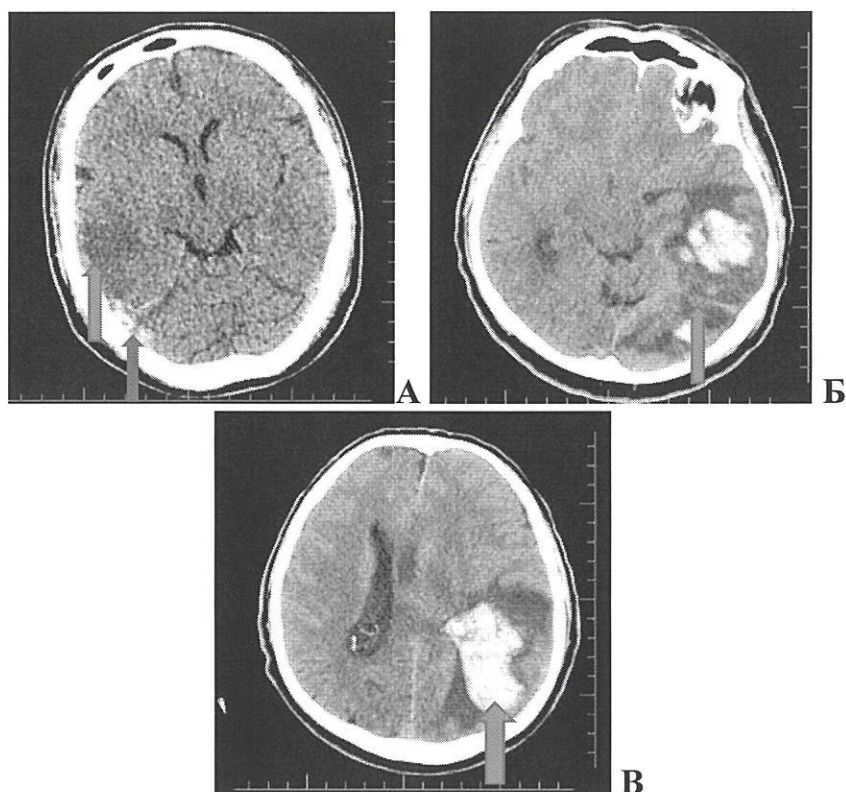


Рисунок 5 - Паренхиматозные признаки ЦВТ

Примечание 4 - А – синей стрелкой указан очаг ишемии в правой височной доле, красной – зона повышенной рентгеновской плотности (98 НУ) в проекции тромбированного правого поперечного синуса; Б, В – стрелкой указана внутримозговая гематома с перифокальным отеком в височно-теменно-затылочной области слева у пациента с тромбозом левого сигмовидного и поперечного синусов

Несмотря на то, что КТ головного мозга без контрастного усиления у большинства пациентов не выявляет прямых признаков тромбоза церебральных вен, могут присутствовать косвенные признаки, позволяющие заподозрить ЦВТ:

- ишемические изменения, не укладывающиеся в артериальный бассейн кровоснабжения
- ишемические или геморрагические изменения в непосредственной близости от венозного синуса
- юкстакортикальные кровоизлияния (<20 мм в диаметре, в белом веществе непосредственно под корой)
- изолированная конвексимальная локализация субарахноидального кровоизлияния (САК) более характерна для ЦВТ
- гиподенсивные изменения вокруг зоны ВМГ эксцентричны

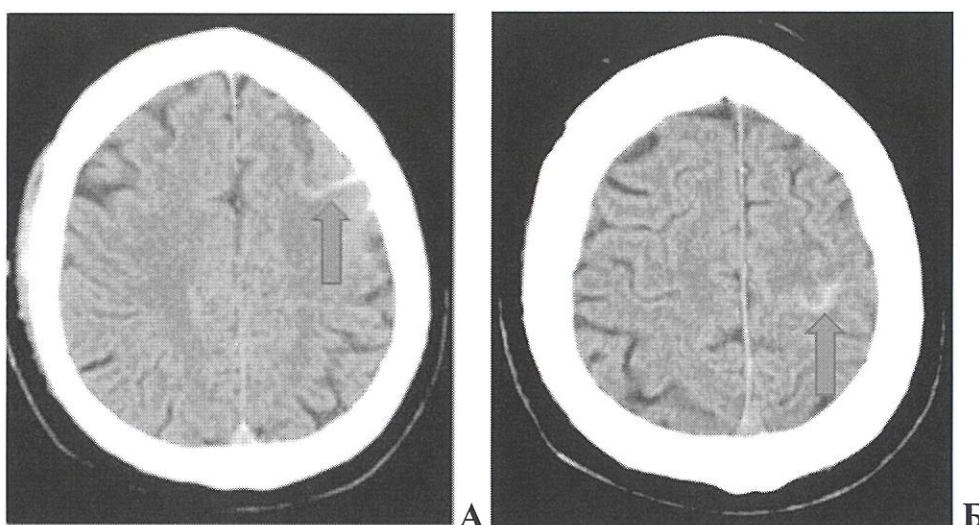


Рисунок 6 - Компьютерная томография у пациента с конвексимальным САК на фоне тромбоза ВСС и конвексимальных вен

Примечание - А, Б – стрелками указана зона конвексимального САК

С целью дифференциальной диагностики при наличии гиперденсивного синуса и/или вены во избежание ложноположительного результата необходимо измерение рентгеновской плотности спорного участка. Рентгеновская плотность свыше 64 ПУ является надежным критерием, позволяющим верифицировать ЦВТ (чувствительность – 85%, специфичность – 87%) [28].

Необходимо помнить, что в течение первых двух недель тромбированные синусы могут быть гиперденсивными при нативной КТ. Тромбоз существующий более 14 дней может быть изоденсивным [29].

Также необходимо знать, что гиперденсивность синусов или церебральных вен может быть связана с:

- полицитемией
- дегидратацией
- высокой концентрацией гемоглобина
- повышенными показателями гематокрита

- утолщением стенок синуса [30]

Анатомическая вариабельность церебральной венозной системы, врожденная гипоплазия или аплазия синусов, а также наличие пахионовых грануляций (ПГ) создают дополнительные сложности диагностики ЦВТ, а при выполнении КТ-венографии или МР-венографии могут приводить к ложноположительному результату. Пахионовы грануляции в отличие от тромбоза никогда не бывают:

- гиперденсивными на КТ без контрастного усиления
- гиперинтенсивными на T1ВИ [31]

МРТ - оптимальный метод диагностики ЦВТ позволяющий верифицировать как косвенные, так и прямые признаки. Наибольшие чувствительность и специфичность в отношении выявления прямых признаков ЦВТ установлены у T1 градиентного эхо с контрастным усилением (100% истинно положительных результатов).

Режимы МР сканирования, рекомендованные к выполнению у пациента с подозрением на ЦВТ:

- DWI
- FLAIR
- T1
- T2
- T2* SW
- T1GE с контрастным усилением [6, 32]

Следует помнить, что в течение первых 3-5-ти дней тромбированный синус:

- изоинтенсивен на T1ВИ
- гипоинтенсивен на T2ВИ и FLAIR (что сложно отличить от нормы)

Начиная со 2-й недели тромб содержит метгемоглобин, что приводит к повышению интенсивности на T1ВИ, T2ВИ, FLAIR [6, 33].

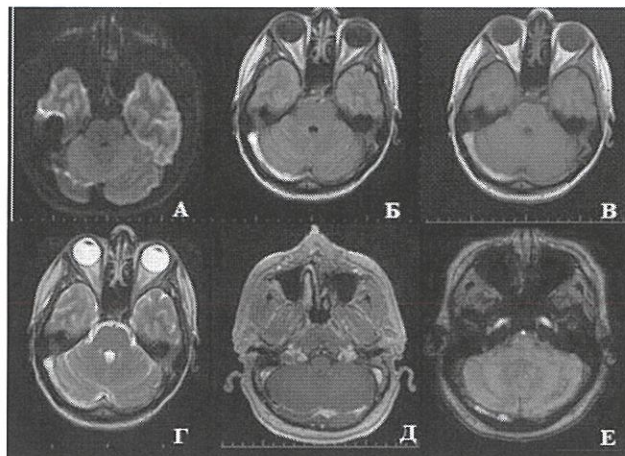


Рисунок 7 - Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента с тромбозом правого поперечного и сигмовидного синусов, луковичи правой внутренней яремной вены

Примечание - А – режим сканирования DWI; Б – режим FLAIR, В – режим T1-ВИ, Г – режим T2-ВИ, Д – режим T1GE с контрастным усилением, Е – T2* SW

Дигитальная субтракционная ангиография должна быть резервным методом диагностики либо лечения. Несмотря на то, что КТ-венография является достаточно надежным диагностическим инструментом, позволяющим выявить ЦВТ, ряд факторов ограничивает применение данной модальности, а именно - аллергические реакции на контрастный йод содержащий препарат, невозможность применения у пациентов с почечной недостаточностью, а также увеличение лучевой нагрузки. В связи с этим применение МР-венографии является более предпочтительным. Ограничения для применения дигитальной субтракционной ангиографии схожи с таковыми для КТ-венографии. С учетом всего вышеперечисленного, оптимальным методом верификации ЦВТ является магнитно-резонансная томография в режимах T1GE с контрастным усилением, T1, DWI, FLAIR, T2 и венографии. Изолированное выполнение МР-венографии не рекомендовано ввиду анатомической variability венозной системы головного мозга, гипоплазии синусов, а в некоторых случаях отсутствия одного поперечного синуса, которые встречаются у 20% пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА

Основой терапии ЦВТ является экстренное назначение антикоагулянтной терапии. Основные задачи применения антикоагулянтов у пациентов с ЦВТ – предотвращение нарастания церебрального венозного тромбоза и клинического ухудшения, снижение летальности, ускорение реканализации тромбоза, а также профилактика любых вентромботических событий.

В настоящее время у пациентов с ЦВТ эффективно и безопасно применяют:

- низкомолекулярный гепарин (НМГ)
- нефракционированный гепарин (НФГ)

Пациентам с ЦВТ нефракционированный гепарин (гепарин натрия) вводят внутривенно через лекарственный дозатор в дозе 1000 МЕ/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) каждые 4 часа в течение 7-10 дней. В случае нецелевых показателей АЧТВ доза НФГ титруется согласно инструкции к лекарственному препарату.

Применение оральных антикоагулянтов (ОАК) в остром периоде ЦВТ не рекомендовано. Применение ОАК показано с целью вторичной профилактики ЦВТ и любых вентромботических событий, однако четкие сроки начала данной терапии не установлены. Вторичная профилактика ЦВТ у пациентов с установленной и устранимой причиной должна осуществляться антагонистами витамина К (варфарин). При приеме варфарина целевые показатели МНО должны составлять от 2 до 3, а продолжительность антикоагулянтной терапии должна быть от 3 до 6 месяцев. Пациентам с неустановленной причиной ЦВТ также показан прием антагонистов витамина К сроком от 6 до 12 месяцев с целевыми показателями МНО от 2 до 3. Во время стационарного лечения пациентам с ЦВТ на фоне приема варфарина МНО определяют 1 раз в 2 дня, а амбулаторно при получении значений МНО от 2,0 до 3,0 измеряют 1 раз в 7 дней. Коррекцию дозы варфарина проводят согласно схеме (таблица 2). Антикоагулянтная терапия безопасна у пациентов с ВЧК на фоне ЦВТ.

Таблица 2 - Схема коррекции дозы варфарина у пациентов с ЦВТ

показатель МНО	доза (таб.)
< 1,5 мг	увеличить суточную дозу на ½ таб.
1,5 – 2,0	увеличить суточную дозу на ¼ таб.
2,0 – 3,0	суточную дозу оставляют без изменений
3,0 – 4,0	уменьшить суточную дозу на ¼ таб.
> 4,0	пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ¼ таб.

Следует помнить, что при приеме варфарина необходимо соблюдения диеты, а именно исключить из рациона продукты, избыточно содержащие витамин К. Максимальное количество витамина К содержится в листовых овощах (капуста, зелень, авокадо, листья кориандра, кинза, мята), зеленом чае, соевом масле и др.

Сравнение эффективности и безопасности эндоваскулярного лечения (ЭЛ) и антикоагулянтной терапии у пациентов с ЦВТ на фоне предикторов плохого функционального исхода (расстройство психического статуса, кома, тромбоз глубоких церебральных вен или внутримозговое кровоизлияние) не было установлено преимущество ЭЛ по сравнению со стандартным лечением.

У пациентов с ЦВТ применение ацетазоламида, глюкокортикостероидов (ГКС) и терапевтической люмбальной пункции с целью лечения внутричерепной гипертензии в настоящее время не рекомендовано. Однако, применение ацетазоламида разрешено у пациентов с внутричерепной гипертензией в качестве начальной терапии, а в случае нарастания зрительных расстройств (как проявления ВЧГ) рекомендовано выполнение люмбальной пункции, шунтирующего нейрохирургического пособия или декомпрессии зрительного нерва. При эпилептиформной активности назначают противосудорожную терапию, а в случае развития эпилептического статуса применяют внутривенную инфузию раствора вальпроевой кислоты в суточной дозе 3000 мг.

Отек с последующей дислокацией головного мозга – ведущая причина смерти пациентов с ЦВТ. В таком случае всем пациентам с ЦВТ необходима консультация нейрохирурга и решение вопроса о декомпрессивной краниотомии (ДК) как жизнеспасающей процедуры. Таким образом, ДК рекомендована пациентам с ЦВТ с паренхиматозными очагами повреждения и признаками вклинения головного мозга с целью предотвращения летального исхода. Решение о тактике инфузионной терапии у больного с ЦВТ выносят на основании результатов оценки волемического статуса пациента. В инфузии используют как коллоидные, так и кристаллоидные растворы. При расчете объема инфузионной терапии следует учитывать физиологическую потребность в жидкости (30–40

мл/кг/сут), а также дополнительные факторы, влияющие на водный обмен [34].

У пациентов с ЦВТ наблюдают гнойно-септические и венотромботические осложнения:

- госпитальная (нозокомиальная) пневмония
- катетер-ассоциированные инфекции крови
- мочевиная инфекция
- тромбоз глубоких вен верхних и нижних конечностей
- ТЭЛА

Развитие осложнений приводит:

- нарастанию паренхиматозных изменений головного мозга
- продлевает время нахождения больных в стационаре
- повышает риск развития летального исхода

Госпитальная (нозокомиальная) пневмония подразумевают возникновение воспалительной инфильтрации в легочной ткани через 48 ч и позднее после госпитализации. Пневмонию, возникшую через 48–72 ч после начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ), называют ИВЛ-ассоциированной. Основными факторами риска госпитальной пневмонии у больных с ИИ, являются:

- уровень бодрствования по ШКГ <9 баллов
- длительность ИВЛ более 3 суток
- использование блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов;
- хронические легочные заболевания
- курение
- сахарный диабет
- сниженное питание до поступления в стационар

После установления диагноза пневмонии необходимо до начала антибактериальной терапии осуществить забор отделяемого нижних дыхательных путей для микробиологического исследования. Динамику воспаления легких необходимо оценить с помощью клинических или микробиологических исследований. Клиническими показателями разрешения воспалительной инфильтрации легких являются:

- уменьшение количества гнойной мокроты
- лейкоцитоз
- снижение температуры тела
- признаки разрешения воспалительного процесса в легких по данным рентгенографии и/или КТ

К факторам риска развития катетер-ассоциированных инфекций относят:

- катетеризацию бедренных, яремных вен и периферических вен на ногах
- использование катетеров из полиэтилена и поливинил-хлорида
- длительную катетеризацию (более 4 суток)
- несоответствие объема катетеризируемой вены и катетера (при установке толстого катетера в тонкую вену)
- иммуносупрессию
- пожилой возраст

Так же, как и при других гнойно-септических осложнениях, диагностика катетер-ассоциированных инфекций основаны на клинических и лабораторных данных. Лечение катетер-ассоциированных инфекций заключается в назначении эмпирической антибактериальной терапии, основанной на мониторинге микрофлоры отделения, с последующей коррекцией по результатам микробиологического исследования.

К факторам риска развития мочевого инфекции относят:

- длительную катетеризацию мочевого пузыря
- женский пол
- сахарный диабет
- уремию
- пожилой возраст

Риск развития венотромботических осложнений у пациентов с ЦВТ увеличивается в связи с уменьшением двигательной дефицитом и гиперкоагуляционным состоянием. Профилактика венотромботических осложнений включает следующие составляющие:

- раннюю активизацию пациентов
- предотвращение водно-электролитных расстройств
- применение профилактических доз НМГ и НФГ
- использование перемежающейся пневмокомпрессии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформулированные в результате клинических исследований принципы диагностики и терапии предусматривают осуществление неотложных мероприятий при ЦВТ в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии под постоянным контролем витальных функций. Учитывая многообразие клинических проявлений и отсутствие патогномичных симптомов, ведущее значение в установлении диагноза принадлежит нейровизуализации. Оптимальным методом нейровизуализации у пациентов с ЦВТ является МРТ в режиме T1GE с контрастным усилением. Во избежание ложноположительных результатов изолированное выполнение МР или КТ венографии у пациентов с ЦВТ не рекомендовано. Дигитальная субтракционная ангиография в настоящее время должна быть рассмотрена не как диагностическая процедура у пациента с подозрением на ЦВТ, а как вариант эндоваскулярного лечения у пациентов с предикторами неблагоприятного исхода и клинического ухудшения. При подтверждении диагноза ЦВТ необходимо как можно скорее начать лечение при помощи НФК или НМГ даже при наличии ВЧК. Назначение противоэпилептических средств необходимо рассмотреть у пациентов с уже случившимся ЭП на фоне настоящего ЦВТ при наличии супратенториального очага повреждения. Декомпрессивная трепанация показана пациентам с ЦВТ с паренхиматозными очагами повреждения и признаками вклинения головного мозга с целью предотвращения смерти. Назначение оральных антикоагулянтов в остром периоде ЦВТ в настоящее время не имеет достаточной доказательной базы. Их назначение возможно только с целью профилактики повторных ЦВТ и любых ВТС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Крылов В.В., Петриков С.С., Солодов А.А. Внутричерепная гипертензия. Москва: Бином; 2016. ISBN: 978-5-9518-0664-2
2. Максимова М.Ю., Дубовицкая Ю.И. Брюхов В.В., Кротенкова М.В. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов. РМЖ. 2017;(21): 1595-1601
3. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Церебральные венозные тромбозы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(10): 4-10
4. Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, Abduljabbar M, Al Tahan AR, Obeid T, Malibary T. Cerebral Venous Thrombosis in Adults. Stroke. 1995; 26:1193–1195. (Первый источник Ribes M. Des recherches faites sur la phlébite. Revue Médicale Française et Etrangère et. Journal de Clinique de l'Hôtel-Dieu et de la Charité de Paris. 1825; 3:5–41)
5. Gunes HN, Cokal BG, Guler SK, Yoldas TK, Malkan UY, Demircan CS, et al. Clinical associations, biological risk factors and outcomes of cerebral venous sinus thrombosis J Int Med Res 2016;44(6):1454-1461
6. Boussier MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. Lancet Neurol. 2007;6(2):162–170
7. Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, Mousavi SA, Mojarrad M, Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. Acta Neurol Scand. 2008;117(2):117–121
8. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Saposnik G, Rabinstein AA. Mortality in cerebral venous thrombosis: results from the national inpatient sample database. Cerebrovasc Dis. 2013;35(1):40-44
9. Liberman AL, Merkler AE, Gialdini G, Messé SR, Lerario MP, Murthy SB, et al. Risk of Pulmonary Embolism after Cerebral Venous Thrombosis. Stroke. 2017;48(3):563–567
10. Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: A diagnostic and treatment update. Neurología. 2011;26(8):488-498
11. Le, H. Septic cerebral venosinus thrombosis secondary to an odontogenic infection / H. Le, S. Prejean, M. Heck // J La State Med Soc. – 2017. – Т. 169. – P. 33-36
12. Porres-Aguilar M, Square JH, Storey R, Rodriguez-Dunn S, Mohamed-Aly MS. An unusual cause of cerebral venous sinus thrombosis: prothrombin G20210A gene mutation. Southern Medical Journal. 2007;100(9):906–908
13. Hughes C., Nichols T., Pike M., Subbe C., Elghenzai S. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. Eur J Case Rep Intern Med. 2020;29(5)
14. Ali, Z. Recurrent cerebral venous thrombosis associated with heterozygote methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and sickle cell trait without homocysteinemia: An autopsy case report and review of literature / Z. Ali, J.C.

Troncoso, D.R. Fowler // *Forensic Science International*. – 2014. – V. 242. - e52–e55

15. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke*.1990; 21:1268–1273

16. Silvis SM, Lindgren E, Hiltunen S, Devasagayam S, Scheres LJ, Jood K, et al. (2019). Postpartum Period Is a Risk Factor for Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*, 50:501-503

17. Lee, D.J. Management and outcome of spontaneous cerebral venous sinus thrombosis in a 5-year consecutive single-institution cohort / D.J. Lee, A. Ahmadpour, T. Binyamin, B.C. Dahlin et al. // *J NeuroIntervent Surg*. – 2017. – V. 9. – P. 34–38

18. Ferro, JM. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis / JM. Ferro, MG. Bousser, P. Canhão, JM. Coutinho, I. Crassard, F. Dentali et al. // *Eur Stroke J*. – 2017. - V. 3. - P.195–221

19. Masuhr F, Busch M, Amberger N, Ortwein H, Weih M, Neumann K, et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2006;13(8):852-856

20. Mahale R, Mchta A, John AA, Buddaraju K, Shankar AK, Javali M, et al. Acute seizures in cerebral venous sinus thrombosis: what predicts it? *Epilepsy Res*. 2016; 123:1–5

21. Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, Kojan S, Sheikh Z, Dai A, et al. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17(2):49-54

22. Uzar E, Ekici F, Acar A, Yucel Y, Bakir S, Tekbas G, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: an analysis of 47 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(11):1499–1505

23. O'Connor L, Croxson G, McCluskey P, Halmagyi GM. A 43-year-old woman presenting with subacute, bilateral, sequential facial nerve palsies, then developing pseudotumour cerebri. *BMJ Case Rep*. 2015 Nov 24;2015:bcr2015211399

24. Thammishetti V, Dharanipragada S, Basu D, Ananthakrishnan R, Surendiran D. A Prospective Study of the Clinical Profile, Outcome and Evaluation of D-dimer in Cerebral Venous Thrombosis. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6): OC07-10

25. Uluduz D, Midi I, Duman T. Epileptic seizures in cerebral venous sinus thrombosis: Subgroup analysis of VENOST study. *Seizure*. 2020; 78:113–117

26. Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: A diagnostic and treatment update. *Neurología*. 2011;26(8):488-498

27. Caso V, Agnelli G, Paciaroni M (eds). *Handbook on Cerebral Venous Thrombosis*. Front Neurol Neurosci. Basel: Karger; 2008. vol 23. pp 96–111.

28. Avsenik J, Oblak JP, Popovic KS. Non-contrast computed tomography in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *Radiol Oncol.* 2016;50(3):263-268
29. Buyck P, De Keyzer F, Vanneste D, Wilms G, Thijs V, Demaerel P. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(8):1568–1572
30. Provenzale JM, Joseph GJ, Barboriak DP. Dural sinus thrombosis: findings on CT and MR imaging and diagnostic pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(3):777–783
31. Choi HJ, Cho CW, Kim YS, Cha JH. Giant Arachnoid Granulation Misdiagnosed as Transverse Sinus Thrombosis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008;43(1):48–50
32. Patel D, Machnowska M, Symons S, Yeung R, Fox AJ, Aviv RI, et al. Diagnostic performance of routine brain MRI sequences for dural sinus thrombosis. *Am J Neuroradiol.* 2016;37(11):2026– [8, 94, 97]2032
33. Wasay M, Azeemuddin M. Neuroimaging of cerebral venous thrombosis. *J Neuroimaging.* 2005;15(2):118-128
34. Coutinho JM, Zuurbier SM, Boussier MG, Ji X, Canhão P, Roos YB, et al. Effect of Endovascular Treatment with Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 May 18; e201022. Online ahead of print