

Церебральный венозный тромбоз и его геморрагические осложнения

Кулеш А.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614590, Пермь, ул. Петropавловская, 26

Тромбоз мозговых синусов, или церебральный венозный тромбоз (ЦВТ), является важной причиной нетравматического внутричерепного кровоизлияния у молодых пациентов. ЦВТ характеризуется широким спектром клинических проявлений, связан со множеством факторов риска и клинических состояний, нередко не диагностируется или верифицируется с опозданием и, что наиболее важно, при своевременном лечении отличается относительно хорошим прогнозом. В статье рассматриваются эпидемиология и факторы риска ЦВТ, анализируются патогенез заболевания и его клиническая картина, обсуждаются современные подходы к диагностике, лечению и вторичной профилактике. Акцент в статье сделан на геморрагических проявлениях ЦВТ, диагностика и лечение которых представляют наибольшую клиническую сложность.

Ключевые слова: церебральный венозный тромбоз; венозный инфаркт; паренхиматозное кровоизлияние; диагностика; лечение; профилактика.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА. Церебральный венозный тромбоз и его геморрагические осложнения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):10–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-10-18

Cerebral venous thrombosis and its hemorrhagic complications

Kulesh A.A.

*E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm
Russia, 614590, Perm, 26 Petropavlovskaya St.*

Cerebral sinus thrombosis or cerebral venous thrombosis (CVT) is an important cause of nontraumatic intracranial hemorrhage in younger patients. CVT is associated with multiple risk factors and clinical conditions, is often undetected or verified late, and most importantly, has a relatively good prognosis if the treatment is started early. In this review, we describe CVT epidemiology and risk factors, analyze its pathophysiology and clinical symptoms and discuss modern diagnostic approaches to diagnosis, treatment and secondary prevention. The article emphasizes the hemorrhagic presentations of CVT, which in clinical settings are difficult to diagnose and treat.

Keywords: cerebral venous thrombosis; venous infarction; intraparenchymal hemorrhage; diagnostic; treatment; prevention.

Contacts: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA. Cerebral venous thrombosis and its hemorrhagic complications. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):10–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-10-18

Тромбоз мозговых синусов, или церебральный венозный тромбоз (ЦВТ), — одна из причин нетравматического внутричерепного кровоизлияния у молодых пациентов. В отличие от артериального тромбоза, ЦВТ встречается значительно реже; поражает молодых больных, обычно женщин; часто имеет подострое течение; характеризуется широким спектром клинических проявлений; связан со множеством факторов риска (ФР) и клинических состояний, отличных от патологии артериального русла; нередко не диагностируется или верифицируется с опозданием, а также, что особенно важно, при своевременном лечении отличается относительно хорошим прогнозом [1]. Геморрагические проявления ЦВТ представляют собой серьезную клиническую проблему, поскольку они ассоциированы с худшим прогнозом и требуют нестандартных терапевтических решений, к числу которых относятся антикоагулянтная терапия и эндоваскулярное лечение.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):10–18

Эпидемиология

Частота встречаемости ЦВТ в странах с высоким уровнем дохода составляет 1,3–1,6 на 100 тыс. населения в год [2, 3]. ЦВТ служит причиной 0,5–1,0% поступлений в инсультный центр [4]. Женщины в возрасте от 31 года до 50 лет характеризуются более высокой заболеваемостью — 2,8 на 100 тыс. населения в год [5]. Средний возраст пациентов соответствует 33 годам, женщины страдают в 1,5–3 раза чаще [4, 5].

Факторы риска и ассоциированные клинические состояния

Состояния, ассоциированные с ЦВТ, подразделяют на предрасполагающие (генетические протромботические заболевания, антифосфолипидный синдром, рак и др.) и провоцирующие (оральные контрацептивы, инфекции, препараты с протромботическим эффектом; табл. 1) [1, 6].

Большинство (85%) пациентов с ЦВТ имеют по крайней мере один ФР, наиболее часто — прием гормональных контрацептивов и протромботические состояния (чаще наследственные) [7]. У пациентов с геморрагическими проявлениями ЦВТ чаще, чем у больных без таковых, встречаются гематологические заболевания (тромбоцитоз, тяжелая анемия, истинная полицитемия, тромбоцитопения) — 14% vs 5%, в остальном этиологическая структура похожа [8]. Публикации последних месяцев заставляют предполагать, что ЦВТ ассоциирован с COVID-19 [9–11].

Патогенез

ЦВТ может быть обусловлен частичной или полной окклюзией мозговых венозных синусов (синус-тромбоз) или корковых вен (кортикальный венозный тромбоз) [4]. В основе развития ЦВТ лежат нарушения в триаде Вирхова с возникновением дисбаланса между протромботическими и фибринолитическими процессами. Обструкция венозных сосудов приводит к повышению венозного давления, снижению капиллярной перфузии и локальному увеличению объема мозгового кровотока. Первоначально компенсируясь за счет расширения церебральных вен и задействования коллатералей, дальнейшее возрастание венозного давления приводит к развитию вазогенного отека, снижению мозговой перфузии и инфаркту. Отек мозга при ЦВТ носит смешанный (вазогенный и цитотоксический) характер. ЦВТ также блокирует абсорбцию цереброспинальной жидкости через арахноидальные грануляции, что способствует повышению внутричерепного давления, особенно при окклюзии верхнего сагиттального синуса. Локализация тромбоза,

а также индивидуальные особенности патологических и компенсаторных механизмов обуславливают значительную вариабельность клинических проявлений ЦВТ [4].

Тромбоз церебральных вен вызывает ишемическое нейрональное повреждение, венозный инфаркт и петехиальное кровоизлияние, которое трансформируется в большую гематому, тогда как тромбоз церебральных синусов, затрудняя абсорбцию цереброспинальной жидкости, приводит преимущественно к внутричерепной гипертензии [12]. Развитие геморрагического венозного инфаркта и внутримозговой гематомы происходит вследствие повышения венозного капиллярного давления, нарушения гематоэнцефалического барьера при недостаточности компенсаторных механизмов и сопровождается выраженным отеком мозга [13].

Геморрагические паренхиматозные очаги развиваются у 35–39% пациентов с ЦВТ [7, 8, 14], при этом у 12% больных имеет место внутримозговое кровоизлияние (ВМК) [15]. В подавляющем большинстве случаев ВМК располагается супратенториально [7]. У 63% пациентов с геморрагическими проявлениями ЦВТ имеется паренхиматозное, у 29% — небольшое юкстакортикальное, у 24% — субарахноидальное и у 11% — субдуральное кровоизлияние. У 23% пациентов одновременно развивается несколько видов кровоизлияний [8] (рис. 1).

Развитие внутричерепного кровоизлияния ассоциировано с возрастом (средний возраст — 46 лет) и тромбозом верхнего сагиттального синуса (у 55% пациентов), но не связано с числом окклюзированных синусов [8]. У половины пациентов геморрагические проявления ЦВТ развиваются остро, в первые 48 ч заболевания [16].

Клиническая картина

Клинические проявления ЦВТ могут быть отнесены к одному из трех синдромов: синдром изолированной внутричерепной гипертензии, синдром очагового поражения мозга и синдром энцефалопатии [17].

В крупном исследовании VENOST (n=1144) [18] показано, что острое развитие симптомов имеет место у 47% пациентов, подострое — у 34% и хроническое — у 19%. Наиболее частыми клиническими проявлениями служат головная боль (87%; в четверти случаев — изолированная), тошнота и рвота (28%), судороги (24%), нарушение полей зрения (27%), другие очаговые симптомы (18%), изменение сознания (18%) и поражение черепных нервов (18%).

Головная боль при ЦВТ не имеет специфического фенотипа. У 32% пациентов она носит громоподобный характер, у 26% — подострый, у 42% — является острой. Отклонения в неврологическом статусе отмечаются у 79% пациентов с ЦВТ [19].

Клиническая картина ЦВТ зависит от локализации тромбоза, что отражено в табл. 2 [4].

Для пациентов молодого возраста характерен синдром внутричерепной гипертензии, тогда как для пожилых больных — изменения психического статуса и снижение уровня бодрствования [4].

У пациентов с геморрагическими проявлениями ЦВТ чаще отмечаются судороги (47%), очаговые неврологические симптомы (78%) и изменение психического статуса (40%), тогда как изолированная головная боль встречается реже (9%) [8].

Таблица 1. Основные ФР, ассоциированные с развитием ЦВТ

Table 1. Main risk factors associated with CVT

Группа ФР	ФР
ФР, характерные для женщин	Оральные контрацептивы Беременность и послеродовой период Заместительная гормональная терапия
Генетические тромбофилии	Дефицит протеинов С и S, антифосфолипидный синдром, мутация фактора Лейдена, мутация гена протромбина
Приобретенные протромбогенные заболевания	Опухоли (миелопролиферативные заболевания, лейкоз, солидные опухоли, менингиома) Воспалительные заболевания (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром)
Инфекции	Инфекции головы и шеи: отит, мастоидит, синусит, ринит, поражение лица и черепа Системные инфекции
Диагностические и лечебные процедуры	Химиотерапия, установка центрального венозного катетера Люмбальная пункция, нейрохирургическая операция
Обсуждаемые ФР	Ожирение Железодефицитная анемия

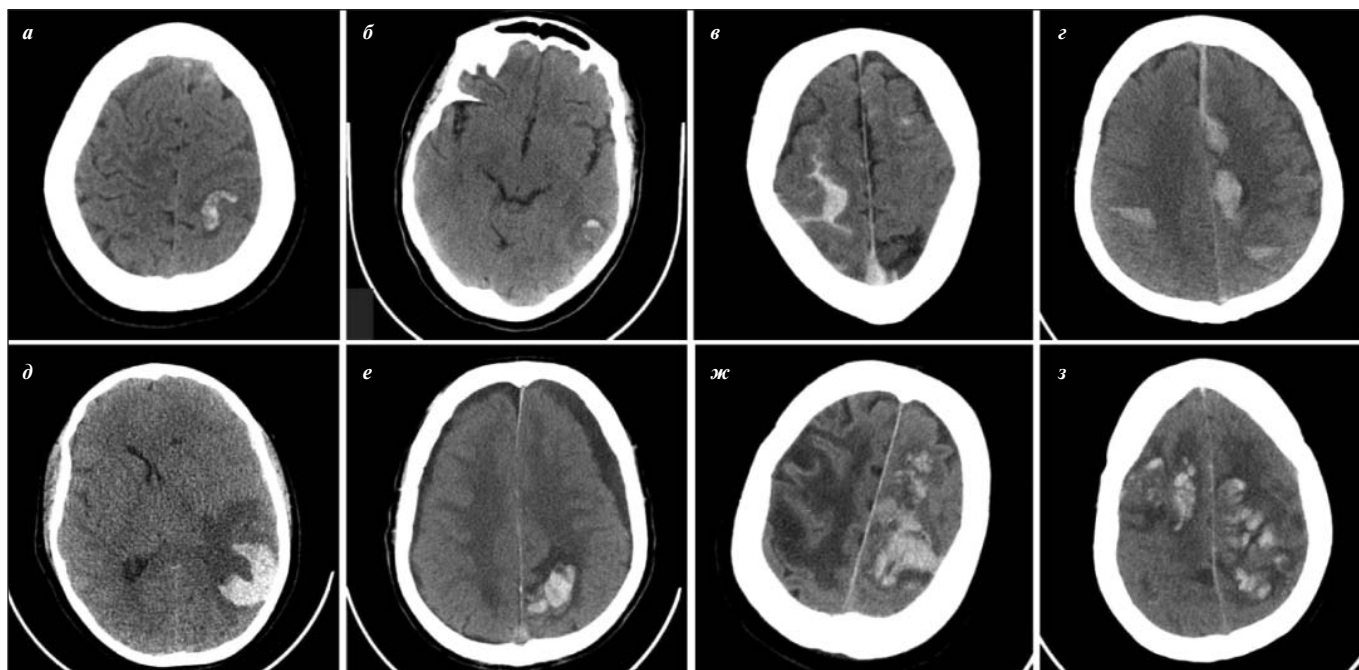


Рис. 1. Компьютерные томограммы головного мозга пациентов с геморрагическими проявлениями ЦВТ.

а — небольшое кортикальное parenхиматозное кровоизлияние у пациентки 17 лет вследствие тромбоза верхнего сагиттального синуса в раннем послеродовом периоде (дебют в виде правостороннего гемипареза с последующим развитием эпилептического припадка); *б* — геморрагический инфаркт левой височной доли у пациентки 43 лет вследствие тромбоза левого поперечного синуса после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (дебют с головной боли и эпилептического припадка); *в* — конвексимальное субарахноидальное кровоизлияние у пациента 30 лет вследствие тромбоза верхнего сагиттального (симптом «плотного треугольника») и левого поперечного синусов (дебют с громкоподобной головной боли с последующим развитием левостороннего гемипареза); *г* — субкортикальные parenхиматозные кровоизлияния с прорывом крови в межполушарную щель в сочетании с субдуральной гигромой у пациентки 58 лет с тромбозом верхнего сагиттального синуса неизвестной этиологии (дебют с правостороннего гемипареза); *д* — см. рис. 2; *е* — parenхиматозное кровоизлияние и двусторонние субдуральные гигромы у пациента 61 года с тромбозом верхнего сагиттального синуса неизвестной этиологии (дебют со слабости в левых конечностях с дальнейшим развитием рефрактерного эпилептического статуса); *ж* — многофокусное parenхиматозное кровоизлияние у пациента 65 лет вследствие тромбоза верхнего сагиттального и правого поперечного синусов (дебют с афазии) — обширная зона кистозно-глиозных изменений в правом полушарии обусловлена перенесенным атеротромботическим инсультом; *з* — двусторонние многофокусные parenхиматозные кровоизлияния у пациентки 25 лет вследствие тромбоза верхнего сагиттального синуса, развившегося через 10 дней после родов (дебют с головной боли с дальнейшим возникновением слабости в правых конечностях и последующим развитием рефрактерного эпилептического статуса)

Fig. 1. Computed tomography scans of the brain in patients with hemorrhagic manifestations of CVT.

a — small cortical parenchymal hemorrhage in 17-year-old female due to superior sagittal sinus thrombosis in the early postpartum (presented with acute-onset right hemiparesis and subsequent seizure); *b* — left temporal lobe hemorrhagic infarct in 43-year-old female due to left transverse sinus thrombosis after an acute respiratory viral infection (presented with headache and seizure); *c* — convexity subarachnoid hemorrhage in 30-years-old male due to superior sagittal (“dense vein sign”) and left transverse sinus thrombosis (presented with thunderclap headache and subsequent left hemiparesis); *d* — subcortical parenchymal hemorrhages extending into the interhemispheric fissure and subdural hygroma in 58-years-old female due to superior sagittal sinus thrombosis of unknown etiology (presented with right hemiparesis); *e* — see fig. 2; *f* — parenchymal hemorrhage and bilateral subdural hygromas in 61-years-old male due to superior sagittal sinus thrombosis of unknown etiology (presented with weakness in the left extremities and subsequent refractory status epilepticus); *g* — multifocal parenchymal hemorrhage in 65-years-old male due to superior sagittal and right transverse sinus thrombosis (presented with aphasia) — massive zone of gliosis and cyst in the right hemisphere due to atherothrombotic stroke; *h* — bilateral multifocal parenchymal hemorrhages in 25-years-old female due to superior sagittal sinus thrombosis that developed in 10 days after giving birth (presented with headache and subsequent weakness in the right extremities and refractory status epilepticus)

Для пациентов со вторичным супратенториальным ВМК, связанным, как правило, с тромбозом верхнего сагиттального синуса, характерно развитие судорожного синдрома [20, 21]. К ФР эпилептических приступов при ЦВТ относятся: женский пол, наличие очагового неврологического дефицита и измененного сознания, тромбоз верхнего

сагиттального синуса и корковых вен, а также геморрагический инфаркт [22]. Кроме того, для таких пациентов характерен высокий риск возникновения рефрактерного эпилептического статуса. В целом эпилептический статус развивается у 18% больных ЦВТ [23]. У каждого десятого пациента с ЦВТ развиваются поздние (более чем через 7 дней

Таблица 2. Клинические проявления ЦВТ в зависимости от локализации тромбоза

Table 2. Clinical signs of CVT depending on thrombosis localization

Локализация тромбоза (доля пациентов)	Клиническая картина
Поперечный синус (44–73%)	Если изолированный без инфаркта — бессимптомно или головная боль Судороги Контралатеральные пирамидные симптомы Если левый поперечный синус с венозным инфарктом и окклюзией вены Лаббе — афазия Если распространяется на смежные синусы — внутричерепная гипертензия, нарушение сознания, очаговые неврологические симптомы и поражение черепных нервов Если распространяется на мозжечковые вены — головная боль, рвота и атаксия
Верхний сагиттальный синус (39–62%)	Головная боль Нарушение зрения Судороги Очаговые симптомы вследствие венозного инфаркта (поражение черепных нервов, афазия, гемипарез, гемипарестезия или гемипарез) Изолированные психиатрические симптомы (редко)
Сигмовидный синус (40–47%)	Боль в области сосцевидного отростка Комбинированное поражение VI, VII и VIII черепных нервов
Глубокая венозная система (11%)	Нарушение психического статуса — снижение уровня бодрствования Диффузная энцефалопатия или кома Двигательный дефицит (двусторонний или флуктуирующий альтернирующий парез)
Корковые вены (4–17%)	Очаговые неврологические симптомы в соответствии с локализацией Судороги.
Кавернозный синус (1,3–1,7%)	Головная боль, орбитальная боль, хемоз, экзофтальм, поражение черепных нервов (III, IV, VI и первая ветвь V) Лихорадка (при септическом тромбозе)

Таблица 3. Шкала тяжести ЦВТ (CVT-GS)

Table 3. CVT grading scale (CVT-GS)

Параметр	Баллы
Размер паренхиматозного поражения >6 см	3
Двусторонний симптом Бабинского	3
Мужской пол	2
Паренхиматозное кровоизлияние	2
Уровень сознания:	
ясное	0
оглушение	1
сопор	2
кома	3

Интерпретация результатов		
Тяжесть ЦВТ по шкале CVT-GS	30-дневная летальность, %	30-дневный функциональный дефицит >2 баллов по шкале Рэнкин, %
Легкая (0–2 балла)	0,4	6,8
Средняя (3–7 баллов)	9,9	34,5
Тяжелая (8–13 баллов)	61,4	97,7

от момента постановки диагноза) судороги, одним из ФР которых служит ВМК [24].

У части пациентов с ЦВТ, особенно при тромбозе нескольких синусов, глубоких вен, двустороннем паренхиматозном поражении, диффузном отеке и дислокации, развивается кома; треть из этих пациентов умирают, а треть — достигают полного восстановления [25]. Наличие паренхиматозного кровоизлияния фигурирует в качестве одного из пунктов оценки исхода заболевания у пациентов с ЦВТ по шкале CVT-GS (Cerebral Venous Thrombosis Grading Scale; табл. 3) [26].

«Красные флаги» и стратификация риска

При сборе анамнеза следует обращать внимание на ФР, перечисленные в табл. 1. Подозрение в отношении ЦВТ должны вызывать следующие характеристики головной боли (имеются у 63% пациентов): новая для пациента головная боль, ее громкоподобный характер, односторонность, усиление в положении лежа, при физической нагрузке и маневре Вальсальвы, нарастание и рефрактерность к обычным обезболивающим. К «красным флагам» относится также наличие изолированной рвоты, судорог, поведенческих изменений, спутанности/амнезии, зрительных нарушений, лихорадки, ригидности, отека диска зрительного нерва и очаговых неврологических симптомов [19].

Для стратификации риска ЦВТ предложена следующая шкала: судороги в дебюте (4 балла), тромбофилия (4 балла), прием оральных контрацептивов (2 балла), продолжительность симптомов >6 дней (2 балла), сильнейшая в жизни головная боль (1 балл) и очаговый неврологический дефицит при поступлении (1 балл). Сумма 0–2 балла определяет низкую, а ≥6 баллов — высокую вероятность ЦВТ. Учет концентрации D-димера (>500 нг/мл) позволяет улучшить прогнозирование [27].

Приводим клиническое наблюдение развития ВМК на фоне ЦВТ.

Пациентка А., 34 лет, принимала гормональные контрацептивы. В день заболевания у нее внезапно возникла интенсивная головная боль,

на следующий день развились речевые нарушения. С подозрением на инсульт больная госпитализирована в первичное сосудистое отделение, где произошел эпилептический припадок, после которого к клиническим проявлениям присоединилась слабость в правых конечностях. На 4-й день заболевания больная переведена в региональный сосудистый центр. При поступлении наблюдались выраженная сенсомоторная афазия и легкий правосторонний гемипарез. Результаты нейровизуализации (4-е сутки) представлены на рис. 2. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга (рис. 2, а) видна внутримозговая гематома левой теменной доли с выраженным перифокальным отеком, на КТ-ангиограмме (рис. 2, б) — дефект контрастирования левого поперечного синуса. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) на T1-взвешенном изображении (T1-ВИ; рис. 2, в), изображении, полученном с применением последовательности FLAIR (рис. 2, г), и на T2-ВИ (рис. 2, д) также визуализируется внутримозговая гематома левой теменной доли, виден тромб в левом поперечном синусе. При трехмерной времяпролетной ангиографии (3D-TOF; рис. 2, е) на ангиограмме отсутствует сигнал от кровотока левого поперечного синуса. С момента поступления в региональный сосудистый центр пациентка получала терапевтическую дозу низкомолекулярного гепарина. Через 12 дней она была переведена в отделение медицинской реабилитации с регрессом двигательных нарушений и сохраняющейся легкой афазией. С целью вторичной профилактики назначен варфарин с целевым международным нормализованным отношением (МНО) 2,0–3,0.

Диагностика

Верификация ЦВТ как причины ВМК представляет собой непростую клиническую задачу. Так, лишь у четверти пациентов имеются прямые признаки тромбоза на компьютерных томограммах: симптом «плотного треугольника» (при тромбозе верхнего сагиттального синуса), симптом «пустой дельты» (тромб, окруженный коллатеральными венами стенки синуса после введения контрастного вещества) и «симптом струны» (тромбоз корковых или глубоких вен), а также гиператтенуация тромбированного синуса [28, 29]. Подозрительными в отношении венозного генеза являются двусторонние или множественные ВМК [12].

КТ-венография является чувствительным методом для верификации ЦВТ и целесообразна при недоступности МРТ или наличии противопоказаний к ее проведению. Однако следует отметить, что диагностическая значимость КТ-венографии как единственного метода диагностики ограничена, поскольку наличие анатомических вариантов (атрезия, гипоплазия, асимметрия, пахионозные грануляции, септы) может имитировать тромбоз [28, 30].

При проведении МРТ T1- и T2-ВИ могут демонстрировать ложноот-

рицательный результат в острой фазе (первые 5 дней), поэтому целесообразно использование МР-последовательностей T2* или SWI (SWAN), которые позволяют визуализировать тромб в виде гипоинтенсивной зоны [31]. В подострую фазу (5–15 дней) тромб становится гиперинтенсивным на T1- и T2-ВИ. В хронической фазе (>15 дней) тромб гомогенен и интенсивность сигнала на всех последовательностях снижается [32].

Важный МРТ-феномен при ЦВТ — вазогенный и цитотоксический отек (часто в сочетании). В случае ВМК МРТ-картина нередко демонстрирует двусторонние кровоизлияния, мультифокальные геморагии или геморагические инфаркты, нетипичные для поражения артериального русла. При этом локализация паренхиматозного поражения может указывать на локализацию венозного тромбоза. Например, вовлечение в патологический процесс лобной, теменной и затылочной долей типично для тромбоза верхнего сагиттального синуса, а поражение височной доли — для тромбоза поперечного и сигмовидного синуса. В случае обнаружения отека или кортикального/субкортикального локального кровоизлияния необходимо оценить интенсивность сигнала близлежащих корковых вен, особенно при несоответствии поражения артериальному бассейну [12, 30].

Использование МР-ангиографии в качестве единственной методики не рекомендуется. Контрастная МР-ангиография обладает более высокой чувствительностью в сравнении с времяпролетной [33].

Субтракционная дигитальная ангиография должна оставаться резервным методом и использоваться при противоречивости результатов КТ и МРТ, для исключения артериовенозных фистул или при планировании эндоваскулярного вмешательства [34].

Определение уровня D-димера целесообразно до нейровизуализации у пациентов с предполагаемым ЦВТ, за ис-

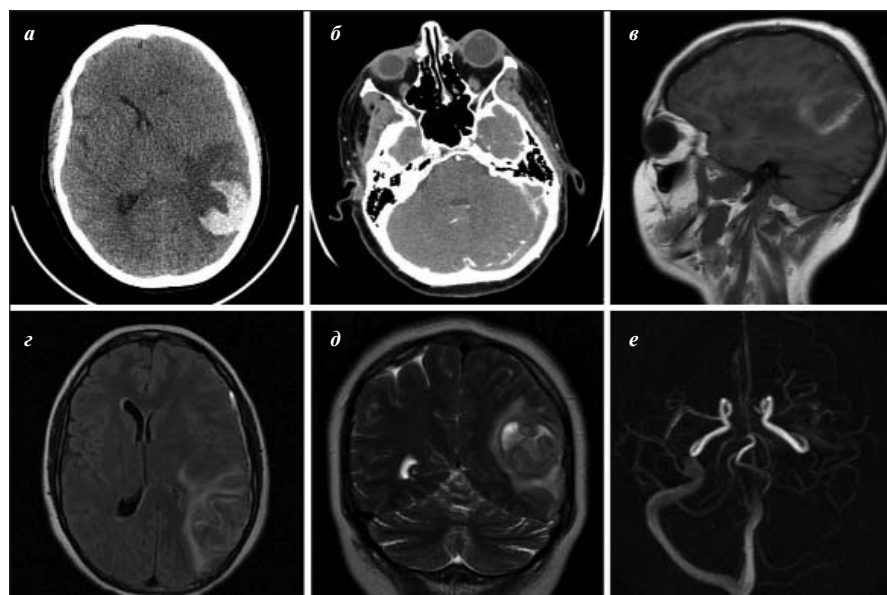


Рис. 2. ВМК на фоне тромбоза левого поперечного синуса у пациентки А., 34 лет. Объяснение в тексте

Fig. 2. Intracerebral hemorrhage due to left transverse sinus thrombosis in the 34-years-old female patient A. Explanation is in the text

ключением изолированной головной боли и длительности симптомов >1 нед. Поиск тромбофилии у пациентов с ЦВТ не целесообразен, но может быть выполнен у больных с высокой вероятностью ее наличия (персональный и/или семейный анамнез венозных тромбозов, молодой возраст, отсутствие транзиторных и перманентных ФР). Рутинный поиск скрытых злокачественных новообразований не рекомендуется [35].

Лечение

В соответствии с рекомендациями Европейского общества инсульта (European Stroke Organisation, ESO) 2017 г. пациенты с ЦВТ, в том числе при развитии ВМК, должны получать гепаринотерапию в полноразовом (терапевтическом) режиме. При этом предпочтительно использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ), за исключением ситуаций, когда они противопоказаны (почечная недостаточность) или требуется быстрая нейтрализация антикоагулянтного эффекта (необходимость нейрохирургического вмешательства). При беременности или после родов могут использоваться только НМГ [35].

Декомпрессивная операция может потребоваться пациентам с дислокационным синдромом (височно-тенториальное вклинение, срединное смещение >5 мм, ишемия в бассейне задней мозговой артерии, стойкое повышение внутричерепного давления >20 см вод. ст.) [4, 35]. В данном случае начало/возобновление введения антикоагулянтов возможно через 24–48 ч [36].

Во время как антикоагулянтная терапия направлена на предотвращение прогрессирования тромба и ускорение его лизиса, целью эндоваскулярного лечения служит быстрое уменьшение массы тромба путем введения фибринолитических агентов или механического удаления. Небольшие нерандомизированные исследования и серии клинических наблюдений демонстрируют частоту реканализации 70–90% при частоте ВМК около 10% [37, 38]. Однако в исследовании TO-ACT (Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis; n=67) эндоваскулярное лечение – тромбэктомия и/или локальный тромболизис (показанием к которому служило наличие по крайней мере одного ФР плохого исхода: нарушение психического статуса, кома, ВМК, тромбоз глубокой венозной системы) – в сочетании со стандартной помощью не позволило улучшить функциональный исход пациентов, что может быть связано с небольшой выборкой [39]. В серии клинических наблюдений показано, что выполнение тромбэктомии при помощи стент-ретривера в сочетании с пролонгированным локальным тромболизисом может быть безопасным и эффективным методом лечения тяжелого геморрагического ЦВТ при неэффективности внутривенной антикоагуляции [40]. Таким образом, в настоящее время эндоваскулярное лечение не рассматривается в качестве рутинного метода у пациентов с ЦВТ, но может быть целесообразно при высоком риске неблагоприятного клинического исхода [4].

Назначение противоэpileптических препаратов целесообразно только при наличии судорог. При эpileптических припадках, связанных с отеком мозга, инфарктом или ВМК, срок приема препарата должен составлять не менее 1 года [4].

Вторичная профилактика

Пациентам, перенесшим ЦВТ, для профилактики рецидива тромбоза и других венозных тромбоэмболических событий рекомендуется прием оральных антикоагулянтов (ОАК; варфарин) с целевым МНО 2,0–3,0 в течение 3–12 мес. Пациенты с рецидивирующими венозными тромбозами или протромботическим состоянием (дефицит протеинов С и S, антитромбина III, антифосфолипидный синдром) с высоким тромботическим риском могут нуждаться в постоянной терапии.

На момент написания документа ESO и Европейской академии неврологии (European Academy of Neurology, EAN) [41] не рекомендовалось использовать прямые ОАК (ПОАК), особенно в острую фазу заболевания. Это было обусловлено очень низким уровнем доказательности, связанным с тем, что единичные исследования, в которых оценивались безопасность и эффективность данных препаратов, имели небольшой размер и наблюдательный характер [42, 43]. В 2019 г. опубликованы результаты единственного на настоящий момент рандомизированного клинического исследования по сравнению эффективности варфарина и ПОАК во вторичной профилактике ЦВТ RE-SPECT CVT (A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Dabigatran Etxilate With Warfarin in Patients With Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis) [44]. В исследование включались пациенты с острым ЦВТ, имевшие стабильное клиническое состояние после 5–15 дней парентерального лечения гепарином, не включались больные с инфекционным или травматическим характером заболевания. Рандомизированные 120 пациентов получали дабигатран 150 мг 2 раза в день или варфарин с целевым МНО 2–3 (1:1) в течение 24 нед. Оценка первичного исхода проводилась по числу новых венозных тромбоэмболических событий (повторные ЦВТ, тромбозы глубоких вен конечностей, тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз селезеночной вены) и больших кровотечений на протяжении периода исследования. Вторичный исход включал церебральную венозную реканализацию и клинически значимые небольшие кровотечения. Средний возраст пациентов составил 45 лет, 55% были женщинами. Средняя продолжительность лечения составила 22 нед в группе дабигатрана и 23 нед в группе варфарина. Геморрагические паренхиматозные очаги наблюдались у 30% пациентов в группе дабигатрана и у 32% больных в группе варфарина. Ни в одной из групп не зафиксировано повторных венозных тромбоэмболических событий. У одного пациента (1,7%) в группе дабигатрана развилось большое (кишечное) кровотечение, у двоих (3,3%) в группе варфарина отмечались внутричерепные кровотечения. Еще у одного пациента в группе варфарина возникло клинически значимое небольшое кровотечение. Реканализация наступила у 35 (60%) пациентов в группе дабигатрана и у 35 (67%) – в группе варфарина. Таким образом, исследование показало, что при приеме ОАК пациенты с ЦВТ имеют низкий риск повторных тромбоэмболических событий и риск кровотечений одинаков для обоих препаратов. В 2020 г. опубликован систематический обзор и метаанализ, который включал данные RESPECT-CVT и пяти наблюдательных исследований (всего 151 пациент) [45]. Проанализированы исследования A. Lurkin и соавт. [46] (2019 г.; n=41: варфарин – 25 vs апиксабан – 1, дабигатран – 2 и ривароксабан – 13), M. Wasay и соавт. [47] (2019 г.; n=111: варфарин – 66 vs дабигатран – 9

и ривароксабан — 36); C. Geisbüsch и соавт. [42] (2014 г.; n=16: варфарин — 9 vs ривароксабан — 7); C. Herweh и соавт. [48] (2015 г.; n=95: варфарин vs не уточненный ПОАК), J. Wells и соавт. [49] (2019 г.; n=29: варфарин — 19 vs апиксабан — 8 и ривароксабан — 2). На основании представленного мета-анализа нельзя исключить, что ПОАК могут служить эффективной и безопасной альтернативой варфарину во вторичной профилактике ЦВТ.

Сроки перехода с парентерального введения антикоагулянтов на пероральный прием не регламентированы, но логичным представляется подход, использованный в исследовании RESPECT-CVT, — через 1–2 нед ЦВТ при стабильном клиническом состоянии.

Длительность антикоагулянтной профилактики варьирует от 3 до 12 мес [35]. В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/ААА) 2011 г. [50] пациенты с единственным эпизодом ЦВТ и транзиторными ФР (дегидратация, прием оральных контрацептивов, инфекция, травма, операция) должны получать ОАК в течение 3–6 мес; пациенты с единственным эпизодом ЦВТ, причина которого осталась неизвестна, — 6–12 мес; пациенты с двумя и более эпизодами ЦВТ или при наличии одного эпизода в сочетании с протромботическим статусом высокого риска — в течение всей жизни.

Лечебно-диагностический алгоритм, предложенный L. Ulivi и соавт. [4], с некоторыми изменениями представлен на рис. 3.

Прогноз и исходы

Пациенты с ЦВТ в целом характеризуются хорошим прогнозом — полного клинического восстановления достигают 3/4 больных, однако 15% пациентов умирают или теряют независимость [7]. У части выживших пациентов могут сохраняться депрессия или тревога, а также когнитивные нарушения [51]. Риск рецидива ЦВТ составляет 2–7% [7]; он более высок у пациентов с тромбофилией и при отказе от приема оральных антикоагулянтов [50]. Общая частота реканализации при приеме антикоагулянтов составляет 85% [52]. Полная реканализация ассоциирована с благоприятным клиническим исходом [53]. Венозная реканализация начинается в первые 8 дней терапевтической антикоагуляции у большинства пациентов с ЦВТ и ассоциирована с ранним регрессом негеморрагических очагов, включая венозные инфаркты. Персистирующая на 8-й день окклюзия сопряжена с увеличением негеморрагических очагов [54]. Реканализация продолжается до 11 мес, а предикторами

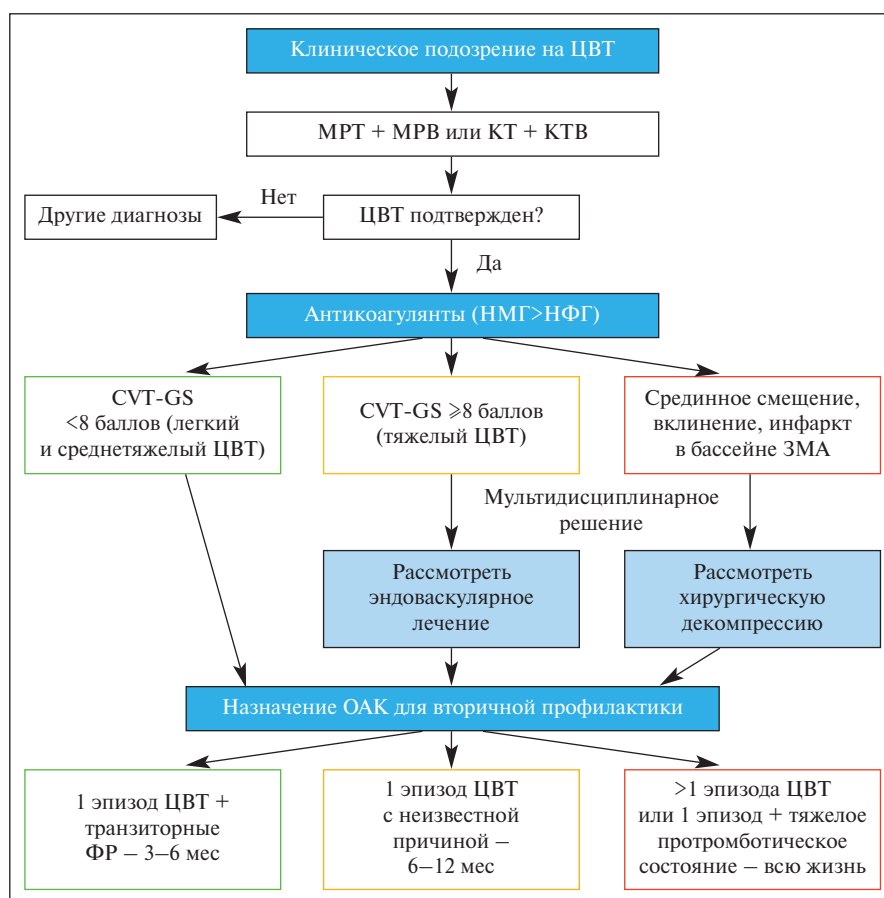


Рис. 3. Лечебно-диагностический алгоритм при ЦВТ.

MPB — магнитно-резонансная венография; КТВ — компьютерно-томографическая венография; НФГ — нефракционированный гепарин; ЗМА — задняя мозговая артерия

Fig. 3. Diagnostic and treatment algorithm in CVT

полной реканализации служат возраст до 50 лет и изолированный тромбоз верхнего сагиттального синуса [55].

Заключение

Таким образом, ЦВТ представляет собой важную причину внутричерепных кровоизлияний, особенно у молодых пациентов. Для своевременной диагностики ЦВТ необходим учет ФР, особенностей клинической картины и проведение мультимодальной нейрорадиовизуализации. Клиническая картина и течение ЦВТ чрезвычайно вариабельны: множество факторов детерминируют проявления заболевания, варьирующие от головной боли до дислокационного синдрома или эпилептического статуса. Своевременное парентеральное введение антикоагулянтов с преимуществом НМГ является важнейшим элементом терапии ЦВТ, в том числе при наличии геморрагических проявлений. При тяжелом течении геморрагического ЦВТ единственным способом сохранения жизни больного может быть эндоваскулярное лечение. Пациенты, перенесшие тромбоз, нуждаются во вторичной антикоагулянтной профилактике, длительность которой зависит от причины заболевания. При своевременном лечении и адекватной профилактике ЦВТ характеризуется хорошим ближайшим и отдаленным прогнозом.

1. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x
2. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke.* 2012 Dec;43(12):3375-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671453. Epub 2012 Sep 20.
3. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: a retrospective population-based study. *Stroke.* 2016;47(9):2180-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013617
4. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol.* 2020;20(5):356-67. doi: 10.1136/practneurol-2019-002415
5. Coutinho JM, Zuurbier SM, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke.* 2014;45(2014):1338-41. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004666
6. Green M, Styles T, Russell T, et al. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thromb Res.* 2018;169:15-22. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.005
7. Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35:664-70. doi: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26
8. Afifi K, Bellanger G, Buyck PJ, et al. Features of intracranial hemorrhage in cerebral venous thrombosis. *J Neurol.* 2020;267(11):3292-8. doi: 10.1007/s00415-020-10008-0
9. Mowla A, Shakibajahromi B, Shahjouei S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series. *J Neurol Sci.* 2020;419:117183. doi: 10.1016/j.jns.2020.117183
10. Klein DE, Libman R, Kirsch C, Arora R. Cerebral venous thrombosis: A typical presentation of COVID-19 in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104989. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104989
11. Medicherla CB, Pauley RA, de Havenon A, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Neuroophthalmol.* 2020. doi: 10.1097/WNO.0000000000001122
12. Pongmoragot J, Saposnik G. Intracerebral hemorrhage from cerebral venous thrombosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(4):382-9. doi: 10.1007/s11883-012-0260-1
13. Sader N, de Lotbiniere-Bassett M, Tso MK, Hamilton M. Management of Venous Sinus Thrombosis. *Neurosurg Clin N Am.* 2018;29(4):585-94. doi: 10.1016/j.nec.2018.06.011
14. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, et al. Cerebral venous thrombosis 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol.* 2003;250:29-35. doi: 10.1007/s00415-003-0932-4
15. Kumral E, Polat F, Uzunköprü C, et al. The clinical spectrum of intracerebral hematoma, hemorrhagic infarct, non-hemorrhagic infarct, and non-lesional venous stroke in patients with cerebral sinus-venous thrombosis. *Eur J Neurol.* 2012;19(4):537-43. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03562.x
16. Girot M, Ferro JM, Canhao P, et al., ISCVT Investigators. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2007;38:337-42. doi: 10.1161/01.STR.0000254579.16319.35
17. Silvius SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(9):555-65. doi: 10.1038/nrneurol.2017.104
18. Duman T, Uluduz D, Midi I, et al. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(8):1848-57. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020
19. Garcia-Azorin D, Monje MHG, Gonzalez-Garcia N, et al. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(29):e20900. doi: 10.1097/MD.00000000000020900
20. Ferro JM, Canhao P, Bousser MG, et al. ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke.* 2008;39(4):1152-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487363
21. Mahale R, Mehta A, John AA, et al. Acute seizures in cerebral venous sinus thrombosis: what predicts it? *Epilepsy Res.* 2016;123(2016):1-5. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.011
22. Uluduz D, Midi I, Duman T, et al. Epileptic seizures in cerebral venous sinus thrombosis: Subgroup analysis of VENOST study. *Seizure.* 2020;78:113-7. doi: 10.1016/j.seizure.2020.02.017
23. Kalita J, Misra UK, Singh VK, Dubey D. Predictors and outcome of status epilepticus in cerebral venous thrombosis. *J Neurol.* 2019;266(2):417-25. doi: 10.1007/s00415-018-9145-8
24. Sanchez van Kammen M, Lindgren E, Silvius SM, et al. Late seizures in cerebral venous thrombosis. *Neurology.* 2020;95(12):e1716-e1723. doi: 10.1212/WNL.0000000000010576
25. Kowoll CM, Kaminski J, Weiss V, et al. Severe cerebral venous and sinus thrombosis: clinical course, imaging correlates, and prognosis. *Neurocrit Care.* 2016;25(3):392-9. doi: 10.1007/s12028-016-0256-8
26. Barboza MA, Chiquete E, Arauz A, et al. A Practical Score for Prediction of Outcome After Cerebral Venous Thrombosis. *Front Neurol.* 2018;9:882. doi: 10.3389/fneur.2018.00882
27. Heldner MR, Zuurbier SM, Li B, et al. Prediction of cerebral venous thrombosis with a new clinical score and D-dimer levels. *Neurology.* 2020;95(7):e898-e909. doi: 10.1212/WNL.0000000000009998
28. Buyck PJ, de Keyser F, Vanneste D, et al. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1568-72. 2013 Aug;34(8):1568-72. doi: 10.3174/ajnr.A3469. Epub 2013 Mar 7.
29. Van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis — A critical review. *Thromb Res.* 2020;189:132-9. doi: 10.1016/j.thromres.2020.03.011
30. Canedo-Antelo M, Baleato-Gonzalez S, Mosqueira AJ, et al. Radiologic Clues to Cerebral Venous Thrombosis. *Radiographics.* 2019;39(6):1611-28. doi: 10.1148/rg.2019190015
31. Idubai A, Boukobza M, Crassard I, et al. MRI of clot in cerebral venous thrombosis: high diagnostic value of susceptibility-weighted images. *Stroke.* 2006 Apr;37(4):991-5. doi: 10.1161/01.STR.0000206282.85610.ae. Epub 2006 Feb 16.
32. Wasay M, Azeemuddin M. Neuroimaging of cerebral venous thrombosis. *J Neuroimaging.* 2005;15:118-28. doi: 10.1111/j.1552-6569.2005.tb00296.x
33. Rollins N, Ison C, Reyes T, Chia J. Cerebral MR venography in children: comparison of 2D time-of-flight and gadolinium-enhanced 3D gradient-echo techniques. *Radiology.* 2005 Jun;235(3):1011-7. doi: 10.1148/radiol.2353041427. Epub 2005 Apr 28.
34. Conforto AB, Nader SN, Puglia Junior P, et al. Dural arteriovenous fistula and cerebral venous thrombosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Jun;73(6):548. doi: 10.1590/0004-282X20150050
35. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis — endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017 Oct;24(10):1203-13. doi: 10.1111/ene.13381. Epub 2017 Aug 20.
36. Salottolo K, Bartt R, Frei DF, et al. Timing of Anticoagulation in Patients with Cerebral Venous Thrombosis Requiring Decompressive Surgery: Systematic Review of the Literature and Case Series. *World Neurosurg.* 2020;137:408-14. doi: 10.1016/j.wneu.2020.02.084

37. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke*. 2015 May;46(5):1263-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007465. Epub 2015 Apr 21.
38. Ilyas A, Chen C-J, Raper DM, et al. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointerv Surg*. 2017 Nov;9(11):1086-1092. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012938. Epub 2017 Feb 17.
39. Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser MG, et al.; TO-ACT investigators. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):966-73. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1022
40. Wang Y, Zhao C, Huang D, et al. Stent retriever thrombectomy combined with long-term local thrombolysis for severe hemorrhagic cerebral venous sinus thrombosis. *Exp Ther Med*. 2020 Nov;20(5):66. doi: 10.3892/etm.2020.9194. Epub 2020 Sep 9.
41. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J*. 2017;2(3):195-221. doi: 10.1177/2396987317719364
42. Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, et al. Novel factor xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients. *Stroke*. 2014 Aug;45(8):2469-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006167. Epub 2014 Jun 24.
43. Mendonca MD, Barbosa R, Cruz-E-Silva V, et al. Oral direct thrombin inhibitor as an alternative in the management of cerebral venous thrombosis: a series of 15 patients. *Int J Stroke*. 2015 Oct;10(7):1115-8. doi: 10.1111/ijss.12462. Epub 2015 Feb 24.
44. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Sep 3;76(12):1457-65. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2764. Online ahead of print.
45. Lee GKH, Chen VH, Tan CH, et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):724-31. doi: 10.1007/s11239-020-02106-7
46. Lurkin A, Derex L, Fambrini A, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(1-2):32-7. doi: 10.1159/000502454. Epub 2019 Sep 3.
47. Wasay M, Khan M, Rajput HM, et al. New Oral Anticoagulants versus Warfarin for Cerebral Venous Thrombosis: A Multi-Center, Observational Study. *J Stroke*. 2019 May;21(2):220-3. doi: 10.5853/jos.2019.00150. Epub 2019 May 31.
48. Herweh C, Griebel M, Geisbüsch C, et al. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2016 Apr;23(4):681-7. doi: 10.1111/ene.12901. Epub 2015 Nov 19.
49. Wells J, Ehrlich M, Johansen M, et al. Novel Oral Anticoagulants (NOACs) vs. Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST): a retrospective study of functional and radiographic outcomes among patients enrolled in BEAST (Biorepository to Establish the Aetiology of Sinovenous Thrombosis) at UVA. *Neurology*. 2019;92(15 Suppl).
50. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158-92. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364
51. De Bruijn SF, Budde M, Teunisse S, et al. Long-term outcome of cognition and functional health after cerebral venous sinus thrombosis. *Neurology*. 2000;54:1687-9. doi: 10.1212/WNL.54.8.1687
52. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Canhao P, Ferro JM. Recanalization in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2018;49(8):1828-35. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022129
54. Rezoagli E, Martinelli I, Poli D, et al. The effect of recanalization on long-term neurological outcome after cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):718-24. doi: 10.1111/jth.13954
55. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Arauz A, et al. Early Recanalization in Patients With Cerebral Venous Thrombosis Treated With Anticoagulation. *Stroke*. 2020;51(4):1174-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028532
56. Arauz A, Vargas-Gonzalez JC, Arguelles-Morales N, et al. Time to recanalization in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Mar;87(3):247-51. doi.org/10.1136/jnnp-2014-310068. Epub 2015 Mar 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.10.2020/17.11.2020/20.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>