

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

ДУБОВИЦКАЯ ЮЛИАНА ИГОРЕВНА

АСЕПТИЧЕСКИЙ ТРОМБОЗ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

М. Ю. Максимова

Москва - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Характеристика обследованных пациентов и клиническая оценка...41	41
2.2. Нейровизуализационные методы обследования.....	43
2.3. Лабораторные методы обследования.....	45
2.4. ДНК-диагностика тромбофилических генетических полиморфизмов.....	46
2.5. Статистическая обработка данных.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
3.1. Клиническая характеристика пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.....	51
3.2. Характеристика результатов нейровизуализационных исследований у пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.....	55
3.3. Характеристика факторов риска развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов.....	58
3.4. Показатели гемостаза при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.....	61
3.5. Маркеры аутоиммунных заболеваний.....	62
3.6. ДНК-диагностика тромбофилических генетических полиморфизмов.....	63
3.7. Гипергомоцистеинемия.....	71
3.8. Клинические примеры.....	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	97

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Тромбоз церебральных венозных синусов – одна из актуальных проблем современной неврологии, занимающая в ряду сосудистых заболеваний головного мозга особое место. По данным «Международного Исследования Тромбоза Мозговых Вен и Венозных Синусов (ISCVT, 2004 г.), Итальянского регистра и исследования L. Maali и соавт. (2017) тромбоз мозговых вен и венозных синусов составляет менее 1% всех случаев нарушений мозгового кровообращения (НМК). Заболевание возможно в любом возрасте, однако наиболее высокая заболеваемость отмечается у лиц трудоспособного возраста (от 31 до 50 лет). Среди пациентов преобладают женщины [224]. В 46% случаев выявляют тромбоз верхнего сагиттального синуса, в 32% - тромбоз сигмовидного или поперечного синуса, в 20% - тромбоз нескольких синусов.

Факторами, предрасполагающими к развитию тромбоза церебральных венозных синусов, являются: применение контрацептивов и заместительной гормональной терапии, беременность и послеродовой период, инфекционные и воспалительные заболевания, опухоли, гематологические факторы, тромбофилические нарушения, коллагенозы и васкулиты, черепно-мозговая травма, катетеризация яремной вены, оперативное вмешательство, приемом наркотических средств и др. [234].

Проблема асептического тромбоза церебральных венозных синусов относится к числу недостаточно изученных. По результатам нескольких исследований случай-контроль и мета-анализа установлена взаимосвязь между приемом пероральных контрацептивов и развитием тромбоза мозговых вен и венозных синусов [158].

При проведении мета-анализа четырех исследований, включающих 222 пациента с тромбозом мозговых вен и венозных синусов и группу контроля из 472 человек, было рассчитано отношение шансов для пациентов с тромбозом

мозговых вен и венозных синусов и гипергомоцистеинемией равное 4,07 (т.е. гипергомоцистеинемия в 4 раза увеличивает риск развития тромбоза) [25].

Тромбоз мозговых вен и венозных синусов может развиваться у пациентов с наследственными и приобретенными тромбофилическими состояниями, которые диагностируются в 34% случаев. К распространенным наследственным факторам относятся полиморфизмы генов V фактора Лейдена и протромбина, дефицит протеинов C и S и антитромбина III. Известно, что они встречаются в 10-15% случаев. Установлено, что гипергомоцистеинемия диагностируется у 4,5% пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов. С повышенным риском развития венозного тромбоза связан антифосфолипидный синдром [145].

Тем не менее, у 20-35% пациентов не удастся определить фактор риска развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов. Взгляды на клинику, диагностику и лечение асептического тромбоза церебральных венозных синусов остаются и в настоящее время во многом умозрительными, так как не подкрепляются большим числом собственных наблюдений или сводными данными. Таким образом, тема диссертационной работы является актуальной.

Цель работы

Выявить клинические особенности асептического тромбоза церебральных венозных синусов и оценить вклад нарушений гемостаза и тромбофилических генетических полиморфизмов в его развитие.

Задачи работы

1. Изучить представленность факторов риска при асептическом церебральном венозном тромбозе.
2. Провести анализ клинической картины, уточнить основные симптомокомплексы, локализацию и распространенность тромбоза церебральных венозных синусов.

3. Выявить особенности гемостаза при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.
4. Уточнить частоту полиморфизмов генов гемостаза при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.
5. Уточнить частоту полиморфизмов генов метионин-гомоцистеинового обмена при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.

Научная новизна

1. Впервые в российской популяции изучена встречаемость факторов риска и определены клинические, нейровизуализационные и лабораторные особенности асептического тромбоза церебральных венозных синусов.
2. Уточнена диагностическая значимость нейровизуализационных и лабораторных методов исследования при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.
3. Показана необходимость проведения МР- или КТ-веносинусографии в остром периоде тромбоза церебральных венозных синусов.
4. Проведена оценка гемостаза и наследственных факторов гиперкоагуляционных состояний при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.
5. Впервые среди российских пациентов установлена частота полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Выявленные факторы риска и маркеры тромбоза могут быть использованы для планового и скринингового обследования пациентов с подозрением на тромбоз церебральных венозных синусов.

2. На основе полученных результатов сформулированы рекомендации по оптимизации диагностики асептического тромбоза мозговых вен и венозных синусов.
3. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм лабораторной диагностики факторов риска асептического тромбоза церебральных венозных синусов с использованием высокоинформативных методов исследования тромбофилических генных полиморфизмов.
4. Полученные в результате исследования данные об особенностях развития тромбоза церебральных венозных синусов являются основой для определения ведущих направлений лечения и профилактики его.

Материал и методы исследования

Дизайном работы является нерандомизированное ретроспективно-проспективное когортное поперечное исследование. Обследовано 85 пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов в возрасте от 18 до 75 лет. 50 пациентов были госпитализированы в остром периоде заболевания, у 35 пациентов давность тромбоза составляла от 1 до 10 месяцев. Проанализированы результаты анамнестического, клинико-нейровизуализационного, лабораторного исследования и медикаментозного лечения пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов. Нейровизуализационные методы включали МРТ на аппаратах Magnetom Verio (Siemens), Magnetom Symphony (Siemens), Magnetom Avanto (Siemens) или Panorama (Philips) с величиной магнитной индукции 3, 1,5, 1,5 и 1 Тесла, соответственно. Стандартные режимы МРТ (T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f (FLAIR)) выполнялись в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях с толщиной срезов 1, 3 и 5 мм. В последующем также проводились МР/КТ-веносинусография. Проведено исследование показателей гемостаза (коагулометр ACL 9000, Instrumentation Laboratory) - определение уровня фибриногена, фибринолитической активности, индекса фибринолиза, времени свертывания крови по Ли-Уайту, активированного частичного тромбопластинового времени

(АЧТВ), МНО, Д-димеров, Б-фибриногена, гематокрита, числа тромбоцитов, уровня протеина С, факторов свертывания крови (V, VII, VIII, XII), фактора Виллебранда, гомоцистеина, а также антител к кардиолипину (иммуноферментный метод ELISA) и волчаночного антикоагулянта (коагулометр ACL 9000, Instrumentation Laboratory). ДНК-диагностика тромбофилических генетических полиморфизмов проводилась с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследованы полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G, фибриногена бета FGB G455A, тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 T1565C, фактора свертывания V G1691A, фактора свертывания VII G10976A, метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью анкеты-опросника SF-36 (русскоязычная версия - <http://atio-irk.ru/attachments/article/78/sf36.pdf>; компьютерная программа «тест качество жизни SF-36» - <http://atio-irk.ru/attachments/article/78/sf36.zip>).

Основные положения, выносимые на защиту

1. МР- или КТ-веносинусография являются первостепенными методами обоснованной диагностики тромбоза церебральных венозных синусов на ранних и поздних стадиях его развития. Помимо высокой диагностической ценности методы МР-/КТ-веносинусографии обеспечивают возможность наблюдения за динамикой тромбоза и, в известной мере, контроль эффективности проводимой терапии.
2. Клиническая картина при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов полиморфна. Локализация, распространенность, сочетания и выраженность тромбоза в разных церебральных венозных синусах различны. Среди начальных симптомов особое место занимают диффузная головная боль, нарушение сознания, судорожные припадки, менингеальные симптомы, двигательные и речевые нарушения.

3. Асептический тромбоз церебральных венозных синусов возникает в условиях активации гемостаза и тромбогенной активности сосудистой стенки, выражающихся в повышении уровня VIII фактора свертывания, снижении уровня антитромбина III, протеина С, протеина S и увеличении уровня антигена к фактору Виллебранда.

4. При асептическом тромбозе церебральных венозных синусов полиморфизмы в генах гемостаза были выявлены в 94% случаев, в генах метионин-гомоцистеинового обмена - в 86% случаев. Наиболее часто встречались полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G, метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу неврологических отделений и в учебный процесс подготовки клинических ординаторов, аспирантов и врачей неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке целей и задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно проведены сбор анамнеза, неврологический осмотр пациентов, оценка по клиническим шкалам, обработка и анализ результатов нейровизуализационного обследования, статистический анализ полученных результатов. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 138 листах машинописного текста, содержит 27 таблиц и иллюстрирована 7 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 17 отечественных и 211 зарубежных источников литературы, а также 6 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой не только в Российской Федерации, но и во многих других экономически развитых странах [15]. В свою очередь церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) является редким ЦВЗ, которое впервые было описано J. Morgagni в 1761г. В 1825 году оно было диагностировано французским врачом Рибесом [63]. Он описал пациента с интенсивной головной болью и эпилептическим припадком вследствие тромбоза верхнего сагиттального и латерального синусов. Первый случай послеродового церебрального венозного тромбоза был описан в 1828 году, в Англии, когда врач короля Георга IV, Джон Аберкромби, опубликовал клинический случай 24-летней женщины. Спустя 2 недели после неосложненных родов у пациентки появилась головная боль и развился эпилептический приступ с последующим эпилептическим статусом, который привел к смертельному исходу. После проведения вскрытия Джон Аберкромби обнаружил тромбоз верхнего сагиттального синуса и корковых вен [64].

Первое крупное одноцентровое исследование ЦВТ было проведено во второй половине 20-го века. Многоцентровые исследования с выборкой более 100 пациентов были опубликованы только в последние 25 лет. Крупнейшими из них являются «Международное Исследование Тромбоза Мозговых Вен и Синусов Твердой Мозговой Оболочки» (ISCVT, 2004; 624 пациента), Итальянский регистр (706 пациентов) и исследование Laith Maali с соав. (2017), в котором были проанализированы данные 7048 пациентов со всех континентов.

На долю ЦВТ приходится менее 1% от всех нарушений мозгового кровообращения (НМК). Чаще всего ЦВТ поражает пациентов молодого возраста, обычно на третьем десятилетии жизни [141], и является важной причиной развития инсульта у молодых [224].

Ранее считалось, что заболеваемость церебральным венозным тромбозом среди взрослого населения составляет от 0,2 до 0,5 на 100000 в год. Эти цифры

были получены несколько десятилетий назад по данным аутопсий. В настоящих популяционных исследованиях показано, что заболеваемость среди взрослого населения в 5-10 раз выше. Так в работах Coutinho JM. (2012) и Janghorbani M. (2008) показано, что заболеваемость церебральным венозным тромбозом среди взрослых составляет примерно 1,3 на 100000 населения в год. В развивающихся странах заболеваемость может быть еще выше, что объясняется совершенствованием методов нейровизуализации, которые позволяют диагностировать легкие случаи.

Наиболее высокая заболеваемость среди взрослого населения наблюдается у пациентов в возрасте 31-50 лет (1,7 на 100000), особенно среди представительниц женского пола (2,8 на 100000) [61]. Так средний возраст пациентов, включенных в ISCVT (n=624), был равен 37 годам. У людей пожилого возраста церебральный венозный тромбоз встречается редко. На долю пациентов старше 65 лет приходится менее 10% всех церебральных венозных тромбозов [81]. В детской популяции заболеваемость церебральным венозным тромбозом составляет 0,7 на 100000 в год, при этом пик заболеваемости приходится на новорожденных [224]. Частота развития церебрального венозного тромбоза у детей в ISCVT равнялась 0,67 на 100000 в год, из них 43% случаев наблюдались у новорожденных.

Coutinho JM и соав. в 2014 году был проведен систематический обзор 74 исследований, средний возраст пациентов с ЦВТ составил 32,9 лет, на долю женщин приходилось 64,7% пациентов.

В ретроспективное исследование Jasem Y. Al-Hashel и соав. (2014) были включены 110 пациентов с диагностированным церебральным венозным тромбозом в возрасте от 20 до 60 лет. Медиана возраста составила 30 лет, а соотношение между мужчинами и женщинами равнялось 1:1,7.

В Тунисе в 2016г. было проведено исследование, которое в общей сложности включало 160 пациентов с ЦВТ, среди них 133 женщины и 27 мужчин (соотношение 1:4,92). Средний возраст пациентов составил 37,3 года (стандартное

отклонение 18,84; от 12 до 90 лет). Наибольшая частота развития церебрального венозного тромбоза наблюдалась на третьем десятилетии жизни ($n = 58$) [171].

В исследовании Laith Maali с соав. (2017) были проанализированы данные 7048 пациентов из Европы, Азии, Северной Америки, Африки, Австралии и Южной Америки, общее соотношение между мужчинами и женщинами составило 1:2,2, что соответствует результатам ISCVT. Исследователями также было отмечено наибольшее соотношение 1:5,1 в Африке и самое низкое соотношение 1:1,1 в Южной Америке.

Данные Darrin J Lee и соав. (2017) также соответствуют ранее опубликованным. В исследовании была показана более высокая распространенность ЦВТ среди женщин (М:Ж = 1:3), даже при исключении случаев, ассоциированных с беременностью и приемом оральных контрацептивов.

По данным Susanna M. (2016), ЦВТ среди женщин встречается в три раза чаще, чем среди мужчин. Широкая распространенность заболевания у женщин детородного возраста объясняется наличием специфических факторов риска для женщин: использование контрацептивов, заместительной гормональной терапии, беременность и послеродовой период. Вышеперечисленные факторы риска, как правило, отсутствуют у детей и лиц пожилого возраста, поэтому в этих возрастных группах заболеваемость среди лиц мужского и женского пола распределена равномерно [224]. Интересно, что эти факторы также ассоциированы с развитием венозных тромбоэмболических событий, однако их соотношение среди лиц разного пола распределено равномерно. Coutinho JM. (2015) высказал предположение, что возможное объяснение кроится в том, что мужчины заведомо имеют более высокий риск развития тромбоэмболических событий по сравнению с женщинами. Это подтверждается в исследованиях с участием мужчин и женщин без репродуктивных факторов риска. Так Roach RE. и соав. в 2014 году было показано, что венозные тромбозы у мужчин встречаются в два раза чаще.

Различают первичный (асептический) и вторичный (септический) тромбоз мозговых вен и венозных синусов, развивающийся в результате гнойного отита, мастоидита, синусита [233]. Септический церебральный венозный тромбоз ранее был достаточно распространен и считался смертельным заболеванием. К счастью, в настоящее время он является редкостью. Распространенность септического церебрального венозного тромбоза резко снизилась после широкого внедрения антибактериальных препаратов для лечения инфекционных заболеваний. Следует отметить, что он чаще встречается у детей, чем у взрослых, а наиболее распространенной формой септического церебрального венозного тромбоза является тромбоз кавернозного синуса [119].

Существует два отдельных патофизиологических механизма развития церебрального венозного тромбоза: тромбоз корковых вен и тромбоз церебральных венозных синусов. Окклюзия корковых вен вследствие тромбоза может вызвать увеличение венозного и капиллярного давления, что в свою очередь способствует разрушению гематоэнцефалического барьера и формированию локального отека головного мозга, что может привести к развитию венозного нарушения мозгового кровообращения с повреждением вещества головного мозга. Венозное нарушение мозгового кровообращения в данном случае зачастую представлено образованием кровоизлияния, а клиническая картина характеризуется развитием очагового неврологического дефицита и эпилептических припадков. Церебральные венозные синусы, помимо дренирования крови, участвуют в транспортировке цереброспинальной жидкости, этот процесс опосредован через арахноидальные ворсинки, которые также известны под названием Пахионовых грануляций. Таким образом, при тромбозе церебральных венозных синусов происходит ограничение оттока спинномозговой жидкости, что приводит к развитию внутричерепной гипертензии, основными симптомами которой являются головная боль и нарушение зрения [63, 196, 224].

Точный механизм развития септического церебрального венозного тромбоза остается неясен. Инфекция может служить прямым фактором риска или

может опосредованно повлиять на развитие ЦВТ у пациентов, имеющих предрасположенность, например, при тромбофилии. Внутрочерепные инфекции, такие как менингит, субдуральный абсцесс, эмпиема, могут быть источником прямого распространения микроорганизмов в церебральные венозные синусы. Безусловно, наиболее распространенным фактором риска развития септического церебрального венозного тромбоза является бактериальная инфекция, но о вирусной, паразитарной и грибковой этиологии также известно достаточно хорошо [119].

В литературе описано множество различных факторов риска, ассоциированных с развитием церебрального венозного тромбоза. Имеются некоторые общепризнанные наследственные и приобретенные факторы. В первую очередь следует проводить дифференциальную диагностику между инфекционными и неинфекционными причинами. К заболеваниям, наиболее часто ассоциированным с инфекционным венозным тромбозом, относятся инфекции в глазничной области, мастоидит, воспалительные заболевания среднего уха и лица, менингит [234].

Неинфекционные причины ЦВТ могут быть локализованными и общими. В числе первых чаще всего упоминаются черепно-мозговая травма, опухоли, нейрохирургические вмешательства, имплантация кардиостимулятора, длительное стояние подключичного венозного катетера с его тромбированием, проведение люмбальной пункции. Общие заболевания, способствующие ЦВТ, включают такие состояния, как нарушение гемодинамики (застойная сердечная недостаточность, дегидратация), заболевания крови (нарушение свертываемости, полицитемия, серповидно-клеточная анемия, тромбоцитопения), онкологические заболевания, миелопролиферативные, коллагенозы (системная красная волчанка, болезнь Бехчета, синдром Шегрена), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), гипергомоцистеинемия. К транзиторным факторам риска, ассоциированными с временными условиями, относятся

беременность, послеродовой период, воздействие лекарственных средств (например, прием контрацептивов, стероидов, противоопухолевое лечение).

Хронические факторы риска включают наследственные и приобретенные тромбофилии, которые способствуют развитию ЦВТ. Они представлены дефицитом протеинов S и C, антитромбина III, дисфибриногемией, повышением уровня фактора VIII, полиморфизмом гена фактора свертывания V Лейдена (вызывающим устойчивость к протеину C), полиморфизмом в гене протромбина G20210A, антифосфолипидным синдромом.

Самое крупное исследование факторов риска первичного церебрального венозного тромбоза, ассоциированного с тромбофилией, включало 121 пациентов и 242 человека в группе контроля. По результатам было показано, что, безусловно, наиболее распространенной тромбофилией был полиморфизм гена протромбина G20210A. Он присутствовал у 22% пациентов и 2% людей из группы контроля с 11-кратным увеличением риска развития данного заболевания [145].

В исследовании Ahmed I. Kashkoush (2017) тромбофилия была диагностирована у 38% пациентов.

Взаимосвязь между риском церебрального венозного тромбоза и недостатком антитромбина III, протеинов S и C менее установлены из-за относительно небольшого количества исследованных пациентов и низкой распространенности этих аномалий коагуляции среди пациентов и в группе контроля. Суммарно они увеличивают риск развития первого церебрального венозного тромбоза в шесть раз [145].

При исследовании 145 пациентов с церебральным венозным тромбозом Cheryl Bushnell (2014) обнаружил полиморфизм гена протромбина в 19% случаев, а повышение антифосфолипидных антител отмечалось в 5,9% случаев.

В наблюдениях Wysokinska, Vombeli с соав. полиморфизм в гене протромбина G20210A был более чем в два раза распространен среди пациентов с церебральным венозным тромбозом [94].

В исследовании McVane и соав. (2010) было обнаружено, что полиморфизм в гене V фактора свертывания Лейдена был распространен у лиц с церебральным венозным тромбозом, примерно в 5 раз чаще, чем в группе контроля. Другим распространенным полиморфизмом было гетерозиготное состояние гена протромбина G20210A. В исследовании Lichy С. (2006) было показано, что полиморфизм гена протромбина (отношение шансов (ОШ) 4,57; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,45-14,44; $P = 0,007$) является более значимым фактором риска для развития церебрального венозного тромбоза, чем полиморфизм гена фактора свертывания V Лейдена (ОШ 2,08, 95% ДИ 0,91-4,75, $P = 0,06$). У этих пациентов средний уровень протромбина на 30% выше, по сравнению с людьми без полиморфизма, что приводит к еще большей подверженности к развитию церебрального венозного тромбоза [146]. Было обнаружено, что повышенный уровень фактора фон Виллебранда является непосредственным фактором риска развития церебрального венозного тромбоза. Это влияние может быть частично опосредовано повышением плазменного уровня фактора VIII, которое также является фактором риска развития церебрального венозного тромбоза [48, 158].

Риск церебрального венозного тромбоза, ассоциированный с наличием антифосфолипидных антител, не установлен из-за редкости данного состояния. Одно из исследований случай-контроль показало наличие антифосфолипидных антител у 4% пациентов, но в данном исследовании отсутствовала группа контроля, поэтому не представляется возможным оценить относительный риск [28, 145].

У лиц, принимающих оральные контрацептивы, риск развития церебрального венозного тромбоза в 20 раз выше по сравнению с группой контроля [158].

Доля женщин с церебральным венозным тромбозом, использующие оральные контрацептивы варьируется в зависимости от страны, где было проведено исследование, но не редко она равна 50% и более. У большинства

женщин церебральный венозный тромбоз развивается в послеродовом периоде, и частота развития увеличивается на протяжении 12 недель после родов [224].

Самыми распространенными факторами риска в исследовании Samia Ven Sassi (2016) были акушерские (беременность и послеродовой период), они были обнаружены у 38,6% женщин в возрасте до 50 лет, затем анемия – у 28,1% пациентов и наследственная или приобретенная тромбофилия – у 16,2% пациентов. Коагуляционные нарушения главным образом были представлены антифосфолипидным синдромом (7,5%) и дефицитом протеина S (4,3%). Прием оральных контрацептивов не был основным фактором риска для развития церебрального венозного тромбоза, они использовались в 23,5% случаев. Инфекционный фактор присутствовал в 8,7% случаев, что сопоставимо с результатами западных исследований. Несмотря на высокую распространенность болезни Бехчета в арабских странах, она была диагностирована только у 3,7% пациентов. Ранее в исследованиях, проведенных на Ближнем Востоке, сообщалось о более высокой частоте (от 9% до 25%) [24].

Аналогичные результаты с преобладанием послеродового периода в качестве основного были получены в предыдущих серийных исследованиях в Северной Африке (Sidhom Y., 2014; Souirti Z., 2014) и в исследованиях, проведенных в развивающихся азиатских странах (Korathanakhun P., 2014). Однако в этих странах данный фактор риска был более распространен, чем в Западных (<15% случаев), несмотря на аналогичный коэффициент рождаемости (в Тунисе 2 родов на 1 женщину) [121, 183, 190]. Эту разницу можно объяснить более высокой распространенностью анемии в азиатских странах во время родов и наличием некоторых особенностей, таких как потребление высокожирной пищи и длительный постельный режим в послеродовом периоде [171].

Laith Maali и соав. (2017) при анализе данных 7048 пациентов с разных континентов обнаружили, что наиболее распространенными факторами риска для развития ЦВТ были гематологические. Авторами было отмечено, что нарушение гемостаза чаще всего диагностировали в Африке, Азии и Южной Америке, в то

время как системные заболевания были наиболее распространены в Австралии, Европе и Северной Америке. Прием гормональных препаратов был распространен в Австралии, Европе и Северной Америке и чаще всего был представлен оральными контрацептивами, что вероятно связано с их широким распространением на вышеперечисленных континентах [141].

В исследовании Darrin J Lee (2017) наиболее распространенными факторами риска для развития церебрального венозного тромбоза были: прием оральных контрацептивов и беременность (22,0%), гиперкоагуляция (19,5%), инфекционный процесс (17,1%) и системное злокачественное заболевание (9,8%). У десяти пациентов (24,4%) не было обнаружено ни одного риска для развития церебрального венозного тромбоза [133].

В статистическом обзоре Adeel Pyas (2017) приобретенные протромботические состояния, включающие беременность, послеродовой период и нефротический синдром, при церебральном венозном тромбозе наблюдались в 23% случаев; инфекционное заболевание диагностировали в 17% случаев; гематологические факторы риска, в том числе полицитемия, тяжелая анемия и тромбоз глубоких вен в анамнезе были выявлены в 16% случаев; использование оральных контрацептивов наблюдалось в 6% случаев; курение - в 2% случаев; генетические протромботические состояния, включающие наличие полиморфизма V фактора свертывания Лейдена и полиморфизмов, приводящих к развитию гипергомоцистеинемии - в 6% случаев; злокачественное новообразование - в 5% случаев; механические факторы, включающие травму головы и нейрохирургические манипуляции, - в 5% случаев; воспалительные и аутоиммунные заболевания, включая язвенный колит и болезнь Шегрена, - в 4% случаев; другие факторы риска, включая тяжелое обезвоживание и врожденные пороки сердца, были выявлены в 7% случаев. У 20% пациентов фактор риска был не идентифицирован [111].

Беременность связана с повышенным риском развития венозных тромботических событий, включая церебральный венозный тромбоз, риск

которого увеличивается в течение третьего триместра беременности и в первые 3 недели после родов [116, 158]. В свою очередь инсульт во время беременности в 27 - 57% случаев ассоциирован с развитием ЦВТ [194]. В 8 - 58% случаев церебральный венозный тромбоз у женщин ассоциирован с беременностью или послеродовым периодом [83], а до 57% случаев церебрального венозного тромбоза связаны с беременностью. Исследователи ISCVT-2 PREGNANCY Study изучали осложнения и исходы беременностей у женщин с церебральным венозным тромбозом в анамнезе. Это самое крупное исследование, оценивающее безопасность беременности у женщин с предшествующим церебральным венозным тромбозом. В исследование были включены 119 женщин детородного возраста (≤ 45 лет), которые ранее участвовали в исследовании ISCVT. За четырнадцатилетний период наблюдения было зарегистрировано 82 беременности у 47 женщин. Исследователи обнаружили общую частоту развития церебрального венозного тромбоза 12 на 1000 беременностей (95% ДИ, 2-66) и 24 не церебральных венозных тромбоэмболических события на 1000 беременностей (95% ДИ, 7-85). Ученые пришли к выводу, что у женщин с церебральным венозным тромбозом в анамнезе достаточно редко встречаются рецидивы венозной тромбоэмболии во время беременности, родов и послеродового периода, что подтверждает безопасность беременности после церебрального венозного тромбоза. Исход беременности является благоприятным со значительно более низкой частотой спонтанных абортс у женщин, получающих антитромботическую профилактику гепарином в первом триместре [193].

Aguiar de Sousa D. и соав. (2016) представили систематический обзор беременных женщин с перенесенным церебральным венозным тромбозом. Исследователи обнаружили 2 рецидива церебрального венозного тромбоза на 217 беременностей (9 на 1000, 95% доверительный интервал, 3-33) и 5 не церебральных венозных тромбоэмболических событий на 186 беременностей (27 на 1000, 95% доверительный интервал, 12-61). Таким образом, у женщин с предшествующим церебральным венозным тромбозом абсолютный риск развития

венозного тромбоза, ассоциированный с беременностью, низкий, но относительный риск нецеребральных венозных тромбоэмболических событий в 16 раз выше, а риск развития рецидива церебрального венозного тромбоза в 80 раз выше, чем общий риск, описанный в популяционных исследованиях [194].

Еще одним фактором риска развития артериального и венозного тромбоза является гипергомоцистеинемия, которая может быть как наследственной, так и приобретенной. В одном исследовании Wasay M. (2008), в США, обнаружили, что высокий уровень гомоцистеина (> 20 ммоль/л) наблюдается у 10% пациентов; и только в 1% случаев ЦВТ непосредственно был ассоциирован с гипергомоцистеинемией [213].

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) ассоциирован с повышенной концентрацией гомоцистеина и увеличением риска развития венозного и артериального тромбозов. В гене MTHFR у людей с гипергомоцистеинемией различной степени тяжести были идентифицированы не менее 40 мутации. Наиболее распространенным полиморфизмом являлся C677T. Среди североамериканского населения 40-45% лиц являются гетерозиготными в гене MTHFR C677T, в то время как примерно 12% - гомозиготны. Частота гомозиготности афроамериканцев составляет 1,4%. В настоящее время не доказано, что гетерозигота в гене MTHFR C677T является клинически значимым независимым фактором риска развития венозного тромбоза. Исследователи отмечали, что гомозиготный или гетерозиготный полиморфизм гена MTHFR C677T увеличивает риск развития церебрального венозного тромбоза или тромбоза легочной артерии во взаимосвязи с другими факторами риска [25].

Наличие некоторых неопластических состояний приводят к протромботическому или гиперкоагуляционному состоянию. Показано, что применение химиотерапии ассоциировано с небольшим увеличением риска развития церебрального тромбоза (артериального или венозного). Церебральный венозный тромбоз распространен среди пациентов с лейкемией. В недавнем

исследовании 240 пациентов с острым лимфобластным лейкозом, у 4% пациентов развился асептический церебральный венозный тромбоз [225].

Повышенный риск развития церебрального венозного тромбоза, по-видимому, также связан с применением аспарагиназы, возможно, в сочетании с проведением люмбальной пункции для интратекальной терапии метотрексатом.

Недавно было обнаружено, что тяжелое ожирение также может быть фактором риска для церебрального венозного тромбоза. Пациенты с индексом массы тела 40 и более имеют почти в десять раз более высокий риск развития церебрального венозного тромбоза, по сравнению с пациентами с нормальным весом. Взаимосвязь между ожирением и церебральным венозным тромбозом особенно сильна у женщин репродуктивного возраста, использующих оральные контрацептивы [228].

Некоторые случаи асептического церебрального венозного тромбоза были диагностированы у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) [119], главным образом у тех, кто получал высокие дозы стероидов [152].

Риск развития церебрального венозного тромбоза повышается при синдроме Вейла – тяжелой форме лептоспироза [158, 205]. Кроме того, ЦВТ может быть осложнением нефротического синдрома и трансплантации костного мозга [229].

На сегодняшний день нет четких доказательств того, что хронический иммуносупрессивный статус предрасполагает к развитию септического церебрального венозного тромбоза. Большинство опубликованных случаев описывают асептический церебральный венозный тромбоз, а не септический, у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). В литературе имеется только несколько сообщений о септическом церебральном венозном тромбозе у пациентов с хроническими инфекциями, такими как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и туберкулез. Вероятно, развитие септического церебрального венозного тромбоза у ВИЧ-инфицированных обусловлено сочетанием коагулопатии и оппортунистической инфекции. Несмотря на частое поражение ЦНС при туберкулезе, данное заболевание редко является фактором

риска развития септического церебрального венозного тромбоза, в основном у пациентов с диссеминацией [119]. Также в литературе нет доказательств ассоциации септического церебрального венозного тромбоза со злокачественными новообразованиями или применением химиотерапии.

Важно отметить, что у пациентов часто обнаруживается несколько предрасполагающих факторов. Исследователи ISCVT сообщали о том, что по меньшей мере один фактор риска присутствует у 85% пациентов с церебральным венозным тромбозом, 44% имеют несколько факторов риска [224]. Например, при исследовании 145 пациентов с церебральным венозным тромбозом, прием оральных контрацептивов у женщин с тромбофилией наблюдался в 37% случаев [50]. В исследовании Samia Ben Sassi (2016) было показано, что до 39,3% пациентов имели более 1 фактора риска [171]. Laith Maali с соав. (2017) было показано, что примерно у 50% пациентов наблюдалось несколько факторов риска [141].

Мета-анализ восьми исследований случай-контроль показал шестикратное повышение фактора риска развития церебрального венозного тромбоза при приеме оральных контрацептивов и в девять раз повышенный риск у гетерозиготных носителей полиморфизма гена протромбина G20210A [138]. Как полиморфизм гена протромбина G20210A, так и использование оральных контрацептивов являются независимыми факторами риска для развития церебрального венозного тромбоза, а их комбинация увеличивает риск развития церебрального венозного тромбоза до 79 раз [145]. Это верно и для гетерозиготных носителей полиморфизма гена фактора свертывания V Лейдена, что увеличивает риск развития первого церебрального венозного тромбоза в пять раз, а в комбинации с приемом оральных контрацептивов в 30 раз [145].

Следует помнить, что перечень факторов риска не является полным, а уровень достоверности ассоциации зависит от конкретного фактора риска. Например, в литературе описан только один случай развития церебрального венозного тромбоза у пациента с саркоидозом, но взаимоотношение между этими

событиями может быть случайным или опосредованным в следствие применения стероидов [63]. И все же в 15-30% случаев фактор риска возникновения тромбоза венозных синусов остается неустановленным [133, 230].

У пациентов с церебральным венозным тромбозом наблюдается окклюзия одного или нескольких синусов твердой мозговой оболочки головного мозга, зачастую в сочетании с тромбозом корковых вен головного мозга. У небольшой части пациентов диагностируют тромбоз только одной корковой вены (изолированный тромбоз кортикальной вены) [224].

В исследовании Laith Maali (2017) было показано, что на всех континентах чаще всего в тромбоз вовлекаются поперечный, сигмовидный синусы и внутренняя яремная вена, за исключением Азии, где наиболее часто тромбоз располагается в верхнем сагиттальном синусе. Тромбоз корковых вен диагностировался достаточно редко, за исключением Южной Америки, где он наблюдался у 17% пациентов [141]. Аналогично Adeel Piyas и соав. (2017) чаще всего (в 78,0% случаев) обнаруживали тромбоз поперечного венозного синуса, затем верхнего сагиттального синуса - в 72,2% случаев и сигмовидного - в 45,7% случаев [111].

В исследованиях Korathanakhun P. (2014), Cheryl Bushnell (2014), Jasem Y. Al-Hashel (2015), Susanna M. (2016), Samia Ben Sassi (2016) и Ahmed I. Kashkoush (2017) было показано, что наиболее часто церебральный венозный тромбоз располагается в верхнем сагиттальном синусе: в 65%, 62%, 54,5%, 62%, 65% и 70% случаях, соответственно, затем в латеральном и прямом синусах [24, 49, 116, 121, 171, 224].

Ранее в литературе появлялись сообщения о том, что церебральный венозный тромбоз часто располагается в левом латеральном синусе, поскольку он чаще всего бывает гипоплазированным [122]. Однако, последующие исследования не демонстрируют преобладания какого-либо из полушарий головного мозга в процесс тромбообразования [133].

Samia Ben Sassi (2016) было показано, что тромбоз двух и более синусов наблюдался у 71,25% пациентов, а Darrin J Lee и соав. (2017) было опубликовано, что тромбоз двух и более синусов встречался в 75,6% случаев [171, 133].

Септическому церебральному венозному тромбозу чаще других подвергаются кавернозные венозные синусы. Септический тромбоз бокового синуса в основном связан с инфекцией среднего уха или мастоидитом. Септический тромбоз верхнего сагиттального синуса может развиваться при менингите, встречается достаточно редко [119].

Тромбоз церебрального венозного синуса характеризуется достаточно вариабельной клинической картиной, от головной боли до развития комы и смерти [133].

Cheryl Bushnell (2014) выделил четыре основных синдрома в клинической картине церебрального венозного тромбоза: (1) изолированная внутричерепная гипертензия (например, головная боль, диплопия, нарушение зрения (отек диска зрительного нерва), снижение уровня бодрствования, невропатия отводящего нерва), (2) очаговый неврологический дефицит (например, парез конечностей, чувствительные нарушения, афазия), (3) энцефалопатия и (4) эпилептические припадки (которые могут сопровождаться очаговым неврологическим дефицитом) [49].

В литературе описано множество клинических симптомов при развитии церебрального венозного тромбоза, но наиболее частым и выраженным является головная боль. Она может быть острой, внезапной и громоподобной [141], встречается примерно у 90% пациентов на всех континентах с церебральным венозным тромбозом (за исключением Австралии, в клинической картине у данных пациентов преобладала очаговая неврологическая симптоматика). Однако следует отметить, что изолированная головная боль наблюдается только в 15% случаев. В исследовании Samia Ben Sassi (2016) была обнаружена еще более низкая частота изолированной головной боли, равная 3,21%. Было показано, что изолированная головная боль без каких-либо других симптомов чаще всего

возникает при тромбозе латерального синуса [158]. Хотя головная боль может быть абсолютно разнообразной, большинство пациентов описывают диффузную головную боль высокой интенсивности. Часть пациентов описывают громоподобную головную боль, характерную для субарахноидального кровоизлияния. В редких случаях головная боль может отсутствовать, чаще всего у пожилых пациентов, лиц мужского пола, при изолированном тромбозе корковых вен и у пациентов, страдающих от опухолевых заболеваний [64, 65]. Tan FU. (2015) в своей работе классифицировал головную боль по течению на громоподобную, которая возникает внезапно и может длиться более часа; острую, продолжительностью менее 24 часов; подострую, продолжительностью более 24 часов; а также головную боль, похожую на мигрень, эпизодически повторяющуюся и одностороннюю [200].

Другими частыми симптомами являются эпилептические припадки (фокальные или генерализованные), которые более характерны для венозного нарушения мозгового кровообращения, чем для артериального, а также развитие очаговых неврологических проявлений [141]. Похожие результаты были представлены в исследовании ISCVT, где в 2/3 всех случаев ЦВТ клиническая картина была представлена головной болью, очаговыми неврологическими проявлениями, эпилептическими припадками и зрительными нарушениями.

В целом клиническая картина в исследовании Ahmed I. Kashkoush и соав. (2017г.) была представлена следующим образом: головная боль наблюдалась в 74% случаев, эпилептические припадки – в 50%, снижение уровня бодрствования – в 45%, мышечная слабость - в 38%, зрительные нарушения – в 24%. Значительно реже наблюдались рвота (23%), тошнота (17%), парестезии и онемение (8%), ригидность затылочных мышц (8%), дизартрия или афазия (8%) и фотофобия (5%) [116]. Похожие результаты были получены в исследованиях Korathanakhun P, (2014), Jasem Y. Al-Hashel. (2014), Coutinho JM. (2015), Susanna M. (2016), Samia Ben Sassi (2016), Adeel Ilyas (2017), Darrin J Lee (2017).

В исследовании ISCVT постепенное развитие клинической симптоматики встречалось менее чем у 10% пациентов, и чаще было характерно для женщин, чем для мужчин. В свою очередь Samia Ben Sassi и соав. (2016) было показано, что в большинстве случаев (56,2%) начало заболевания было подострым.

Септический тромбоз церебрального венозного синуса - это молниеносная болезнь с драматическим началом, в большинстве случаев представленная лихорадкой, головной болью и отеками в периорбитальной области (симптомы или признаки системных заболеваний). Болезнь быстро распространяется на контралатеральную сторону и, если остается не диагностированной, может привести к серьезным осложнениям или даже смерти [119].

Окклюзия одного или нескольких церебральных венозных синусов может привести к развитию выраженного отека головного мозга, повышению внутричерепного давления, гидроцефалии, образованию кровоизлияния, повреждению вещества головного мозга и смерти [133].

Кровоизлияние обнаруживается у 35-40% пациентов. Cheryl Bushnell (2014) показано, что пожилой возраст, женский пол и острое начало заболевания (в течение 48 часов) ассоциированы с развитием геморрагического компонента [49].

Существует мало данных о частоте развития гидроцефалии при церебральном венозном тромбозе. Недавнее исследование показало, что гидроцефалия наблюдается у 14% пациентов [227].

В крупном исследовании с участием 11400 пациентов с церебральным венозным тромбозом гидроцефалия наблюдалась в 15,0% случаев и ассоциировалась с трехкратным увеличением риска наступления смертельного исхода (ОШ = 3,2; 95% ДИ, от 5,5 до 15,1) [49].

Использование современных методов нейровизуализации способствовало улучшению диагностики церебрального венозного тромбоза. В настоящее время чаще всего используются неинвазивные методы, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томографии. Хотя катетерная ангиография по-прежнему считается золотым стандартом диагностики, в настоящее время она используется

достаточно редко, только если после проведения неинвазивных методов исследования диагноз церебрального венозного тромбоза остается сомнительным. В исследовании Laith Maali (2017) прямая церебральная ангиография реже всего проводилась в Южной Америке в 3% случаев, а чаще всего в Азии до 38% [141].

Однако, для постановки диагноза церебрального венозного тромбоза недостаточно проведения бесконтрастной компьютерной томографии, она является неспецифичным методом диагностики. При проведении данного исследования церебральный венозный тромбоз можно заподозрить по наличию определенных знаков, например, «симптома шнура» и «симптома дельты» [224]. Церебральный венозный тромбоз с помощью данной методики диагностируют примерно в 30% случаев [158].

При использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) важно проводить МР-веносинусографию в сочетании с другими последовательностями МРТ, так как только совокупность изменения сигнала в синусе и отсутствие потока на веносинусографии позволяет поставить правильный диагноз. Чувствительность и специфичность МРТ и МР-веносинусографии до сих пор остаются неизвестными. Крупных исследований, оценивающих эффективность диагностики по сравнению МРТ с катетерной ангиографией, не проводилось. В недавнем исследовании, где МРТ сравнивали с КТ, было показано, что МРТ головного мозга и МР-веносинусография более ценны и чувствительны для диагностики церебрального венозного тромбоза. Чувствительность T1-взвешенного изображения МРТ достигла 84%, а T2-взвешенная последовательность МРТ показала еще большее преимущество по сравнению с T1-взвешенным изображением и равнялась 90% [158].

КТ-веносинусография для диагностики церебрального венозного тромбоза является хорошей альтернативой МРТ. В небольшом исследовании по сравнению КТ-веносинусографии с катетерной ангиографией были описаны 95% чувствительность и 91% специфичность для выявления тромбоза церебральной венозной системы [168]. Преимуществом применения КТ-веносинусографии

является широкая доступность, быстрое получение изображений, возможность проведения исследования пациентам с кардиостимулятором или другим ферромагнетическими устройствами. Недостатки КТ-веносинусографии представлены потребностью во внутривенном введении контрастного вещества, воздействием ионизирующего излучения, которое ограничивает ее применение у детей и беременных женщин. Более того, КТ уступает МРТ при выявлении поражений вещества головного мозга и тромбоза корковых вен [224].

Поражения вещества головного мозга обнаруживаются приблизительно у 40-60% пациентов с церебральным венозным тромбозом, чаще всего они представлены кровоизлиянием или отеком головного мозга. Форма и размер кровоизлияний может варьироваться от мелких петехиальных до массивных внутримозговых гематом. Наиболее характерными для церебрального венозного тромбоза считаются небольшие юкстакортикальные кровоизлияния, расположенные чуть ниже коры (<2 см в диаметре) [67, 224].

Диагноз церебрального венозного тромбоза в исследовании Samia Ben Sassi (2016) у большинства пациентов (86%) был установлен с использованием нескольких методов нейровизуализации. КТ головного мозга проводилось в 36,8% случаев, МРТ головного мозга с МР-веносинусографией – в 70,9% случаях, церебральная ангиография – в 5% случаях [171].

Американская Ассоциация Кардиологов (АНА) и Европейская федерация неврологических сообществ (EFNS) рекомендуют проведение МРТ головного мозга и МР-веносинусографии в качестве предпочтительного метода диагностики ЦВТ. КТ головного мозга и КТ веносинусография могут рассматриваться при отсутствии МРТ [50].

Методы лечения церебрального венозного тромбоза остаются спорными. Применение гепарина является основной терапией для лечения церебрального венозного тромбоза, и заявлено в международных рекомендациях. Однако эти рекомендации основаны на данных двух небольших рандомизированных исследований, проведенных в 1991 и 1999гг. Учитывая лучший профиль

безопасности, использование низкомолекулярного гепарина предпочтительнее по сравнению с нефракционированным.

Европейская федерация неврологических сообществ (EFNS) рекомендует проведение антикоагулянтной терапии с использованием подкожного введения низкомолекулярного гепарина или внутривенного введения гепарина для лечения церебрального венозного тромбоза, продолжительность лечения не определена.

Американская Ассоциация Кардиологов рекомендует проведение антикоагулянтной терапии с использованием низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в остром периоде церебрального венозного тромбоза. Тактика ведения пациентов, имеющих противопоказания (например, недавнее обширное оперативное вмешательство), должна индивидуально рассматриваться с учетом оценки факторов риска и преимуществ антикоагулянтной терапии.

Раннее назначение антикоагулянтных препаратов необходимо для предотвращения распространения тромбоза, облегчения реканализации и профилактирования развития тромбозэмболических событий (например, тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии). Данные ISCVT показывают, что низкомолекулярный гепарин (НМГ) более безопасен и, возможно, более эффективен, чем нефракционированный гепарин. В исследовании 28% пациентов с церебральным венозным тромбозом получали НМГ и 72% получали нефракционированный гепарин. Пациенты с церебральным венозным тромбозом, получавшие НМГ, чаще оказывались функционально независимыми спустя 6 месяцев по сравнению с пациентами, получающими нефракционированный гепарин (ОШ = 2,4; 95% ДИ, от 1,0 до 5,7). Также было выявлено незначительное снижение вероятности образования внутримозговой гематомы (скорректированное ОШ = 0,29; 95% ДИ, 0,07 до 1,3) для пациентов, получающих НМГ, чем для получающих нефракционированный гепарин [50].

Эффективность и безопасность лечения гепарином были исследованы в 3 небольших рандомизированных исследованиях. Было показано, что лечение

гепарином не ассоциировано с увеличением риска развития внутримозговых гематом, в качестве осложнений. Оптимальная продолжительность лечения антикоагулянтами не определена, но большинство врачей назначают антикоагулянты на 3-12 месяцев. В некоторых случаях, например, при рецидивирующей тромбозе или при наличии клинически значимых генетических тромбофилических мутаций, рекомендуют пожизненный прием антикоагулянтов [224].

Исследования, проведенные в период с 1990 по 2013 года, оценивали долгосрочные результаты и риски у пациентов с церебральным венозным тромбозом, которые получали гепарин. [69]. По результатам исследований было показано, что применение антикоагулянтов снижает смертность. У пациентов, получающих терапию, она равнялась 9,1% по сравнению с 14,0% у пациентов без лечения ($P < 0,001$). Результаты также показали, что у 27% пациентов, получавших полную терапевтическую дозу гепарина, развивались значительные кровотечения, у 2,6% образовывались внутричерепные кровоизлияния, а у 13,8% пациентов диагностировали индуцированную гепарином тромбоцитопению [69]. Эти результаты показывают, что несмотря на то, что терапия гепарином с последующим переводом на варфарин эффективна, но она ассоциирована с рисками для пациента [158]. Поэтому более предпочтительным для лечения церебрального венозного тромбоза все же является подкожное введение низкомолекулярного гепарина. Это также связано с меньшим риском развития тромбоцитопении и внутричерепного кровоизлияния, чем при применении гепарина [158].

В исследовании Samia Ben Sassi (2016) большинство пациентов (98,1%), даже при наличии геморрагического инсульта, получали лечение нефракционированным гепарином с последующим переводом на варфарин с уровнем международного нормализованного соотношения от 2 до 3 [171].

В исследовании Laith Maali (2017) было показано, что частота использования антикоагулянтов при церебральном венозном тромбозе

варьировалась между континентами и была самой низкой в Южной Америке - 57% [141].

Несмотря на нехватку данных о преимуществе антикоагулянтов в отношении прогноза, исследования показывают, что лечение антикоагулянтами является безопасным.

Хотя применение антикоагулянтов считается стандартом для лечения асептических церебральных венозных тромбозов, роль данной группы препаратов в лечении септического церебрального венозного тромбоза вызывает споры. Потенциальные риски включают образование внутричерепных, а также системных кровоизлияний. Существует еще один аргумент против использования антикоагулянтов: предполагается, что присутствие тромба ограничивает инфекционный процесс и, следовательно, предотвращает его распространение. В последствии сообщалось, что частота развития кровоизлияния на фоне применения антикоагулянтов при септическом церебральном венозном тромбозе чрезвычайно низкая. Также не было убедительных доказательств по увеличению смертности при комбинированном применении антибиотиков и антикоагулянтов. Однако, наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости, когда антикоагулянты использовались на ранней стадии вместе с антибиотиками. Имеющиеся современные данные свидетельствуют о применении антикоагулянтов наряду с антибактериальными препаратами на ранних этапах септического церебрального венозного тромбоза, но четкие протоколы по лечению отсутствуют, а оптимальная продолжительность лечения неизвестна [119].

Наличие тромбофилии (мягкой или тяжелой) является определяющим фактором для продолжительности лечения. Мягкие тромбофилии включают гетерозиготные полиморфизмы в генах фактора свертывания V Лейдена, протромбина G20210A и дисфибриногеномию. Дефицит протеинов C и S, антитромбина III, наличие антифосфолипидных антител, гомозиготный

полиморфизм в гене фактора свертывания V Лейдена и другие полиморфизмы классифицируются как тяжелые [49].

В течение почти 50 лет терапией выбора для лечения церебрального венозного тромбоза был гепарин с последующим переводом на варфарин, однако в последнее время исследователи стали отмечать увеличение частоты кровотечений. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) сравнительно недавно начали рассматриваться в качестве варианта лечения при церебральном венозном тромбозе. Ранее НОАК использовались для лечения венозных тромбоэмболических событий, для которых их эффективность доказана. В механизме действия между ранее применяемыми антикоагулянтами и НОАК существует четкое различие, но в настоящее время имеется мнение, что НОАК могут играть важную роль в терапии церебрального венозного тромбоза. Использование НОАК, таких как дабигатран, ривароксабан и апиксабан может предложить альтернативу традиционной терапии [158].

Дабигатран – пероральный антикоагулянт, является прямым ингибитором тромбина, применение данного препарата может быть полезно для предотвращения развития рецидива тромбоза у пациентов с церебральным венозным тромбозом. Ноп и соав., описали результат применения дабигатрана у 2 пациентов с церебральным венозным тромбозом. Пациенты в течение 2 недель находились на низкомолекулярном гепарине, а затем в течение 6 месяцев принимали дабигатран в дозе 110мг два раза в сутки. В двух случаях по результатам МРТ головного мозга и МР-веносинусографии, проведенных через 6 месяцев после развития тромбоза, была показана полная реканализация. Пациенты самостоятельно отказались от приема варфарина из-за невозможности лабораторного контроля [108].

Гейсбуш и соав. наблюдали 16 пациентов с церебральным венозным тромбозом, 7 из этих пациентов получали ривароксабан, 9 - антагонист витамина К, аналогичный варфарину. Исследователи описали хорошие результаты лечения у пациентов, получающих ривароксабан (выживаемость, 93,8%). Таким образом,

ривароксабан может быть рассмотрен для лечения пациентов с церебральным венозным тромбозом [91]. Тем не менее стоит отметить, что эффективность ривароксабана доказана только при лечении венозных тромбоэмболических событий. Крупные исследования, касающиеся лечения непосредственно церебрального венозного тромбоза не проводились [158].

Данные по использованию апиксабана у пациентов с церебральным венозным тромбозом практически отсутствуют. В современных исследованиях обсуждается потенциальная эффективность при тромбоэмболии в целом [158].

Эндоваскулярное вмешательство является альтернативным методом лечения для пациентов с церебральным венозным тромбозом при нарастании неврологической симптоматики, несмотря на использование антикоагулянтов, при образовании нового внутримозгового кровоизлияния или при увеличении объема старого. В настоящее время эндоваскулярные методы включают катетер-направленный тромболизис, баллон-ассоциированную тромбэктомию, реолитическую катетерную тромбэктомию, аспирационную тромбэктомию и тромбэктомию с использованием стенового ретривера [111].

Применение эндоваскулярной терапии может рассматриваться при клиническом ухудшении пациентов, несмотря на проводимую медикаментозную терапию. Учитывая отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, Американская Ассоциация Кардиологов не рекомендует какое-либо конкретное эндоваскулярное вмешательство для лечения церебрального венозного тромбоза. Отдельные исследователи рекомендуют использовать эндоваскулярную механическую тромбэктомию в сочетании с антикоагулянтной терапией у пациентов с большой величиной тромба или с внутримозговым кровоизлиянием. Проведение тромболизиса не было ассоциировано с развитием нового или увеличением объема старого внутримозгового кровоизлияния, но оно также и не показало улучшения неврологической симптоматики или степени реканализации; поэтому эндоваскулярную механическую тромбэктомию можно рассматривать в качестве изолированного лечения церебрального венозного

тромбоза. У пациентов в коматозном состоянии навряд ли можно ожидать благоприятный исход даже при проведении эндоваскулярной механической тромбэктомии, на это необходимо обращать внимание перед проведением вмешательства. Теоретически эндоваскулярная механическая тромбэктомия имеет несколько преимуществ по сравнению как с медикаментозной терапией, так и с локальным эндоваскулярным тромболизисом, поскольку в данном случае быстро достигается прямая реканализация без использования фибринолитических агентов [111].

Adeel Pyas и соавт. (2017) в систематическом обзоре (17 исследований, 235 пациентов) удалось суммировать большое количество случаев лечения с использованием интервенционных технологий, проанализировать и обозначить основные тенденции эндоваскулярной механической тромбэктомии при церебральном венозном тромбозе. Из 235 пациентов, подвергнувшихся эндоваскулярной механической тромбэктомии, катетер-направленный тромболизис был проведен в 32,3% случаев, баллон-ассоциированная тромбэктомия в 23,8% случаев, AngioJet в 25,5%, стент ретривер в 11,5%, система аспирации Пенумбра использовалась в 8,9% случаев, ретривер Merci в 0,9% случаев. Использование специфических стент ретриверов: Solitaire stent retriever в 11,1% случаев и Trevo ретривер в 0,4%. Эндоваскулярный болюсный тромболизис проводился в 60,6% случаев, в то время как непрерывный тромболизис применяли у 27,1% пациентов. Продолжительность тромболизиса варьировалась от 1 часа до 5 дней [111]. Рентгенологически подтвержденная полная реканализация, достигнутая после проведения оперативного вмешательства, наблюдалась в 69,0% случаев, частичная реканализация была достигнута в 26,3% случаев. У 4,7% церебральный венозный тромбоз не реканализовался.

В ходе проведения оперативных вмешательств наблюдались осложнения, ассоциированные с использованием катетера (например, перелом окончания катетера, образование гематомы в паховой области или забрюшинном пространстве и перфорация синуса), которые были отмечены в 6,3% случаев,

увеличение объема внутримозгового кровоизлияния наблюдалось в 5,2%, развитие нового внутримозгового кровоизлияния - в 3,5% [111].

Большинство данных о проведении эндоваскулярной механической тромбэктомии у пациентов с церебральным венозным тромбозом получены из небольших серийных исследований [111]. Хотя во многих клинических случаях или сериях были опубликованы многообещающие результаты после проведения эндоваскулярного лечения, ни одного рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности эндоваскулярной механической тромбэктомии при церебральном венозном тромбозе проведено не было. Поэтому эндоваскулярное лечение не должно регулярно выполняться пациентам с церебральным венозным тромбозом, но может рассматриваться у отдельных пациентов с тяжелой формой церебрального венозного тромбоза или у тех, которые ухудшаются, несмотря на проводимое лечение гепарином [224].

Судя по увеличивающемуся числу публикаций, тромбэктомия в последние годы все чаще используется для лечения тромбоза церебральных венозных синусов [181], возможно, специалисты предполагают более низкий риск развития геморрагических осложнений при использовании данного метода лечения [63].

В 1999 году Стефани и другие. сообщили о хороших результатах после проведения декомпрессивного вмешательства у двух из трех пациентов с церебральным венозным тромбозом. После публикации этой статьи было проведено несколько исследований с аналогичными результатами. Однако доказательства получены из неконтролируемых исследований. Безусловно необходимо проведение рандомизированного исследования для определения уровня доказательности, но большинство экспертов считают, что такое испытание вряд ли когда-то будет выполнено. Во-первых, только 5-10% пациентов с церебральным венозным тромбозом будут иметь право на рандомизацию, что существенно ограничивает выборку. Но что еще более важно, что наиболее частой причиной ранней смерти пациентов с церебральным венозным тромбозом является вклинение головного мозга, и большинство пациентов с клиническими и

радиологическими признаками вклинения будут умирать, если не будет проведено оперативное вмешательство, поэтому с этической точки зрения проведение подобного исследования невозможно.

Три аспекта лечения церебрального венозного тромбоза в настоящее время рассматриваются в международных исследованиях. ТО-АСТ представляет собой рандомизированное исследование, в котором оценивается эффективность и безопасность эндоваскулярной терапии церебрального венозного тромбоза. Исследование DECOMPRESS-2 - проспективный реестр пациентов, которым проводилась декомпрессионная краниотомия с последующей оценкой результата лечения. Наконец, EXCOA представляет собой рандомизированное исследование с длительным периодом наблюдения за пациентами с церебральным венозным тромбозом, находящимися на лечении пероральными антикоагулянтами. Также усилия исследователей обращены на поиск новых генов и биомаркеров, которые могут быть связаны с развитием церебрального венозного тромбоза и которые смогут помочь в диагностике данного заболевания [63].

С развитием диагностических и терапевтических возможностей смертность при ЦВТ снизилась с 30-50% до 4,3-15%, но несмотря на прогресс в диагностике и лечении церебрального венозного тромбоза, уровень смертности при септическом ЦВТ составляет около 30%, а у выживших наблюдается наличие значительного неврологического дефицита. Осложнения данного заболевания могут быть локальными, например, образование внутричерепного абсцесса, и отдаленными, такие как септическая эмболия и эмболия легочной артерии. Полное восстановление достигается менее чем у 50% пациентов. Ранняя диагностика, агрессивное лечение высокодозными внутривенными антибиотиками, разумное использование антикоагулянтов в остром периоде и хирургическое вмешательство в отдельных случаях являются ключевыми моментами при септическом церебральном венозном тромбозе [119].

Смертность при церебральном венозном тромбозе неуклонно снижалась в течение последнего десятилетия и в настоящее время составляет от 5% до 10%

[65]. Наиболее важным объяснением этого снижения смертности и увеличения заболеваемости является идентификация легких случаев. Ранняя смертность обычно вызвана генерализованным отеком и вклиниванием головного мозга. Отсроченная смерть чаще возникает по причине основного заболевания, например, при опухолях, или в следствие рецидивирующих тромботических событий. Приблизительно 80% пациентов восстанавливаются без функциональных нарушений, но у многих из них имеются хронические симптомы такие как головная боль, усталость, снижение концентрации внимания, которые отрицательно влияют на качество жизни [63].

Смертность в ISCVT составляла всего 4,3%, в многоцентровом исследовании в Пакистане была обнаружена аналогичная смертность, равная 5%. Зарегистрированные показатели смертности в исследованиях, опубликованных после 2000 года, варьировались от 0% до 28%. При сравнении исследований с высокой смертностью ($> 5\%$) и исследований с низкой смертностью ($\leq 5\%$) было показано, что в первой группе исходно пациенты находились в более тяжелом клиническом состоянии (кома, наличие очагового неврологического дефицита и эпилептических приступов). Существенных различий в структуре исследований, факторах риска или лечении не обнаружено [65].

У 87% пациентов наблюдается частичное восстановление, а неблагоприятный исход с развитием стойкого тяжелого неврологического дефицита наблюдается примерно в 9% случаев. Прогноз церебрального венозного тромбоза в настоящее время благоприятный, особенно по сравнению с артериальным инсультом. Предикторы неблагоприятного исхода ($mRS > 3$) были обнаружены в ISCVT: мужской пол, возраст > 37 лет, наличие внутримозгового кровоизлияния, психические расстройства, кома, тромбоз глубоких отделов церебральной венозной системы, эпилептические приступы, инфекция центральной нервной системы, онкология. Последующие исследования показали, что реканализация происходит примерно у 90% пациентов. В большинстве случаев этот процесс происходит достаточно рано, через 3 месяца у 70-80%

пациентов наблюдается частичная или полная реканализация [33]. До сих пор не определено, существует ли взаимосвязь между реканализацией и клиническим исходом, данные по этому вопросу противоречивы [33]. У большинства пациентов развиваются венозные коллатерали, но их ассоциация с развитием благоприятного исхода также не определена [39].

В исследовании Ferro и соавт. у 62% пациентов очаговая неврологическая симптоматика отсутствовала полностью, у 32% пациентов наблюдался мягкий, а у 6% пациентов умеренный или тяжелый неврологический дефицит [111].

Ранее в нескольких исследованиях сообщалось, что частота развития неблагоприятного прогноза (тяжелая инвалидность или смерть) составляла около 15%. В анализе Laith Maali, 2017 была показана более высокая частота на всех континентах. Самая высокая частота развития неблагоприятного прогноза была зарегистрирована в Азии и Европе 46 и 42%, соответственно. В Австралии была отмечена самая высокая частота развития благоприятного исхода (полное восстановление или наличие легкого неврологического дефицита), равная 68 % [111].

В исследовании Ahmed I. Kashkoush, 2017г., независимо от подхода к лечению, большинство пациентов (94%) достигли хорошего клинического результата (оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) равнялась 0-2), причем у 59% пациентов наблюдалось полное восстановление (mRS=0) [116].

Ferro JM и соав. (2004г. в исследовании ISCVT), Filippidis A. (2009г.), Khealani B.A. (2008г.) сообщали, что частота развития рецидивов ЦВТ при среднем периоде наблюдения до 16 месяцев равняется 2-4%. Adeel Ilyas и соав. (2017) показали более низкую частоту развития рецидивов у пациентов, подвергшихся эндоваскулярной механической тромбэктомии, равную 1,2%.

Исследование пациентов с церебральным венозным тромбозом и тяжелой тромбофилией показало, что у данных пациентов в 4 раза чаще развивается тромбоз глубоких вен и эмболия легочной артерии (скорректированное отношение шансов 4,19; 95% ДИ 1,25 до 14,0), чем у пациентов без тромбофилии.

Риск развития рецидива был сходным с пациентами с легкой тромбофилией или без нее. Среди наследственных тромбофилий наибольшим риском развития рецидива венозной тромбоэмболии (не специфично для церебрального венозного тромбоза) обладают гомозиготный полиморфизм в гене фактора свертывания V Лейдена, дефицит антитромбина III, протеинов C и S (40% через 5 лет), в то время как риск для гетерозиготного полиморфизма в гене фактора свертывания V Лейдена и протромбина G20210A, повышения фактора VIII существенно меньше (11% через 5 лет) [50].

Интересно отметить, что в крупном метаанализе Фейера (2018) присутствие или отсутствие антикоагулянтной терапии не было предиктором плохого исхода, что согласуется с результатами, полученными Darrin J Lee (2017).

Женщины, как правило, имеют лучший прогноз, чем мужчины. В ISCVT у 81% женщин наблюдалось полное восстановление по сравнению с 71% среди мужчин ($P = 0,01$). Однако женщины без специфических для пола факторов риска, как правило, имеют худший исход, чем женщины с этими факторами риска (ОШ неблагоприятного исхода 3,7; 95% ДИ, от 1,9 до 7,4).

Несмотря на успехи в понимании патофизиологии и патогенеза, наличие современных методов нейровизуализации, диагностика ЦВТ по-прежнему отсрочена. Это заболевание имеет широкий спектр клинических симптомов и поэтому остается диагностической и терапевтической проблемой [119, 141].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных пациентов и клиническая оценка

Научно-исследовательская работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) на базе 2 неврологического отделения (руководитель – д.м.н., профессор М.Ю. Максимова). Исследование показателей гемостаза, генетических маркеров тромбофилии, антител к кардиолипину, определение волчаночного антикоагулянта, ревматоидного фактора и гомоцистеина проводилось в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) (руководитель – к.м.н. А.А. Шабалина). Нейровизуализационные исследования проводились на базе отделения лучевой диагностики (руководитель – д.м.н. М.В. Кротенкова). Качество жизни пациентов оценивалось с помощью анкеты-опросника SF-36. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №12-8/16 от 14.12.16г.). От каждого пациента перед включением в исследование было получено добровольное информированное согласие.

В исследовании проведен анализ результатов анамнестического, клинико-нейровизуализационного, лабораторного обследования, а также медикаментозного лечения 85 пациентов (48 женщин и 37 мужчин) с тромбозом церебральных венозных синусов. 50 из них были госпитализированы в остром периоде развития заболевания. 40 пациентам из 85 в последующем проводилась МРТ головного мозга в режиме T2-ВИ и МР-веносинусография для анализа оценки восстановления кровотока (минимальный период наблюдения не менее 12 месяцев).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Острый асептический тромбоз церебральных венозных синусов, подтвержденный данными нейровизуализации.
2. Перенесенный ранее асептический тромбоз церебральных венозных синусов, подтвержденный данными нейровизуализации.

3. Возраст пациентов от 18 до 75 лет.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Другие (не сосудистые) заболевания центральной нервной системы.
2. Сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации.

У всех пациентов с церебральным венозным тромбозом проводилось детальное изучение жалоб, данных общего и семейного анамнезов, клинической картины заболевания и имеющейся медицинской документации, оценивались общесоматический и неврологический статусы. Уровень бодрствования пациентов при остром тромбозе церебральных венозных синусов оценивался по шкале комы Глазго (данная шкала включает 3 показателя: открывание глаз оценивается от 1 до 4 баллов, двигательные реакции – от 1 до 6 баллов, речевые – от 1 до 5 баллов), при этом ясному сознанию соответствовал суммарный балл равный 15; оглушению – 14-13 баллов; сопору – 12-9 баллов; коме – 8 и менее баллов. Степень функциональных нарушений оценивалась с использованием индекса Бартел (данная шкала позволяет оценить уровень повседневной активности и включает 10 пунктов, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности: прием пищи, прием ванны/душа, персональная гигиена, одевание и раздевание, контролирование дефекации, контролирование мочеиспускания, посещение туалета, перемещение с кровати на стул и обратно, мобильность перемещения в пределах дома/палаты и вне дома, подъем и спуск по лестнице) и модифицированной шкалы Рэнкина, которая позволяет оценить инвалидизацию по 5 степеням (так первая степень предполагает отсутствие признаков инвалидности, а пятая – наличие сильно выраженных признаков инвалидности). Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью анкеты-опросника SF-36, все пункты которого сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние, психическое здоровье; показатели каждой шкалы находятся в пределах от 0 до 100, где 100

характеризуется полным здоровьем, и формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Для диагностики тромбоза церебральных венозных синусов каждому пациенту проводилась МРТ головного мозга в стандартных режимах и МР-веносинусография или КТ-веносинусография. Лабораторные методы включали исследование показателей гемостаза: определение уровня гематокрита, числа тромбоцитов, фибриногена, фибринолитической активности, индекса фибринолиза, протромбинового времени, протромбинового индекса, МНО, АЧТВ, Д-димеров, Б-фибриногена, антитромбина III, антигена к фактору фон Виллебранда, уровня протеинов С и S, плазминогена, плазмин-ингибитора, факторов свертывания крови (V, VII, VIII, XII); исследование уровней общего гомоцистеина в плазме крови, антител к кардиолипинам, определение волчаночного антикоагулянта, ревматоидного фактора; исследование генетических маркеров тромбофилии: полиморфизмы в генах протромбина F2 20210 G>A, фактора свертывания V (Мутация Лейдена) 1691 G>A, фактора свертывания VII 10976 G>A, активированного фактора свертывания XIII (фибриназе) FXIIIА1 103 G>T, фибриногена бета FGB 455 G>A, ингибитора активатора плазминогена PAI-1 675 5G>4G, интегрин альфа (гликопротеина Gp1a) ITGA2 807 C>T, тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеина Gp3a) ITGB3 1565 T>C, метилентетрагидрофолатредуктазы MTRR 677 C>T, метилентетрагидрофолатредуктазы MTRR 1298 A>C, метионин-синтазы MTR 2756 A>G, метионин-синтазы-редуктазы MTRR 66 A>G.

2.2. Нейровизуализационные методы обследования

Магнитно-резонансная томография

Всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография на аппаратах Magnetom Verio (Siemens), Magnetom Symphony (Siemens), Magnetom Avanto (Siemens) или Panorama (Philips) с величиной магнитной индукции 3, 1,5, 1,5 и 1 Тесла, соответственно. МРТ головного мозга выполнялась в сагиттальной,

аксиальной и коронарной плоскостях в T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f (FLAIR) режимах с толщиной среза 1, 3 и 5 мм. Затем МРТ проводилась в режиме веносинусографии, где были получены изображения вен и венозных синусов головного мозга (поверхностных вен, проксимальных отделов внутренних яремных вен, верхнего и нижнего сагиттальных, прямого синуса, поперечных, сигмовидных, сфенопарриетальных и кавернозных синусов) (рисунок 1). Только после комплексной оценки и детального изучения соответствия результатов нейровизуализационных исследований в стандартных режимах и МР-веносинусографии, диагноз церебрального венозного тромбоза считался подтвержденным по данным нейровизуализации. Стандартные режимы T2 d-f (FLAIR) и T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) также проводились для оценки очагового поражения вещества мозга и исключения другой возможной патологии центральной нервной системы. Оценка изображений проводилась с использованием программы для работы с медицинскими изображениями eFilm Workstation.

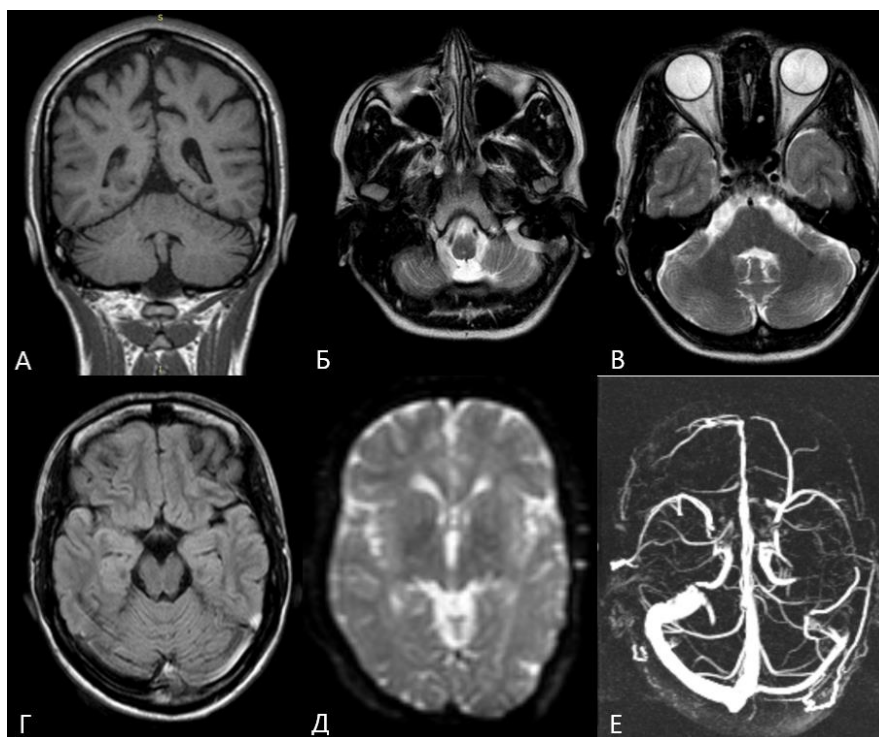


Рисунок 1 – МРТ-изображения пациентки с тромбозом левых поперечного и сигмовидного церебральных венозных синусов. А – режим T1-ВИ, Б-В – режим T2-ВИ, Г – режим T2 d-f (FLAIR), Д – режим DWI, Е – МР-веносинусография

2.3. Лабораторные методы обследования

Гематокрит исследовался по общепринятой методике на гематокритной центрифуге при центрифужном фракционировании плазмы и клеток крови. Материалом для центрифужного анализа служила венозная стабилизированная кровь. Центрифугирование гематокритных капилляров происходило при скорости 12000 об/мин.

Подсчет количества тромбоцитов в периферической крови осуществлялся при помощи автоматического гематологического анализатора с последующим подтверждением мануальным непрямым методом (в мазках крови), основанным на подсчете числа тромбоцитов в окрашенных мазках крови на 1000 эритроцитов с расчетом на 1 мкл крови. Тонкие мазки фиксировали и окрашивали по Романовскому-Гимзе в течение 30–45 минут с использованием этилендиаминтетраацетата. Высохшие мазки микроскопировали с иммерсионным объективом, подсчитывая количество тромбоцитов в тонких местах препарата на 1000 сосчитанных эритроцитов.

Оценка коагуляционного гемостаза проводилась с использованием нескольких методов. Количественное определение Д-димеров и антигена к фактору фон Виллебранда осуществлялось иммунохимическим методом, основанным на реакции специфического взаимодействия антиген-антитело, с использованием иммунотурбидиметрического латексного теста. Технология иммуноферментного метода ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; ИФА-ридер Perkin Elmer Victor 2) использовалась для определения фактора Виллебранда, протеинов С и S, а также для исследования антител к кардиолипину и β -2 гликопротеину. Определение активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени, протромбинового времени, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения, плазминогена, плазминингибитора, факторов свертывания крови (V, VII, VIII, XII), волчаночного антикоагулянта проводилось с использованием коагулометров ACL 9000 (Instrumentation Laboratory) и ACL Elite Pro.

Содержание фибриногена исследовали по методу Клаусса, т.е. по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разведенной плазме на автоматическом коагулометре ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory.

Фибринолитическая активность и индекс фибринолиза определялись ручным методом.

Оценка активности антитромбина III проводилась иммунохимическим методом путем количественного определения содержания в плазме антитромбина с применением стандартных антисывороток к антителам.

Уровень гомоцистеина исследовали на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000. Для определения ревматоидного фактора использовался иммуноферментный анализ.

2.4. ДНК-диагностика тромбофилических генетических полиморфизмов

ДНК-диагностика тромбофилических полиморфизмов проводилась с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) - экспериментального метода молекулярной биологии, позволяющего добиться значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе).

Принцип метода

Для выявления полиморфизмов в геноме человека использовалась система «SNP-экспресс-PB», которая представляет собой комплект реагентов. Геномная ДНК пациента, которая подвергалась анализу, выделялась из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК одновременно проводились две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Для одновременной амплификации и измерения количества искомой молекулы ДНК использовалась модификация ПЦР в режиме «реального времени» (амплификатор Real-time ДТ-Лайт, ДНК-Технология). Результаты анализа были представлены тремя типами заключений:

- гомозигота по аллели 1;

- гетерозигота;
- гомозигота по аллели 2.

Перечень исследованных генетических маркеров тромбофилии:

- полиморфизм гена протромбина FII 20210 G>A,
- полиморфизм гена фактора свертывания V (Мутация Лейдена) 1691 G>A,
- полиморфизм гена фактора свертывания VII 10976 G>A,
- полиморфизм гена активированного фактора свертывания XIII (фибриназы) FXIIIА1 103 G>T,
- полиморфизм гена фибриногена бета FGB 455 G>A,
- полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 675 5G>4G,
- полиморфизм гена интегрина альфа (гликопротеина Gp1a) ITGA2 807 C>T,
- полиморфизм гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеина Gp3a) ITGB3 1565 T>C,
- полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677 C>T,
- полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 1298 A>C,
- полиморфизм гена метионин-синтазы MTR 2756 A>G,
- полиморфизм гена метионин-синтазы редуктазы MTRR 66 A>G;

Проведение амплификации

1. Для проведения амплификации для каждой пробы готовились две бесцветных пробирки с оптическими крышками объемом 0,2мл: аллель 1 и аллель 2.
2. Комплект реагентов для ПЦР извлекался из морозильной камеры за 20-30 минут до приготовления рабочей амплификационной смеси с последующим размораживанием содержимого. Пробирки с реакционной смесью и полностью размороженным раствором разбавителя тщательно перемешивались. Перемешивание разбавителя проводилось путем переворачивания пробирки. Перемешивание реакционной смеси проводилось вортексированием.

3. Из компонентов комплекта готовились 2 рабочие смеси реагентов для амплификации из расчета на одну пробу:

- 17,5 мкл разбавителя;

- 2,5 мкл реакционной смеси;

- 0,2 мкл красителя SYBR Green,

- 0,2 мкл Taq-полимеразы (вносилась в последнюю очередь, перед ее добавлением смесь перемешивали).

Таким образом готовились две рабочие смеси: с реакционной смесью аллель 1 и с реакционной смесью аллель 2. Все компоненты добавлялись отдельными наконечниками с аэрозольными барьерами (фильтрами), такие же наконечники использовались и для внесения в пробирки препарата ДНК.

4. После добавления Taq-полимеразы смесь тщательно перемешивалась пипетированием.

5. Затем во все пробирки, подготовленные для амплификации, добавляли по 20 мкл рабочей амплификационной смеси.

6. 5 мкл образца из обработанной анализируемой пробы вносилось в пробирку с рабочей амплификационной смесью «аллель 1» и в пробирку с рабочей амплификационной смесью «аллель 2». В качестве отрицательного контрольного образца в оба типа реакционной смеси вносился разбавитель в объеме 5 мкл. Положительный контрольный образец также вносился в объеме 5 мкл в оба типа реакционной смеси.

7. После проведения всех описанных выше манипуляций, пробирки закрывали и центрифугировали на микроцентрифуге-вортексе в течение 5 секунд со скоростью 3000 об/мин при комнатной температуре.

8. Далее создавался протокол расположения образцов. Для работы использовался канал FAM. Детекция продуктов амплификации осуществлялась прибором автоматически в каждом цикле амплификации. На основании этих данных управляющая программа строила кривые флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу.

9. Далее пробирки переносились в прибор и проводилась амплификация по следующей программе (таблица 1):

Таблица 1 – Программа амплификации

+93°C	1 мин	
+93°C	10 сек	35 циклов
+64°C	10 сек	
+72°C	20 сек (считывание)	

Приблизительное время работы 1 час.

Интерпретация результатов

Результат считался положительным, если значение FAM Ct образца <27, и отрицательным, если значение FAM Ct образца >30.

2.5. Статистическая обработка данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для качественных данных описание заключалось в нахождении частот, долей, пропорций, представления в виде абсолютных и относительных величин.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона. В качестве показателя устойчивости результатов теста рассчитывался коэффициент конкордации Кендалла. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для анализа категориальных переменных использовался частотный анализ с построением таблиц.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Было обследовано 85 пациентов (38 мужчин и 47 женщин, соотношение М:Ж=1: 1,2) с церебральным венозным тромбозом в возрасте от 18 до 75 лет (среднее значение $42,5 \pm 12,7$). 50 из 85 были госпитализированы в остром периоде развития заболевания, давность тромбоза церебральных венозных синусов у других 35 пациентов находилась в пределах от 1 до 10 месяцев (медиана – 3). В последующем некоторые пациенты (40 из 85, что составило 47%) были обследованы повторно, минимальный период наблюдения – 12 месяцев.

У 40 (47%) пациентов первый случай венозного тромбоза был диагностирован в возрасте до 40 лет. В анамнезе у 6 (7%) наших пациентов были указания на эпизоды нарушения венозного кровообращения до развития тромбоза церебральных венозных синусов, во всех случаях они были представлены тромбозом поверхностных или глубоких вен нижних конечностей. Других нарушений венозного кровообращения (тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза мезентериальных вен) в нашей группе пациентов не отмечалось. В 3 (4%) случаях были указания на семейный анамнез тромбоза у близких родственников. Двум пациенткам ранее был установлен диагноз антифосфолипидного синдрома. Заместительную гормональную терапию в нашем исследовании принимали только женщины, и во всех случаях она была представлена контрацептивами. Никто из пациентов не употреблял анаболические стероиды и трициклические антидепрессанты.

У некоторых пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов присутствовали факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так у 29 (39%) пациентов была диагностирована гиперлипидемия, 28 (33%) страдали артериальной гипертензией, у 5 (6%) пациентов был сахарный диабет 2 типа, 4

(5%) из 85 пациентов курили. Ни в одном случае не было указаний на злоупотребление алкоголем. 2 (2%) из пациентов перенесли инфаркт миокарда.

Клиническая картина пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов была представлена:

- общемозговым синдромом (головной болью, нарушением сознания, головокружением, тошнотой и рвотой, судорожными приступами);
- менингеальным синдромом;
- синдромом двигательных нарушений;
- синдромом речевых нарушений;
- синдромом расстройства чувствительности;
- координаторными нарушениями;
- признаками затруднения венозного оттока;
- глазодвигательными нарушениями.

В таблице 2 представлена характеристика клинической картины у пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.

Таблица 2 - Характеристика клинической картины у пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов

Клинические синдромы и симптомы	Число пациентов (%)
Общемозговые симптомы:	81 (95,3%)
- Головная боль	76 (89,4%)
- Несистемное головокружение	22 (25,9%)
- Тошнота и рвота	20 (23,5%)
- Нарушение сознания	8 (9,4%)
- Судорожные приступы	7 (8,2%)
Координаторные нарушения	16 (18,8%)
Менингеальный синдром	10 (11,8%)
Синдром расстройства чувствительности	7 (8,2%)
Глазодвигательные нарушения	7 (8,2%)
Синдром речевых нарушений	6 (7,1%)
Синдром двигательных нарушений	5 (5,9%)

Наиболее частым симптомом была головная боль. Жалобы на цефалгию предъявляли 76 пациентов (89,4%, $p < 0,01$). Головная боль отличалась различной локализацией, интенсивностью и характером болевого синдрома, однако большинство пациентов описывали диффузную головную боль высокой интенсивности, усиливающуюся при вертикализации (таблица 3).

Таблица 3 - Оценка головной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)

	Число пациентов	Минимум	Максимум	Среднее значение	Стандартное отклонение
ВАШ	76	3,0	9,0	7,382	1,1310

Стоит отметить, что при назначении антикоагулянтной терапии абсолютно у всех пациентов отмечалось уменьшение выраженности интенсивности болевого синдрома. В дальнейшем, при соблюдении рекомендаций, практически у всех пациентов головная боль регрессировала полностью. Несистемное головокружение беспокоило 25,9% пациентов, чаще всего наблюдалось в остром периоде тромбоза церебральных венозных синусов с последующим постепенным регрессом. Жалобы на тошноту отмечались у 23,5% пациентов, также наблюдались только в остром периоде церебрального венозного тромбоза. Нарушение сознания было диагностировано у 8 пациентов (9,4%): 1 пациент находился в коме, 2 пациентов – в сопоре, у 5 пациентов наблюдалось оглушение. Следует отметить, что у всех пациентов уровень сознания, на фоне проводимой терапии, был восстановлен до ясного. Судорожные приступы возникали у 7 пациентов (8,2%), при этом у двух из них наблюдались фокальные моторные приступы, у остальных - генерализованные тонико-клонические приступы. У всех пациентов судорожный приступ был однократным.

Менингеальный синдром отмечался у 11,8% пациентов с церебральным венозным тромбозом. Практически у всех пациентов регрессировал спустя неделю после развития заболевания, только у одного пациента симптоматика сохранялась на протяжении 1 месяца.

Синдром речевых нарушений был представлен дизартрией и моторной афазией легкой степени выраженности.

Синдром двигательных нарушений наблюдался у 5,9% пациентов, лишь в одном случае имел место грубый гемипарез, в остальных случаях было отмечено легкое или умеренное снижение мышечной силы в конечностях.

Статистический анализ с использованием метода ранговой корреляции выявил взаимосвязь между наличием тромбоза верхнего сагиттального венозного синуса и развитием судорожного припадка (коэффициент ранговой корреляции $r_s=0,4$, $p<0,01$), а также между тромбозом верхнего сагиттального венозного синуса и наличием признаков нарушения венозного оттока (коэффициент ранговой корреляции $r_s=0,5$, $p<0,01$). Положительная взаимосвязь обнаружена между тромбозом прямого церебрального синуса и угнетением сознания (коэффициент ранговой корреляции $r_s=0,3$, $p<0,01$).

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы к концу острого периода (21 сутки) развития заболевания. Из них у 71 (84%) пациента наблюдался полный регресс неврологической симптоматики, а у других 14 (16%) отмечалось улучшение с остаточными явлениями неврологических нарушений. Летальных исходов в нашей группе пациентов не наблюдалось.

В 40 (47%) случаях из 85 нами была проведена оценка восстановления кровотока (период наблюдения был не менее 12 месяцев с момента развития тромбоза церебральных венозных синусов). Из них реканализация наблюдалась у 30 (75%) пациентов (в 16 случаях она была полной, в 14 – частичной), в 10 (12%) случаях реканализация отсутствовала. У 6 (15%) из 40 пациентов в течение 12 месяцев был диагностирован повторный тромбоз церебральных венозных синусов.

3.2. Характеристика результатов нейровизуализационных исследований у пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

У всех пациентов был диагностирован тромбоз одного (в 20 случаях, что составило 23,5%) или нескольких (в 65 случаях, что составило 76,5%) церебральных венозных синусов. Тромбоз левого поперечного синуса встречался у 50 пациентов (58,8%), левого сигмовидного синуса – у 44 пациентов (51,8%) (рисунок 2), правого поперечного синуса – у 32 пациентов (37,6%), правого сигмовидного синуса – у 23 пациентов (27,1%) (рисунок 3), верхнего сагиттального синуса - у 18 пациентов (21, 2%), нижнего сагиттального синуса – у 5 пациентов (5,9%), прямого синуса – у 4 пациентов (4,7%), левого кавернозного синуса – у 1 пациента (1,2%) и левого нижнего каменистого синуса – у 1 пациента (1,2%).

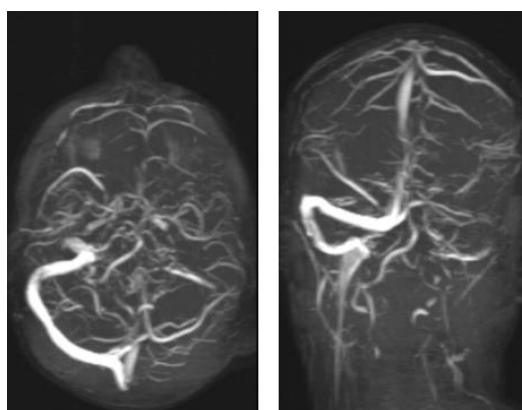


Рисунок 2 – МР-веносинуография. Наблюдается отсутствие кровотока по левым поперечному и сигмовидному церебральным венозным синусам

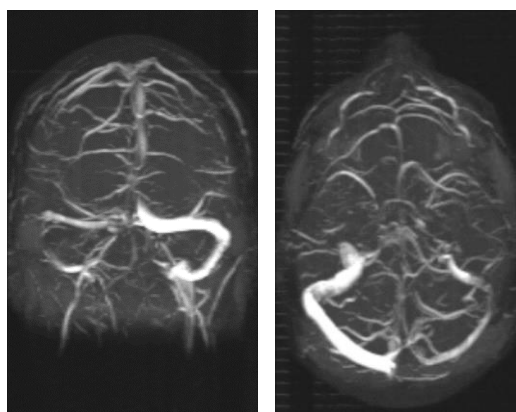


Рисунок 3 – МР-веносинуография. Наблюдается отсутствие кровотока по правым поперечному и сигмовидному церебральным венозным синусам

Среди пациентов с изолированным тромбозом (20 пациентов с тромбозом одного церебрального венозного синуса) чаще всего встречался тромбоз левого поперечного венозного синуса (8 пациентов, что составило 40%) (рисунок 4).



Рисунок 4 – МР-веносинусография. Наблюдается отсутствие кровотока по левому поперечному церебральному венозному синусу

Изолированный тромбоз левого сигмовидного венозного синуса наблюдался у 6 пациентов (30%), изолированный тромбоз правого поперечного венозного синуса – у 4 пациентов (20%), изолированный тромбоз верхнего сагиттального венозного синуса диагностировался у 1 пациента (5%) и изолированный тромбоз левого нижнего каменистого венозного синуса – также у 1 пациента (5%).

Среди всех пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов у 20 (23,5%) наблюдалось поражение вещества головного мозга (рисунок 5).

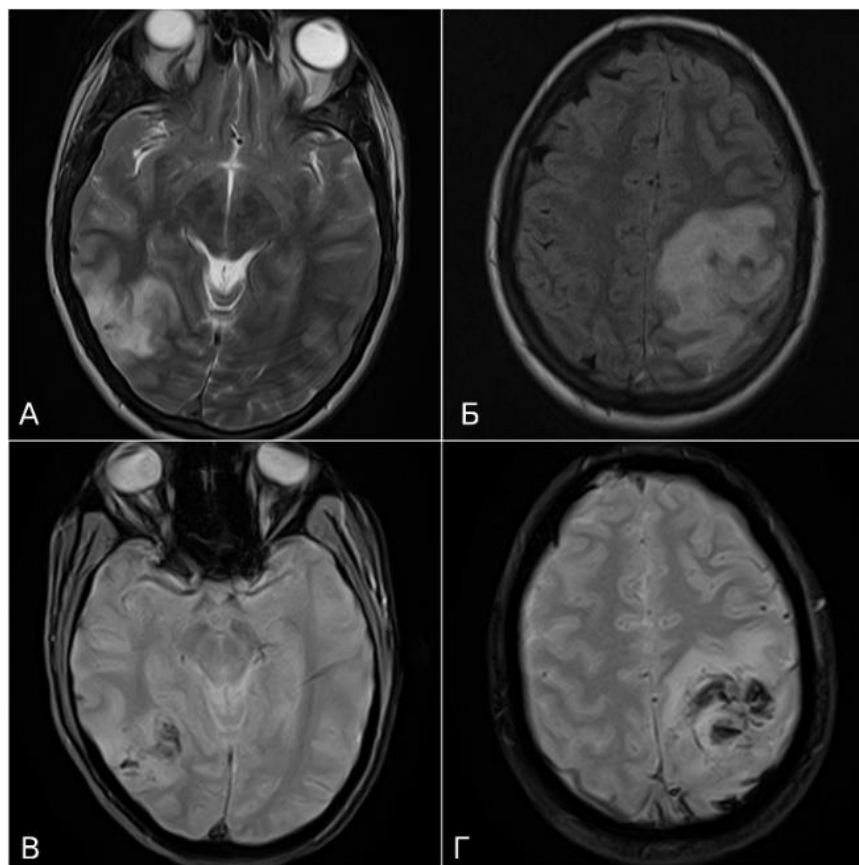


Рисунок 5 - МРТ-картина зоны некротического очага в правых височной и затылочной долях головного мозга в режиме T2-ВИ - А, а также в левой теменной доле в режиме T2 d-f (FLAIR) – Б. Участки пониженного МР сигнала в режиме T2* (геморрагический компонент) в зоне некротического поражения вещества головного мозга – В-Г

В таблице 4 представлена демографическая характеристика пациентов с очаговыми поражениями вещества головного мозга.

Таблица 4 - Демографическая характеристика группы пациентов с очаговыми изменениями вещества головного мозга и тромбозом церебральных венозных синусов

	Распределение пациентов по характеру поражения вещества головного мозга			
	Поражение отсутствует	Некротический очаг	Некротический очаг с геморрагическим пропитыванием	Гематома
Количество	65	6	8	6
Пол (м:ж)	33:32	2:4	2:6	1:5
Возраст (годы)	44,1 ± 13,1	39,2 ± 11,2	37,6 ± 11,1	1:5

Поиск корреляций между различными очаговыми поражениями вещества головного мозга и тромбозом определенных церебральных венозных синусов не выявил каких-либо закономерностей. При расчёте коэффициента корреляции обнаружена взаимосвязь между наличием очагового поражения вещества головного мозга и развитием судорожного припадка (коэффициент корреляции $r=0,4$, $p<0,01$), наличием двигательных нарушений (коэффициент корреляции $r=0,5$, $p<0,01$), речевых нарушений (коэффициент корреляции $r=0,5$, $p<0,01$) и угнетением сознания (коэффициент корреляции $r=0,5$, $p<0,01$).

3.3. Характеристика факторов риска развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов

Нами были проанализированы следующие факторы риска, ассоциированные с развитием церебрального венозного тромбоза среди пациентов:

- прием гормональных препаратов;
- воспалительные заболевания кишечника в анамнезе (неспецифический язвенный колит);
- воспалительные заболевания околоносовых пазух в анамнезе;
- коагулопатия;
- гипергомоцистеинемия;
- беременность;
- употребление психоактивных веществ.

На таблице 5 представлено распределение факторов риска среди всех пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов.

Таблица 5 - Распределение факторов риска (ФР) среди всех пациентов с церебральным венозным тромбозом, участвующих в исследовании

Факторы риска	Частота (n=85)	Проценты (%)
ФР неизвестны	25	29,4
Прием гормональных препаратов	12	14,1
Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе	1	1,2
Воспалительные заболевания околоносовых пазух в анамнезе	12	14,1
Коагулопатия	18	21,2
Гипергомоцистеинемия	12	14,1
Беременность	4	4,7
Употребление психоактивных веществ	1	1,2
Всего	85	100,0

Распределение пациентов на группы по половой принадлежности с учетом факторов риска представлено в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 - Распределение факторов риска среди женщин

	Частота (n=47)	Проценты (%)
ФР неизвестны	12	25,5
Прием гормональных препаратов	12	25,5
Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе	1	2,1
Воспалительные заболевания околоносовых пазух в анамнезе	5	10,6
Коагулопатия	7	14,9
Гипергомоцистеинемия	6	12,8
Беременность	4	8,5
Всего	47	100,0

Следует отметить, что в 3 случаях из 4 беременность у женщин сопровождалась развитием преэклампсии / эклампсии.

Таблица 7 - Распределение факторов риска среди мужчин.

	Частота (n=38)	Проценты (%)
ФР неизвестны	13	34,2
Воспалительные заболевания околоносовых пазух в анамнезе	7	18,4
Коагулопатия	11	28,9
Гипергомоцистеинемия	6	15,8
Употребление психоактивных веществ	1	2,6
Всего	38	100,0

В 34,2% случаев среди мужчин и 25,5% случаев среди женщин факторы риска были неизвестны. При сравнении факторов риска в группах между мужчинами и женщинами следует учитывать, что такие факторы как беременность, а также прием гормональных препаратов, которые в данном случае были представлены исключительно контрацептивами, свойственны только представительницам женского пола и отсутствуют у мужчин. Коагулопатия практически в два раза чаще была распространена среди мужчин (28,9% против 14,9% у женщин, $p < 0,01$). Воспалительные заболевания околоносовых пазух в анамнезе и гипергомоцистеинемия также чаще наблюдались у представителей мужского пола (18,4% против 10,6% и 15,8% против 12,8%, соответственно, $p < 0,01$) (рисунок 6).



Рисунок 6 - Сравнение факторов риска в группах среди мужчин и женщин ($p < 0,01$)

3.4. Показатели гемостаза при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов

При анализе коагулограммы у пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов в остром периоде большинство показателей (средние значения) находились в пределах референсных. Так средний уровень фибриногена равнялся 3,7 г/л [2,2; 6,8]; активированного частичного тромбопластинового времени - 30,5 сек [22,5; 56,2]; фибринолитической активности плазмы крови - 15,6% [8; 18]; индекса фибринолиза - 0,9 [0,5; 1,2]; антитромбина III - 93,6% [40,3; 129,0]. Концентрация D-димера в 30 случаях из 36 не превышала 0,5 мкг/мл. Однако среди пациентов с острым тромбозом церебральных венозных синусов необходимо отметить удлинение среднего значения протромбинового времени равного 13,9 сек [10,4; 29,4], при нормальном среднем уровне протромбинового индекса, который составил 82,5% [35,0; 141,0], и повышенном среднем международным нормализованным отношением до 1,2 [0,9; 2,5]. Кроме того, у пациентов с церебральным венозным тромбозом в остром периоде определялся более высокий средний уровень антигена к фактору фон Виллебранда в плазме крови 157% [64; 404].

У 70 пациентов проводилось исследование уровней протеинов С и S, плазминогена, плазмин-ингибитора, факторов свертывания V, VII, VIII и XII. Распределение данных показателей представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение лабораторных показателей гемостаза среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

	Протеин С, %	Протеин S, %	Плазминоген, %	Плазмин-ингибитор, %	FV, %	FVII, %	FVIII, %	FXII, %
Число пациентов	69	58	68	66	68	53	68	68
Среднее значение	99,55	98,43	91,26	92,83	88,60	94,60	136,10	101,07
Стандартная отклонения	29,355	27,352	24,319	16,328	26,791	25,229	51,671	37,587
Минимум	29	40	23	60	42	33	30	34
Максимум	166	158	168	128	187	151	284	242

Следует отметить максимальное среднее значение в данной группе пациентов VIII фактора свертывания, равное 136,1% ($p < 0,01$). Повышение уровня VIII фактора свертывания более 150% наблюдалось у 25 (36%) пациентов из 70 обследованных. Дефицит антитромбина III (концентрация менее 71%) был диагностирован у 3 (9%) пациентов из 33. Дефицит протеина С (концентрация менее 69%) был выявлен у 13 (19%) пациентов из 69, а дефицит протеина S (концентрация менее 70%) – у 9 (15%) из 60 пациентов, причем в 8 случаях отмечалось сочетание с дефицитом протеина С.

3.5. Маркеры аутоиммунных заболеваний

При анализе уровня антител к кардиолипину средний уровень IgG равнялся 9,9 ед/мл [1,1; 41,0], а IgM – 4,9 ед/мл [2,0; 17,6], данные значения находятся в пределах референсных. Однако при анализе распределения данных показателей стоит отметить, что в 37% случаев (у 23 пациентов из 62) уровень IgG был выше 10 ед/мл, а концентрация IgM превышала 7 ед/мл только у 3 пациентов, что составило 4,8%. Среднее значение волчаночного коагулянта у пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов было отрицательным и составляло 0,94.

3.6. ДНК-диагностика тромбофилических генетических полиморфизмов

51 (60%) из 85 пациентов были обследованы на полиморфизмы в генах системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена. Среди них у 22 (43%) пациентов были обнаружены гомозиготные полиморфизмы, при чем, у 6 (27%) пациентов из них одновременно встречались гомозиготные полиморфизмы различных генов. Гетерозиготные полиморфизмы присутствовали у 50 (98%) пациентов, обследованных на полиморфизмы в генах системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена (таблица 9).

Таблица 9 - Распределение пациентов по половой предрасположенности в группах с полиморфизмами генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена

Полиморфизмы генов	Общее количество пациентов, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Системы гемостаза	48	19 (40%)	29 (60%)
Метионин-гомоцистеинового обмена	44	18 (41%)	26 (59%)

У 48 (94%) из 51 пациентов были обнаружены полиморфизмы в генах системы гемостаза. Из них полиморфизм одного гена присутствовал у 8 (17%) пациентов, двух генов – у 16 (33%) пациентов, трех генов – у 16 (33%) пациентов и четырех генов – у 8 (17%) пациентов.

Среди пациентов, имеющих полиморфизмы генов системы гемостаза, у 19 (40%) наблюдались гомозиготные состояния. Чаще всего, в 11 случаях (58%), гомозиготный полиморфизм наблюдался в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G. В 3 случаях (16%) встречались гомозиготные полиморфизмы в гене активированного фактора 13 (фибриназе) F13A1 G103T и в гене интегрин альфа (гликопротеина Gp1a) ITGA2 C807T. Гомозиготный полиморфизм в гене фибриногена бета FGB G455A наблюдался у 2 (11%) пациентов. Гомозиготные полиморфизмы в гене фактора VII FVII G10976A и в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеина Gp3) ITGB3

T1565C встречались однократно. В гене фактора V (мутация Лейдена) G1691A и гене протромбина FII G20210A гомозиготных полиморфизмов не было.

У 2 (11%) пациентов были одновременно обнаружены два гомозиготных полиморфизма в различных генах. В первом случае полиморфизмы наблюдались в генах фактора VII FVII G10976A и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G, во втором случае – в генах активированного фактора 13 (фибриназе) F13A1 G103T и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G.

У 47 (92%) из обследованных пациентов присутствовали гетерозиготные полиморфизмы в генах системы гемостаза. Так же, как и гомозиготные, гетерозиготные полиморфизмы чаще всего, у 28 (60%) пациентов, встречались в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G. Гетерозиготный полиморфизм гена фибриногена бета FGB G455A наблюдался у 17 (36%) пациентов. Гетерозиготные полиморфизмы в гене фактора VII FVII G10976A, в гене активированного фактора 13 (фибриназе) F13A1 G103T и в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеина Gp3) ITGB3 T1565C встречались в 13 случаях (28%). В 9 случаях (19%) гетерозиготный полиморфизм наблюдался в гене интегрин альфа (гликопротеина Gp1a) ITGA2 C807T. В гене фактора свертывания V (мутация Лейдена) G1691A гетерозиготное состояние было обнаружено у 3 (6%) пациентов и только в 2 (4%) случаях гетерозиготный полиморфизм встречался в гене протромбина FII G20210A.

Среди 47 пациентов с гетерозиготными полиморфизмами в генах системы гемостаза наблюдалось 26 различных генотипов. Так у 9 (19%) пациентов был обнаружен только полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G. У 4 (9%) пациентов гетерозиготные полиморфизмы присутствовали в генах ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G и тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеина Gp3) ITGB3 T1565C, а у других 4 (9%) пациентов гетерозиготный полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G сочетался с гетерозиготным состоянием гена интегрин альфа (гликопротеина Gp1a) ITGA2 C807T. В 3 (6%) случаях генотип

был представлен гетерозиготным состоянием генов фактора VII FVII G10976A и фибриногена бета FGB G455A.

Ниже, в таблице 10, представлены наиболее часто встречающиеся генотипы среди пациентов, обследованных на полиморфизмы генов системы гемостаза.

Таблица 10 – Наиболее часто встречающиеся генотипы среди пациентов, обследованных на полиморфизмы генов гемостаза

Кол-во пациентов (%)	М:Ж	Наличие полиморфизмов в генах системы гемостаза					
		PAI-1 5G6754G	F13A1 G103T	ITGA2 C807T	FVII G10976A	FGB G455A	ITGB3 T1565C
7 (14%)	3:4	+	-	-	-	-	-
4 (8%)	1:3	+	+	-	-	-	-
4 (8%)	1:3	+	-	+	-	-	-
3 (6%)	1:2	+	-	-	+	+	-
3 (6%)	1:2	+	-	-	-	+	+

-- нормальный генотип

+ - гомозиготный или гетерозиготный полиморфизм гена

Ниже приведены частотные таблицы для каждого изучаемого полиморфизма генов системы гемостаза (таблицы 11-18).

Таблица 11 – Частотная таблица полиморфизмов гена протромбина F2 G20210A среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген протромбина F2: 20210 G>A	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	G/G	G/A	A/A
	50	98 (98%)	2 (2%)	48 (96%)	2 (4%)	-
Протромбиновое время	50					
	Среднее значение, сек					
	13,58			13,62	12,60	
Протромбиновый индекс	34					
	Среднее значение, %					
	85,55			85,86	61	

Таблица 12 – Частотная таблица полиморфизмов гена фактора свертывания V G1691A среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген фактора 5 (Мутация Лейдена) F5: 1691 G>A	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	G/G	G/A	A/A
	51	99 (97%)	3 (3%)	48 (94,1%)	3 (5,9%)	-
Фактор свертывания V	46					
	Среднее значение, %					
	83			83	92	
Протеин C	48					
	Среднее значение, %					
	96			94	119	

Таблица 13 – Частотная таблица полиморфизмов гена фактора свертывания VII G10976A среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген фактора 7 F7: 10976 G>A	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	G/G	G/A	A/A
	49	83 (85%)	15 (15%)	35 (71,4%)	13 (26,5%)	1 (2%)
Фактор свертывания VII	46					
	Среднее значение, %					
	94			97	83,8	97,7
					85	

Таблица 14 – Частотная таблица полиморфизмов гена активированного фактора свертывания XIII G103T среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген активированного фактора XIII (фибриназа) FXIII A1: 103 G>T	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	T	G/G	G/T	T/T
	49	79 (81%)	19 (19%)	33 (67,3%)	13 (26,5%)	3 (6,1%)

Таблица 15 – Частотная таблица полиморфизмов гена фибриногена бета FGB G455A среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген фибриногена бета FGB: -455 G>A	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	G/G	G/A	A/A
	49	77 (79%)	21 (21%)	30 (61,2%)	17 (34,7%)	2 (4,1%)
Фибриноген	49					
	Среднее значение, г/л					
	3,27			3,23	3,24	3,98
					3,35	

Таблица 16 – Частотная таблица полиморфизмов гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1: 675 5G>4G	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		5G	4G	5G/5G	5G/4G	4G/4G
	49	48 (49%)	50 (51%)	10 (20,4%)	28 (57,1%)	11 (22,4%)
Фибринолитическая активность	14					
	Среднее значение, %					
	15,93			16,33	15,50	16,67
					15,82	
Плазминоген	46					
	Среднее значение, %					
	87			93	85	88
					86	
Плазмин-ингибитор	46					
	Среднее значение, %					
	91			98	90	85
					89	

Таблица 17 – Частотная таблица полиморфизмов гена интегрин альфа ITGA2 C807T среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген интегрин альфа (гликопротеин Gp1a) ITGA2: 807 C>T	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		C	T	C/C	C/T	T/T
	49	83 (85%)	15 (15%)	37 (75,5%)	9 (18,4%)	3 (6,1%)

Таблица 18 – Частотная таблица полиморфизмов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена T1565C среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеин Gp3a) ITGB3: 1565 T>C	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		T	C	T/T	T/C	C/C
	49	83 (85%)	15 (15%)	35 (71,4%)	13 (26,5%)	1 (2%)

У 44 (86%) из 51 пациентов были обнаружены полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена. Из них полиморфизм одного гена присутствовал у 17 (37%) пациентов, двух генов – у 22 (50%) пациентов и трех генов – у 5 (11%) пациентов.

Среди пациентов, имеющих полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена, у 9 (20%) наблюдались гомозиготные состояния. Чаще всего, в 5 случаях (11%), гомозиготный полиморфизм присутствовал в гене метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G. В 3 случаях (7%) встречались гомозиготные полиморфизмы гена метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T. Гомозиготный полиморфизм гена метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR A1298C наблюдался у 2 (5%) пациентов. В гене метионин-синтазы MTR A2756G гомозиготных полиморфизмов не было.

Только в одном случае у пациента было одновременно обнаружено сочетание двух гомозиготных полиморфизмов (в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR A1298C и в гене метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G).

У 41 (80%) из обследованных пациентов присутствовали гетерозиготные полиморфизмы в генах метионин-гомоцистеинового обмена. Больше половины пациентов, 21 (51%), имели гетерозиготные полиморфизмы в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T. У 19 (46%) пациентов, гетерозиготное состояние встречалось в гене метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G. Гетерозиготный полиморфизм в гене метионин-синтазы MTR A2756G наблюдался у 18 (44%) пациентов. В 9 случаях (22%) гетерозиготный

полиморфизм присутствовал в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы МТНFR А1298С.

Среди 41 пациента с гетерозиготными полиморфизмами генов метионин-гомоцистеинового обмена наблюдалось 12 различных генотипов. Так у 8 (20%) пациентов гетерозиготный полиморфизм присутствовал только в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы МТНFR С677Т, а у других 8 пациентов (20%) он сочетался с гетерозиготным полиморфизмом гена метионин-синтазы МTR А2756G. У 7 (17%) пациентов гетерозиготный полиморфизм наблюдался только в гене метионин-синтазы-редуктазы МTRR А66G; у 3 (7%) пациентов он сочетался с гетерозиготным состоянием в гене метионин-синтазы МTR А2756G; а в других 3 (7%) случаях с гетерозиготным состоянием в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы МТНFR А1298С. Также у 3 (7%) пациентов был обнаружен изолированный полиморфизм гена метионин-синтазы МTR А2756G.

Ниже, в таблице 19, представлены наиболее частые генотипы среди пациентов, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена.

Таблица 19 – Наиболее часто встречающиеся генотипы среди пациентов, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена

Кол-во пациентов (%)	М:Ж	Наличие полиморфизмов в генах метионин-гомоцистеинового обмена			
		МТНFR С677Т	МTR А2756G	МTRR А66G	МТНFR А1298С
9 (18%)	4:5	+	-	-	-
9 (18%)	1:8	+	+	-	-
7 (14%)	4:3	-	-	+	-
6 (12%)	3:3	-	-	+	+
3 (6%)	1:2	+	-	+	-
3 (6%)	2:1	-	+	+	-
3 (6%)	2:1	-	+	+	+

- - нормальный генотип

+ - гомозиготный или гетерозиготный полиморфизм гена

Следует отметить, что из 19 пациентов, имеющих полиморфизм в гене метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G, 9 (47%) из них также имели полиморфизм в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR A1298C.

Ниже приведены частотные таблицы для каждого изучаемого полиморфизма генов метионин-гомоцистеинового обмена (таблицы 20-23).

Таблица 20 – Частотная таблица полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR: 677 C>T	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		C	T	C/C	C/T	T/T
	51	75 (74%)	27 (26%)	27 (52%)	21 (41,2%)	3 (5,9%)
Гомоцистеин	46					
	Среднее значение, мкмоль/л					
	14,81			14,32	15,37	16,65
					15,49	

Таблица 21 – Частотная таблица полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы A1298C среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR: 1298 A>C	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		A	C	A/A	A/C	C/C
	48	83 (86%)	13 (14%)	37 (77,1%)	9 (18,8%)	2 (4,2%)
Гомоцистеин	43					
	Среднее значение, мкмоль/л					
	14,64			13,34	19,62	13,04
					18,43	

Таблица 22 – Частотная таблица полиморфизмов гена метионин-синтазы A2756G среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген метионин-синтазы MTR: 2756 A>G	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		A	G	A/A	A/G	G/G
	46	74(80%)	18 (19,6%)	28 (60,9%)	18 (39,1%)	-
Гомоцистеин	41					
	Среднее значение, мкмоль/л					
	15,31			16,52	13,59	

Таблица 23 – Частотная таблица полиморфизмов гена метионин-синтазы-редуктазы A66G среди пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов

Ген метионин-синтазы-редуктазы MTRR: 66 A>G	Общее количество обследованных пациентов, n	Частота аллеля		Частота генотипа		
		A	G	A/A	A/G	G/G
	45	61 (68%)	29 (32%)	21 (46,7%)	19 (42,2%)	5 (11,1%)
Гомоцистеин	39					
	Среднее значение, мкмоль/л					
	15,62			12,68	18,93	14,82
					18,15	

3.7. Гипергомоцистеинемия

74 пациента (87%) с тромбозом церебральных венозных синусов были обследованы на наличие гипергомоцистеинемии. Среднее значение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови равнялось $16,14 \pm 6,8$ мкмоль/л, минимальное значение составило 2 мкмоль/л, в то время как максимальное – 44 мкмоль/л. Более чем в половине случаев, у 40 пациентов (54%), было диагностировано повышение общего уровня гомоцистеина в плазме более 15 мкмоль/л, причем чаще гипергомоцистеинемия встречалась среди лиц мужского пола ($p < 0,01$) (таблица 25).

Таблица 24 - Распределение гипергомоцистеинемии среди лиц различного пола

	Мужчины	Женщины
Количество пациентов с гипергомоцистеинемией, (%)	23 (57,5%)	17 (42,5%)
Общее количество пациентов, участвующих в исследовании	38	47
Доля пациентов с гипергомоцистеинемией от общего количества лиц одного пола, участвующих в исследовании	61%	36%

46 из 74 пациентов (62%) с известным уровнем гомоцистеина были обследованы на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена.

Следует отметить, что в 39 (85%) случаях были обнаружены гомозиготные или гетерозиготные полиморфизмы различных генов. У 7 (18%) пациентов были обнаружены гомозиготные полиморфизмы, причем в одном случае гомозиготное состояние гена метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G сочеталось с гомозиготным состоянием гена метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR A1298C. Гетерозиготные полиморфизмы присутствовали у 37 (95%) пациентов, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена и в 5 (14%) случаях сочетались с гомозиготными полиморфизмами других генов метионин-гомоцистеинового обмена.

Среди 46 пациентов 14 (30%) имели изолированный полиморфизм одного гена метионин-гомоцистеинового обмена, 20 (43%) пациентов – двух генов и 5 (11%) пациентов – 3 генов. Гомозиготных или гетерозиготных состояний во всех исследованных нами генах метионин-гомоцистеинового обмена ни в одном случае выявлено не было.

Чаще всего, в 21 (46%) и в 20 (43%) случаях из 46, были диагностированы полиморфизмы в генах метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T, соответственно ($p < 0,01$). Следует отметить, что гомозиготный полиморфизм гена метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G наблюдался у 4 пациентов, а гена метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T - у 2 пациентов. Гетерозиготный полиморфизм в генах метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T наблюдались в 17 и 18 случаях, соответственно. Полиморфизм в гене метионин-синтазы MTR A2756G был диагностирован у 17 (37%) пациентов и во всех случаях характеризовался гетерозиготным состоянием. Полиморфизмы гена метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR A1298C были диагностированы среди 11 (24%) пациентов и в 2 случаях были представлены гомозиготным состоянием.

Среди 27 пациентов с гипергомоцистеинемией, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена наблюдалось 10

различных генотипов. Так у 8 (30%) пациентов присутствовали полиморфизмы генов метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR A1298C и метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G (коэффициент корреляции Кендалла 0,5 при $p < 0,01$) и из них в двух случаях сочетались с полиморфизмом в гене метионин-синтазы MTR A2756G. В 4 (15%) различных случаях у пациентов диагностировали изолированные полиморфизмы генов метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T и метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G.

Ниже в таблице 26 представлены наиболее частые генотипы среди пациентов с гипергомоцистеинемией, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена.

Таблица 25 - Наиболее частые генотипы среди пациентов с гипергомоцистеинемией, обследованных на полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена

Кол-во пациентов (%)	М:Ж	Наличие полиморфизмов в генах метионин-гомоцистеинового обмена			
		MTHFR A1298C	MTRR A66G	MTHFR C677T	MTR A2756G
6 (22%)	5:1	+	+	-	-
4 (15%)	2:2	-	+	-	-
4 (15%)	4:0	-	-	+	-
3 (11%)	0:3	-	-	+	+

- - нормальный генотип

+ - гомозиготный или гетерозиготный полиморфизм гена

Следует отметить что у 3 (11%) пациентов с гипергомоцистеинемией полиморфизмов генов метионин-гомоцистеинового обмена обнаружено не было.

При сравнении концентраций общего гомоцистеина в плазме крови у пациентов с полиморфизмом или без такового в гене MTHFR A1298C и в гене MTRR A66G были получены статистически значимые различия (таблицы 26, 27).

Таблица 26 - U-критерий Манна-Уитни (двусторонняя асимптотическая значимость для группирующей переменной MTHFR A1298C (наличие или отсутствие полиморфизма гена) равна 0,005)

	A1298C ген метилен-тетрагидрофолатредуктазы	Число пациентов	Средний ранг	Сумма рангов
Гомоцистеин, мкмоль/л	Полиморфизма нет	32	18,86	603,50
	Полиморфизм есть	11	31,14	342,50
	Всего	43		

Таблица 27 - U-критерий Манна-Уитни (двусторонняя асимптотическая значимость для группирующей переменной MTRR A66G (наличие или отсутствие полиморфизма гена) равна 0,008)

	A66G ген метионин-синтазы-редуктазы MTRR	Число пациентов	Средний ранг	Сумма рангов
Гомоцистеин, мкмоль/л	Полиморфизма нет	19	15,34	291,50
	Полиморфизм есть	21	25,17	528,50
	Всего	40		

Полученные результаты подтверждаются положительной корреляционной взаимосвязью между концентрацией общего гомоцистеина в плазме крови и наличием полиморфизма гена метилен-тетрагидрофолатредуктазы A1298C (коэффициент корреляции Пирсона 0,4 при $p < 0,01$), а также между концентрацией общего гомоцистеина в плазме крови и наличием полиморфизма гена метионин-синтазы-редуктазы (коэффициент корреляции Пирсона 0,4 при $p < 0,01$).

При сравнении концентраций общего гомоцистеина в плазме крови у пациентов с полиморфизмом или без такового в других генах метионин-гомоцистеинового обмена, статистически значимых различий выявлено не было (U-критерий Манна-Уитни; двусторонняя асимптотическая значимость для группирующей переменной MTR A2756G (наличие или отсутствие полиморфизма гена) равна 0,234; двусторонняя асимптотическая значимость для группирующей переменной MTHFR C677T (наличие или отсутствие полиморфизма гена) равна 0,648).

При распределении пациентов на группы с учетом количества полиморфизмов в генах метионин-гомоцистеинового обмена и расчете критерия Краскела-Уоллиса, статистически значимых различий уровня общего гомоцистеина плазмы крови в них не обнаружено (асимптотическая значимость 0,731).

3.8. Клинические примеры

В качестве примеров приводим клиническое описание пациентов с полиморфизмом различных генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена.

Клинический пример 1 (гомозиготные полиморфизмы генов MTHFR C677T, FGB G455A)

Пациентка Т., 24 лет. Доставлена бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на головную боль, выраженную общую слабость, спутанность сознания, речевые нарушения, слабость и онемение в правых руке и ноге, невозможность самостоятельного передвижения, нарушение зрения.

Анамнез: Известно, что в период 2011-2012гг. у пациентки диагностировали рецидивирующие тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. Со слов пациентки, обращалась к сосудистым хирургам, назначенные лекарственные препараты не принимала. В 2011г. обратилась к гематологу, где после проведения молекулярно-генетического исследования была диагностирована наследственная тромбофилия: гомозиготные полиморфизмы генов MTHFR, FGB, ITGA и гетерозиготные полиморфизмы в генах MTR, ITGB3, PAI-1. С 2012г. начала прием ривароксабана (точную дозу препарата назвать не может). С тех пор до 2017г. состояние пациентки оставалось стабильным. В связи с «хорошим самочувствием» самостоятельно отменила прием ривароксабана в марте 2017г. В сентябре 2017г. пациентка узнала о беременности, к акушер-гинекологам не обращалась, на учете в женской консультации не состояла. 1-

2.11.17г., на сроке беременности 11-12 недель, у пациентки появились жалобы на интенсивную головную боль в лобно-височной области, которая не купировалась приемом обезболивающих препаратов, за медицинской помощью не обращалась. 8.11.17г. отмечался эпизод нарушения зрения (по типу выпадения полей). 11.12.17г., по желанию пациентки, был выполнен искусственный аборт на сроке 12 недель беременности. Сразу после проведения процедуры пациентка отметила появление слабости в правых руке и ноге, каких-либо мер принято не было, повторно за медицинской помощью не обращалась. В течение суток после прерывания беременности отмечалось усиление выраженности слабости и появление онемения в правых руке и ноге. В связи с ухудшением общего состояния, появлением спутанности сознания, речевых нарушений и невозможностью самостоятельного передвижения, пациента бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в стационар.

Соматический статус: состояние тяжелое. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Дыхание самостоятельное, жесткое, проводится во все отделы хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. SpO₂ 98%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 90 в минуту. АД 136/64 мм рт.ст.

Неврологический статус: уровень угнетения бодрствования – оглушение (оценка по шкале комы Глазго 13 баллов). Сенсо-моторная афазия. Менингеальных симптомов нет. Ограничение движений глазных яблок влево. Правая носогубная складка сглажена. Сухожильные рефлексы в руках и ногах D>S. Мышечный тонус не изменен. Правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы в правой руке до плегии, в правой ноге до 2 баллов. Синкинезии в правой руке при сгибании правой ноги. Рефлекс Бабинского справа. Правосторонняя гемигипестезия.

КТ головного мозга, КТ-веносинусография: картина тромбоза правого поперечного, правого сигмовидного, верхнего сагиттального синусов, конвекситальных вен теменной доли с формированием ишемических изменений в

левой теменной доле и ишемических изменений с геморрагическим пропитыванием в правой затылочно-височной области.

МРТ головного мозга, МР-веносинография: картина некротических очаговых изменений в правых височной и затылочной долях, а также в левой теменной доле. Признаки субарахноидального кровоизлияния в левых теменной и затылочной областях, а также правой теменной области. Признаки тромбоза верхнего сагиттального, правых поперечного и сигмовидного синусов. Отсутствие визуализации интенсивности МР-сигнала от кровотока по левым поперечному и сигмовидному синусам, а также по обеим внутренним яремным венам (рисунок 7).

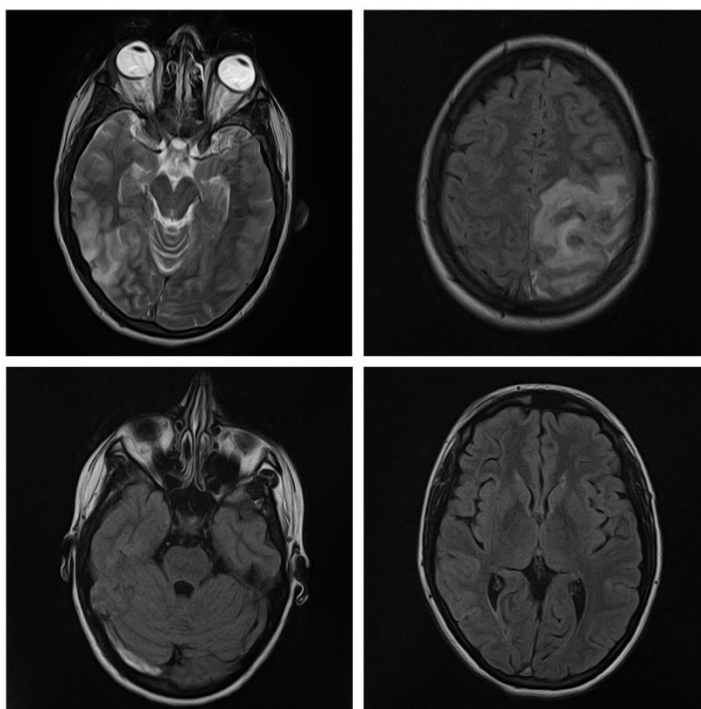


Рисунок 7 - МРТ-картина зоны некротического очага в правых височной и затылочной долях головного мозга в режиме T2-ВИ - А, а также в левой теменной доле в режиме T2 d-f (FLAIR) – Б. Признаки тромбоза правого поперечного и верхнего сагиттального церебральных венозных синусов в режиме T2 d-f (FLAIR) – В-Г

По данным лабораторных исследований:

Коагулограмма: фибринолитическая активность 17%, протромбиновое время 13,3 сек, МНО 1,151,

Анализ крови на факторы свертывания: пламиноген 57,3%, фактор VIII 160%.

Анализ крови на волчаночный антикоагулянт: 1,41.

Анализ крови на гомоцистеин: 18,6 мкмоль/л.

ДНК-диагностика тромбофилических полиморфизмов: гомозиготные полиморфизмы – FGB 455 G>A, MTHFR 677 C>T; гетерозиготные полиморфизмы – PAI-1 675 5G>4G, ITGB3 1565 T>C, MTR 66 A>G.

Клинический пример 2 (гомозиготный полиморфизм гена ITGB3 T1565C)

Пациентка Ш., 40 лет. Поступила с жалобами на общую слабость, головокружение, учащенное сердцебиение.

Анамнез: В июле у пациентки появились жалобы на головокружение. Обратилась к неврологу, были назначены лекарственные препараты, рекомендованы занятия лечебной физкультурой. Спустя 2 недели появилась головная боль давящего характера в затылочной и лобной областях, по поводу которой принимала анальгин, баралгин (до 2 т/сут). 11.08.17г. возникла легкая дезориентация (поехала в неправильном направлении по известному маршруту), через час появилась головная боль, приняла цитрамон с временным улучшением. Затем, около 11:30, внезапно упала и потеряла сознание. Со слов родственников, отмечались судороги, упущение мочи. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка была доставлена в стационар. По данным КТ и МРТ головного мозга (11.08.17г.): субарахноидальное кровоизлияние. Установлен диагноз: «Закрытая черепно-мозговая травмы. Травматическое субарахноидальное кровоизлияние. Ушиб головного мозга легкой степени тяжести. Ушиб мягких тканей головы». Проводилась нейрометаболическая, терапия диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, витаминами группы В, противосудорожными препаратами. 12.09.17г. обратилась ФГБНУ НЦН. При проведении МРТ головного мозга: данные соответствуют, вероятнее всего, резидуальному очагу в левом полушарии большого мозга. Состояние после

субарахноидального кровоизлияния. По данным МР-веносинусографии: признаки тромбоза левого сигмовидного и левого поперечного венозных синусов. При МР ангиографии патологии интракраниальных артерий не выявлено.

Общий анамнез: Пациентка с мая 2015г. по июль 2017г. принимала препарат Жанин (этинилэстрадиол + диеногест) с целью контрацепции.

Соматический статус: Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, нормальной влажности. ЧД 16 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 130/80 мм рт.ст. При аускультации ритм правильный, сердечные тоны звучные. ЧСС 92 уд. в минуту, ритм правильный.

Неврологический статус: Сознание ясное, контактна, в месте, времени и собственной личности ориентирована. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели, зрачки равные. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма, диплопии нет. Лицо симметрично. Язык при выведении из полости рта по средней линии. Парезов конечностей нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы в руках и в ногах живые, равные. Патологических рефлексов нет. Поверхностная чувствительность не нарушена. Суставно-мышечное чувство сохранено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. В пробе Ромберга устойчива. Походка не нарушена.

По данным лабораторных исследований:

Анализ крови на факторы свертывания: протеин С 146%, протеин S 114%, плазмин-ингибитор 79,4%, фактор VIII 220,0%.

ДНК-диагностика тромбофилических полиморфизмов: гомозиготный полиморфизм – ITGB3 1565 T>C ; гетерозиготный полиморфизм – PAI-1 675 5G>4G.

Клинический пример 3 (гетерозиготный полиморфизм гена F2 G20210A)

Пациент С., 32 лет. Поступил с жалобами на головную боль в затылочной области, двоение предметов перед глазами.

Анамнез: пациент в течение последних трех лет отмечает повышение цифр артериального давления, максимально до 150/100 мм рт.ст. Ежедневно гипотензивные препараты не принимает, эпизодически капотен. 07.06.2018г. отметил появление пульсирующей головной боли в височных областях. В течение следующих двух недель интенсивность болевого синдрома увеличивалась. Головная боль стала носить постоянный жгущий характер, не купировалась приемом обезболивающих препаратов. Обратился в НКО ФГБНУ НЦН, было рекомендовано проведение МРТ головного мозга и веносинусографии, по данным которых (19.06.2018): МР картина тромбоза верхнего сагитального и двух поперечных синусов; вещество головного мозга без патологических изменений. Госпитализирован для дообследования, уточнения причины и лечения.

Общий анамнез: Хронические сопутствующие заболевания отрицает.

Соматический статус: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые чистые, бледно-розовой окраски, нормальной влажности. ЧДД 16 раз в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, патологических шумов нет. АД 125/70 мм рт.ст., ЧСС 72 уд/мин, пульс ритмичный.

Неврологический статус: Сознание ясное, контактен, в месте, времени и собственной личности ориентирован. Менингеальных симптомов нет. Поля зрения не изменены. Глазные D<S, зрачки равные. Фотореакции живые. Конвергенция не нарушена. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагмоидные движения правого глаза при отведении кнаружи. Чувствительность на лице сохранена, точки выхода ветвей тройничного нерва при пальпации безболезненны. Лицо симметрично в покое и при выполнении мимических проб. Дизартрии, дисфонии, дисфагии нет. Язык при выведении из полости рта по средней линии. Мышечная сила в конечностях не снижена. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные и периостальные рефлексy в руках и ногах симметрично оживлены. Патологических рефлексов нет. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Динамические

координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. В пробе Ромберга устойчив.

По данным лабораторных исследований:

Анализ крови на факторы свертывания: фактор XII 41,3%.

Анализ крови на волчаночный антикоагулянт: 1,27.

Анализ крови на гомоцистеин: 17,20 мкмоль/л.

ДНК-диагностика тромбофилических полиморфизмов: гомозиготный полиморфизм – PAI-1 675 5G>4G; гетерозиготные полиморфизмы – F2 20210 G>A, FGB 455 G>A, MTHFR 677 C>T.

Клинический пример 4 (гетерозиготный полиморфизм гена F5 G1691A: мутация Лейдена)

Пациент Б., 38 лет. Поступил с жалобами на общую слабость.

Анамнез: в августе 2011 года пациент проходил лечение в НЦН РАМН по поводу тромбоза правых поперечного и сигмовидного внутримозговых венозных синусов, правой внутренней яремной вены. (МР-веносинусография (от 09.08.2011г): отсутствие сигнала от кровотока по правым поперечному и сигмовидному внутримозговым венозных синусам, правой внутренней яремной вене). После выписки получал варфарин 2,5мг 2,5т/сут (МНО контролировал 1р в 2-3 месяца). В начале 2014г. пациент начал принимать препарат ксарелто 15мг/сут. Ухудшение состояния возникло в середине июня 2014, когда после эпизода повышения температуры тела появилась и стала нарастать головная боль давящего характера в правой теменно-височной области, появились жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость. МР-веносинусография (от 08.07.2014г): выявляется асимметрия сигнала от кровотока по поперечным, сигмовидным синусам и внутренним яремным венам (слева больше, чем справа). Также отмечается повышение интенсивности МР-сигнала в режиме T2 в проекции данных образований (замедление кровотока?). Проходил стационарное лечение с диагнозом: «Повторный тромбоз правых поперечного и сигмовидного

внутричерепных венозных синусов». После выписки был рекомендован прием препарата варфарин 2,5мг 2,5т/сут, который пациент принимал до настоящей госпитализации (12.09.17г.), МНО не контролировал с 2014г.

Общий анамнез: Хронические сопутствующие заболевания отрицает.

Соматический статус: Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, нормальной влажности. Периферических отеков нет. ЧД 16 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторный звук ясный легочный. АД 130/80 мм рт.ст. Область сердца визуально не изменена. При аускультации ритм правильный, сердечные тоны звучные. ЧСС 74 уд. в минуту, ритм правильный.

Неврологический статус: Сознание ясное, контактен, в месте, времени и собственной личности ориентирован. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели, зрачки равные. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметрично. Язык при выведении из полости рта по средней линии. Глоточный рефлекс живой. Дизартрии, дисфагии, дисфонии нет. Парезов конечностей нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы в руках и ногах живые, равные. Патологических рефлексов нет. Поверхностная чувствительность не нарушена. Суставно-мышечное чувство сохранено. Походка не нарушена.

По данным лабораторных исследований:

Коагулограмма: гематокрит 46%, протромбиновое время 13,8 сек, МНО 1,246.

Анализ крови на факторы свертывания: фактор VII 40,6%, фактор VIII 165%.

Анализ крови на гомоцистеин: 18,30 мкмоль/л.

ДНК-диагностика тромбофилических полиморфизмов: гомозиготные полиморфизмы – ITGA2 807 C>T, MTHFR 1298 A>C; гетерозиготные полиморфизмы – F5 1691 G>A, FGB 455 G>A, ITGB3 1565 T>C, MTRR 66 A>G.

Клинический пример 5 (гомозиготные полиморфизмы генов FGB G455A, MTRR A66G)

Пациентка Ф., 46 лет. Поступила с жалобами на общую слабость, ежедневную головную боль ноющего характера.

Анамнез: пациентке в 2010г. было установлено гормональное кольцо НоваРинг, на фоне использования в марте 2013г. у пациентки постепенно развивалась головная боль высокой интенсивности, которая не купировалась приемом цитрамона. 28.03.13г. появились жалобы на нарушение речи. Была госпитализирована в ФГБНУ НЦН. При обследовании по данным МРТ головного мозга выявлен некротический очаг в левой височной доле, тромбоз левого поперечного и сигмовидного синусов. Проводилась терапия прямыми антикоагулянтами с последующим переходом на варфарин. По данным МР-веносинусографии кровотоков по левым сигмовидному и поперечному синусам восстановлен. При выписке был рекомендован прием варфарина с целевым уровнем МНО 2,0-3,0, который пациентка принимала в течение 1 года, затем был назначен кардиомагнил 75мг/сут.

Общий анамнез: по поводу симптоматической фокальной эпилепсии (эпизоды непонимания речи) принимает кеппра 500мг x 2р/сут.

Соматический статус: Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, нормальной влажности. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Пастозность голеней. ЧД 16 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторный звук ясный легочный. АД 130/70 мм рт.ст. Область сердца визуально не изменена. При аускультации сердечные тоны звучные, ритм правильный. ЧСС 78 уд. в минуту.

Неврологический статус: Сознание ясное, контактна, в месте, времени и собственной личности ориентирована. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели, зрачки равные. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Точки выхода ветвей тройничного нерва при пальпации безболезненны. Лицо в покое и при выполнении мимических проб симметрично. Язык при выведении из

полости рта по средней линии. Глоточный рефлекс живой. Дизартрии, дисфонии, дисфагии нет. Парезов конечностей нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы в руках и в ногах живые, равные. Патологических рефлексов нет. Поверхностная чувствительность не нарушена. Суставно-мышечное чувство сохранено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. В пробе Ромберга устойчива. Походка не нарушена.

По данным лабораторных исследований:

Коагулограмма: фибриноген 4,251 г/л, протромбиновое время 11,5 сек, МНО 1,044, АЧТВ 25,0 сек.

Анализ крови на факторы свертывания: протеин S 122%

Анализ крови на гомоцистеин: 15,70 мкмоль/л.

ДНК-диагностика тромбофилических полиморфизмов: гомозиготные полиморфизмы – FGB 455 G>A, MTRR 66 A>G; гетерозиготные полиморфизмы – PAI-1 675 5G>4G, ITGB3 1565 T>C.

Клинический пример 6 (гомозиготные полиморфизмы генов PAI-1 5G6754G, F7 G10976A)

Пациент Б., 37 лет. Поступил с жалобами общую слабость.

Анамнез: пациент заболел остро, в марте 2012г., когда появились жалобы на интенсивную диффузную головную боль с иррадиацией в шею, сопровождающуюся тошнотой, светобоязнью, звукобоязнью. При проведении МРТ головного мозга патологических изменений не выявлено. С 20.04.12г. по 4.05.12г. находился на стационарном лечении в ФГБНУ НЦН, где был диагностирован тромбоз левого поперечного церебрального венозного синуса. После выписки принимал варфарин (МНО не контролировал). Состояние ухудшилось через 11 дней, когда появились жалобы на головную боль, тошноту. При проведении МРТ головного мозга (22.05.12г.): данные соответствуют подострым двусторонним субдуральным гематомам объемом 43,25см³ справа и

56см³ слева. 23.05.12г. выполнено оперативное вмешательство: наложение фрезевых отверстий в обеих теменных областях, удаление субдуральных гематом обоих полушарий головного мозга. В послеоперационном периоде отмечен регресс общемозговой симптоматики. После выписки в течение нескольких месяцев принимал препарат прадакса 110мг 1к x 2р/сут.

Общий анамнез: желчнокаменная болезнь.

Соматический статус: Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, нормальной влажности. Периферических отеков нет. ЧД 16 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторный звук ясный легочный. АД 140/90 мм рт.ст. Область сердца визуально не изменена. При аускультации ритм правильный, сердечные тоны звучные. ЧСС 78 уд. в минуту, ритм правильный.

Неврологический статус: Сознание ясное, контактен, в месте, времени и собственной личности ориентирован. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели, зрачки равные. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо в покое и при выполнении мимических проб симметрично. Язык при выведении из полости рта по средней линии. Глоточный рефлекс живой. Дизартрии, дисфагии, дисфонии нет. Парезов конечностей нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы в руках и в ногах живые, D=S. Патологических рефлексов нет. Поверхностная чувствительность не нарушена. Суставно-мышечное чувство сохранено. Походка не нарушена.

По данным лабораторных исследований:

Анализ крови на факторы свертывания: плазмин-ингибитор 77,0%.

Анализ крови на гомоцистеин: 24,10 мкмоль/л.

Антитела к кардиолипину: IgG 10,36 ед/мл.

ДНК-диагностика тромбофилических полиморфизмов: гомозиготные полиморфизмы – F7 10976 G>A, PAI-1 675 5G>4G; гетерозиготные полиморфизмы – MTHFR 677 C>T, MTRR 66 A>G.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Отличительными особенностями тромбоза мозговых вен и венозных синусов являются редкость данного заболевания и высокая распространенность среди лиц молодого возраста и детей [229]. В нашем исследовании проведено детальное изучение анамнеза, клинических особенностей течения заболевания, нейровизуализационных признаков поражения церебральных венозных синусов и лабораторного обследования 85 пациентов. По данным литературы наиболее высокая заболеваемость среди взрослого населения наблюдается у пациентов в возрасте 31-50 лет [61, 234]. В нашей работе практически у половины пациентов (у 40, что составило 47%) первый случай церебрального венозного тромбоза был диагностирован в возрасте до 40 лет. Соотношение мужчин и женщин в нашей работе равнялось 1: 1,2, а на долю представительниц женского пола приходилось 55% пациентов, что несколько ниже ранее опубликованных данных. Тем не менее превалирование распространенности заболевания среди женщин детородного возраста объясняется наличием специфических факторов риска для женщин, таких как использование оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, беременность и послеродовой период [224].

Различают первичный (асептический) и вторичный (септический) тромбозы мозговых вен и венозных синусов, факторами риска развития последнего могут служить гнойный отит, мастоидит, синусит. Следует отметить, что ранее распространенность септического венозного тромбоза была выше, чем асептического, и заболевание считалось смертельным. В настоящее время септический церебральный венозный тромбоз является редкостью и, к счастью, не был диагностирован ни у одного из наших пациентов. Снижение распространенности септического церебрального венозного тромбоза объясняется широким внедрением антибактериальных препаратов для лечения инфекционных заболеваний [119, 233].

В настоящее время описано множество различных факторов риска, ассоциированных с развитием церебрального венозного тромбоза [232]. В нашей работе факторы риска были представлены коагулопатией, приемом гормональных препаратов, воспалительными заболеваниями придаточных пазух в анамнезе, гипергомоцистеинемией, беременностью и окolorодовым периодом, употреблением психоактивных веществ, а также воспалительными заболеваниями кишечника в анамнезе. В последних исследованиях все чаще ведущим патогенетическим фактором развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов становится активация гемостаза [234]. В нашем исследовании были получены аналогичные результаты, а наиболее распространенным фактором риска являлась коагулопатия, которая наиболее часто диагностировалась среди лиц мужского пола. К часто встречающимся факторам риска развития церебрального венозного тромбоза у мужчин в нашей работе также относились воспалительные заболевания придаточных пазух в анамнезе и наличие гипергомоцистеинемии. Среди женщин первостепенным фактором риска явился прием различных форм гормональных контрацептивов. Наличие коагулопатии и гипергомоцистеинемии также находились в числе наиболее распространенных факторов риска развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов.

В нашем исследовании при анализе коагулограммы пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов в остром периоде, большинство средних показателей находились в пределах референсных значений. Однако, среди пациентов с острым тромбозом церебральных венозных синусов было отмечено удлинение среднего значения протромбинового времени при нормальном среднем уровне протромбинового индекса и повышенном среднем международном нормализованном отношении. По нашему мнению, удлинение протромбинового времени и увеличение международного нормализованного отношения у пациентов с церебральным венозным тромбозом в большинстве случаев может быть связано с дефицитом витамина К на фоне начала приема антикоагулянта непрямого действия (варфарина), являющегося его антагонистом. Кроме того, у

пациентов с церебральным венозным тромбозом в остром периоде определялся более высокий средний уровень антигена к фактору фон Виллебранда в плазме крови, что может свидетельствовать о прокоагулянтной активности и нарушении функции сосудистой стенки. При исследовании уровней протеинов С и S, плазминогена, плазмин-ингибитора, факторов свертывания V, VII, VIII и XII, было отмечено максимальное среднее значение VIII фактора свертывания. В настоящее время живой интерес представляют тромбофилии, связанные с избытком содержания факторов свертывания крови. Повышение уровня VIII фактора свертывания крови является важным фактором риска развития венозных тромбозов и независимым прогностическим фактором, определяющим риск повторных венозных тромбозов после отмены антикоагулянтов у пациентов с ранее перенесенными венозными тромбозами. Полученные нами результаты делают вышеперечисленные выводы правомочными в отношении церебрального венозного тромбоза, в частности.

Следует отметить, что повышение фактора фон Виллебранда, являющегося кофактором антигемофильного глобулина, среди наших пациентов, также способствует повышению концентрации VIII фактора в крови, что в свою очередь связано с увеличением риска развития венозных тромбозов.

В связи с развитием молекулярной генетики, увеличилась интенсивность изучения роли генов гемостаза и обмена гомоцистеина в развитии тромбоза мозговых вен и венозных синусов [232]. В нашем исследовании 60% пациентов были обследованы на наличие полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена. Среди них у 43% пациентов были обнаружены гомозиготные полиморфизмы, у 98% пациентов – гетерозиготные полиморфизмы.

Полиморфизмы генов системы гемостаза были диагностированы в 94% случаев. Чаще всего полиморфизмы наблюдались в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G, белок которого играет важную роль в регуляции фибринолиза. Полиморфизм данного гена приводит к повышению

функциональной активности белка ингибитора активатора плазминогена, что в свою очередь способствует повышению риска развития тромбозов [174]. Частота встречаемости гетерозиготного состояния в популяции составляет около 50%, гомозиготного – около 26% [138]. В нашей работе частота встречаемости гетерозиготного полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G составила 58%, а гомозиготного полиморфизма - 23%. При анализе лабораторных показателей у пациентов с полиморфизмом данного гена, нами отмечено снижение концентрации плазминогена и плазмин-ингибитора.

Гомозиготный полиморфизм гена фибриногена бета FGB G455A в нашей работе наблюдался у 4% обследованных пациентов, гетерозиготный – у 35% пациентов. Полиморфизмы гена, кодирующего одну из цепей фибриногена, приводят к его повышенной производительности, результатом которой может стать гиперфибриногемия с высоким риском развития тромбозов. По различным данным, частота встречаемости гетерозиготного состояния в гене фибриногена бета FGB G455A в популяции находится в пределах от 5-10% до 20-30% [48]. В нашем исследовании у пациентов с церебральным венозным тромбозом была обнаружена более высокая частота встречаемости, более того было показано повышение уровня фибриногена у пациентов с полиморфизмом данного гена по сравнению с пациентами без полиморфизмов.

Полиморфизмы гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеина Gr3) ITGB3 T1565C наблюдались у 29% обследованных пациентов, в то время как описываемая частота встречаемости в популяции составляет от 16 до 25% [174].

Полиморфизмы гена фактора свертывания V G1691A (мутация Лейдена) были обнаружены у 6% наших пациентов и во всех случаях были представлены гетерозиготным состоянием. Наличие полиморфизма приводит к резистентности V фактора свертываемости к активированному протеину С. Описываемая частота встречаемости в популяции составляет 2-7% [41]. В нашей работе у пациентов с

гетерозиготным полиморфизмом гена фактора V G1691A был обнаружен более высокий средний уровень фактора свертывания V и протеина C.

У 4% пациентов с церебральным венозным тромбозом был диагностирован полиморфизм гена протромбина FII G20210A, кодирующего один из самых главных факторов системы свертывания. Частота встречаемости в популяции, по данным литературы, составляет 1-4% [41]. В нашем исследовании было показано снижение среднего значения протромбинового времени и протромбинового индекса у пациентов с полиморфизмом гена протромбина FII G20210A.

Среди пациентов с церебральным венозным тромбозом и полиморфизмом гена фактора свертывания VII 10976 G>A наблюдалось снижение его концентрации. Данный ген кодирует свертывающий фактор VII (проконвертин), который выступает в качестве активатора факторов свертывания крови X и IX в присутствии витамина K, что в свою очередь способствует снижению риска развития тромбоэмболических осложнений. Частота встречаемости патологического аллеля A в европейской популяции составляет 10% [162]. Среди наших пациентов с ЦВТ частота аллеля A составила 15%.

Выявление у 94% пациентов с тромбозом церебральных вен и венозных синусов полиморфизмов генов системы гемостаза свидетельствует об их причинно-следственных взаимоотношениях.

Полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена были диагностированы у 86% обследованных пациентов. Чаще всего, в 47% случаев, полиморфизмы наблюдались в генах метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T. Встречаемость G-аллеля в гене MTRR A66G в европейской популяции, по данным литературы, составляет 54%, в нашем исследовании распространенность G-аллеля среди обследованных пациентов составила 32%. Описываемая встречаемость минорного T-аллеля в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T в европейской популяции составляет 30%, в то время как в нашей работе частота T-аллеля равнялась 26%.

В последние несколько лет в целом ряде исследований была показана связь высокого уровня гомоцистеина в плазме и развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов. В связи с развитием молекулярной генетики, увеличилась интенсивность изучения роли генов обмена гомоцистеина в развитии церебрального венозного тромбоза. Генетические аномалии обуславливают часть случаев повышения концентрации общего гомоцистеина, встречающихся среди пациентов с тромбозом мозговых вен и венозных синусов. В нашем исследовании было обнаружено повышение среднего уровня общего гомоцистеина у пациентов, имеющих мутации в каких-либо генах метионин-гомоцистеинового обмена [232].

Гомоцистеин – это диметилированное производное метионина (незаменимой аминокислоты). Около 80% общего количества гомоцистеина плазмы вступает в связь с альбумином через дисульфидный мостик. Несвязанная порция гомоцистеина существует, главным образом, в форме дисульфидов: гомоцистеин – цистеин и гомоцистеин – гомоцистеин. Термин «общий гомоцистеин» обозначает сумму всех биологических форм гомоцистеина – в свободном виде и в соединении с белками. Согласно рекомендациям Centers for Disease Control and Prevention (CDC), уровень общего гомоцистеина для женщин моложе 60 лет в плазме 4,5-8,1 мкмоль/л, для мужчин – 6,3-11,2 мкмоль/л, однако чаще всего гипергомоцистеинемией считается повышения общего гомоцистеина в плазме более 15 мкмоль/л [232]. В нашем случае 87% пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов были обследованы на наличие гипергомоцистеинемии. Среднее значение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови было выше 15 мкмоль/л, что поддерживает мнение о связи высокого уровня гомоцистеина в плазме и развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов. Следует отметить, что в нашем исследовании гипергомоцистеинемия чаще диагностировалась среди лиц мужского пола.

Более половины пациентов с известным уровнем гомоцистеина были обследованы на наличие полиморфизмов генов метионин-гомоцистеинового обмена. При сравнении концентраций общего гомоцистеина в плазме крови у

пациентов с полиморфизмом или без такового в гене MTHFR A1298C и в гене MTRR A66G нами были получены статистически значимые различия. Так концентрация гомоцистеина у пациентов без полиморфизма генов MTHFR A1298C и MTRR A66G была значительно ниже по сравнению с уровнем общего гомоцистеина у пациентов, имеющих полиморфизм генов MTHFR A1298C и MTRR A66G (U-критерий Манна-Уитни (двусторонняя значимость равна 0,005 и 0,008, соответственно). Полученные нами результаты подтверждаются положительной корреляционной взаимосвязью между концентрацией общего гомоцистеина в плазме крови и наличием полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы A1298C (коэффициент корреляции Пирсона 0,4 при $p < 0,01$), а также между концентрацией общего гомоцистеина в плазме крови и наличием полиморфизма гена метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G (коэффициент корреляции Пирсона 0,4 при $p < 0,01$).

Таким образом, нами была показана взаимосвязь гипергомоцистеинемии с носительством полиморфизма в генах MTHFR, MTR и MTRR при тромбозе мозговых вен и венозных синусов. По нашему мнению, высокие концентрации общего гомоцистеина в плазме можно считать самостоятельным фактором риска развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов.

Церебральный венозный тромбоз характеризуется полиморфизмом локализации. Однако в нашей работе было показано, что чаще всего в тромбоз сочетано вовлекаются поперечный и сигмовидный церебральные венозные синусы (в 82% случаев), что подтверждается данными последних исследований Laith Maali (2017) и Adeel Ilyas и соав. (2017). Кроме того, следует отметить, что в 60% случаев был диагностирован тромбоз именно левого латерального венозного синуса. Ранее в литературе высказывались мысли о том, что церебральный венозный тромбоз часто располагается в левом латеральном синусе, поскольку он в большинстве случаев бывает гипоплазированным, однако эти данные остаются спорными на сегодняшний день. В большинстве предшествующих исследований

наиболее частым тромбированным церебральным венозным синусом являлся верхний сагиттальный.

В соответствии со всеми проведенными ранее исследованиями, в нашей работе наиболее частым симптомом заболевания была головная боль. Жалобы на цефалгию предъявляли 76 пациентов (89,4%). Однако несмотря на это, отсутствие специфических характеристик головной боли при церебральном венозном тромбозе, нередкое отсутствие неврологических проявлений или их многообразие существенно затрудняет диагностику данного заболевания. Из-за вариабельности клинических симптомов тромбоз церебральных венозных синусов диагностируется поздно или остается нераспознанным [233]. Так в нашем исследовании клиническая картина пациентов с церебральным венозным тромбозом была представлена в разной степени выраженности общемозговым синдромом (головной болью, нарушением сознания, головокружением, тошнотой и рвотой, судорожными припадками), менингеальным синдромом, синдромом двигательных нарушений, синдромом речевых нарушений, синдромом расстройства чувствительности, координаторными нарушениями, признаками затруднения венозного оттока и глазодвигательными нарушениями.

По данным Coutinho JM, (2014) и Susanna M, (2016), поражения вещества головного мозга обнаруживаются приблизительно у 40-60% пациентов с церебральным венозным тромбозом и чаще всего они представлены кровоизлиянием. В нашем исследовании поражение вещества головного мозга встречалось в 23,5% случаев (у 20 пациентов), причем у 14 пациентов оно носило характер некротического (у 8 из них наблюдалось геморрагическое пропитывание). Только у 6 из наших пациентов было диагностировано внутримозговое кровоизлияние головного мозга. Следует отметить, что пациенты, имеющие поражение вещества головного мозга, были моложе, пациентов без очаговых поражений.

Поиск ранговой корреляций между различным характером очаговых поражений вещества головного мозга и тромбозом определенных церебральных

венозных синусов не выявил каких-либо закономерностей. Однако было показано, что наличие очагового поражения вещества головного мозга умеренно коррелирует с развитием судорожного припадка, наличием двигательных нарушений, речевых нарушений и угнетением сознания среди пациентов. Нами была показана ранговая корреляционная взаимосвязь между образованием тромбоза верхнего сагиттального венозного синуса и развитием судорожного припадка у пациентов, а также между тромбозом верхнего сагиттального венозного синуса и наличием признаков нарушения венозного оттока, диагностируемых при осмотре глазного дна. Положительная ранговая корреляция обнаружена между тромбозом прямого церебрального венозного синуса и угнетением сознания.

При раннем начале лечения заболевания более чем у 90% пациентов прогноз является благоприятным. При отсутствии лечения летальность достигает 10%. В нашем исследовании все пациенты были обследованы к 21 суткам развития заболевания, из них у 71 (84%) пациента наблюдался полный регресс неврологической симптоматики, а у других 14 (16%) отмечалось улучшение с остаточными явлениями неврологических нарушений. Летальных исходов не наблюдалось.

В единичных исследованиях, оценивающих катамнез пациентов с развитием тромбоза церебральных вен и венозных синусов было показано, что реканализация происходит примерно у 90% пациентов. В большинстве случаев этот процесс происходит достаточно рано. Так, по данным Arauz A. и соав. (2015) у 70-80% пациентов частичная или полная реканализация наблюдается спустя 3 месяца. В данной работе мы проанализировали катамнез 47% пациентов (период наблюдения составил не менее 12 месяцев с момента развития тромбоза церебральных венозных синусов). Из них восстановление кровотока наблюдалась у 75% пациентов (примерно в половине случаев она была полной, в остальной половине - частичной), в 12% случаях реканализация отсутствовала. До сих пор остается неопределенным, влияет ли восстановление кровотока на прогноз и

исход заболевания [33], а также существует ли ассоциация между образованием венозных коллатералей и благоприятным исходом церебрального венозного тромбоза, и имеет ли значение скорость развития венозных коллатералей.

Ferro JM и соавт. в крупнейшем международном исследовании (2004г. в исследовании ISCVT), Filippidis A. (2009г.), Khealani B.A. (2008г.) сообщали, что частота развития рецидивов церебрального венозного тромбоза при среднем периоде наблюдения до 16 месяцев равняется 2-4%. В нашем исследовании у 6 (15%) из 40 пациентов в течение 12 месяцев был диагностирован повторный тромбоз церебральных венозных синусов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время улучшение информированности о церебральном венозном тромбозе и совершенствование методов нейровизуализации изменили оценку его заболеваемости.

Наиболее частым и нередко самым ранним симптомом тромбоза церебральных вен и синусов является головная боль. Диагностику заболевания существенно затрудняют отсутствие особенных характеристик этой боли и возможное отсутствие других неврологических проявлений. Из-за вариабельности клинических симптомов, часто подострого или медленного развития, заболевание поздно диагностируется или вообще остается нераспознанным. В свою очередь ранняя диагностика имеет решающее значение, т.к. использование антикоагулянтов может снизить риск фатального исхода и тяжелой инвалидности без дополнительного увеличения риска развития внутримозгового кровоизлияния.

В нашей работе изучены факторы риска, проведен анализ клинической картины и уточнены основные симптомокомплексы, локализация и распространенность тромбоза церебральных венозных синусов. Выявлены факторы риска, особенности гемостаза при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов. Впервые уточнена частота полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов.

Полученные в результате исследования данные об особенностях развития тромбоза церебральных венозных синусов являются основой для определения ведущих направлений лечения и его профилактики.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми клиническими проявлениями тромбоза церебральных венозных синусов на самых ранних стадиях заболевания являются диффузная головная боль, менингеальные симптомы, нарушение сознания, эпилептические припадки, речевые и двигательные нарушения. В выборке российских пациентов частота ошибочных диагнозов тромбоза церебральных венозных синусов достигает 40%. Изолированный тромбоз церебральных венозных синусов выявлен в 23,5% случаев, а в 76,5% случаев установлен множественный тромбоз с вовлечением двух и более венозных синусов.

2. Основными факторами риска развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов у женщин являются прием контрацептивов, коагулопатия, гипергомоцистеинемия, беременность, у мужчин - коагулопатия и гипергомоцистеинемия. В 34,2% случаев среди мужчин и 25,5% случаев среди женщин асептический тромбоз церебральных венозных синусов является криптогенным.

3. Выявленное повышение уровня VIII фактора свертывания, снижение уровней антитромбина III, протеинов C и S в сочетании с увеличением уровня антигена к фактору Виллебранда в остром периоде асептического тромбоза церебральных венозных синусов свидетельствует о повышенной тромбогенной активности крови и сосудистой стенки.

4. При асептическом тромбозе церебральных венозных синусов полиморфизмы в генах системы гемостаза были выявлены в 94% случаев. Наиболее часто встречался полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G6754G: гомозиготное состояние выявлено в 22% случаев, гетерозиготное - в 57% случаев.

5. При асептическом тромбозе церебральных венозных синусов полиморфизмы в генах метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T установлены в 53% и 47% случаев, соответственно

(частота G-аллеля в гене MTRR A66G составила 32%, частота T-аллеля в гене MTHFR C677T - 26%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика тромбоза церебральных венозных синусов должна основываться на комплексной оценке анамнеза, клинических проявлений, данных нейровизуализации (МРТ/КТ головного мозга и МР-/КТ-веносинусографии), показателей лабораторных исследований крови, а также ретроспективном анализе результатов лечения (при рецидивах).
2. Для диагностики очаговых изменений вещества мозга, уточнения локализации и распространенности тромбоза церебральных венозных синусов, оценки оттока венозной крови необходимо проводить МРТ в стандартных режимах (T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f (FLAIR)) и МР-/КТ-веносинусографию.
3. При асептическом тромбозе церебральных венозных синусов для верификации его причины следует рекомендовать проведение исследований гемостаза, а также тромбофилических генетических полиморфизмов (генов гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ДИ	- доверительный интервал
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	- иммуноферментный анализ
КТ	- компьютерная томография
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НМГ	- низкомолекулярный гепарин
НМК	- нарушение мозгового кровообращения
НОАК	- новые оральные антикоагулянты
ОШ	- отношение шансов
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СКВ	- системная красная волчанка
СПИД	- синдром приобретенного иммунодефицита
ЦВЗ	- цереброваскулярное заболевание
ЦВТ	- церебральный венозный тромбоз
ЦНС	- центральная нервная система
АНА	- Американская Ассоциация Кардиологов
EFNS	- Европейская Федерация Неврологических Наук
ELISA	- иммуноферментный анализ
EXCOA	- EXtending oral antiCOAgulation treatment (расширение показаний для пероральных антикоагулянтов)
F13A1	- активированный фактор свертывания XIII (фибриназа)
FGB	- фибриноген бета
FLAIR	- fluid-attenuated inversion recovery
GP3A	- гликопротеин IIIa
IgG	- иммуноглобулины G
IgM	- иммуноглобулины M

ISCVT	- International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (Международное Исследование Тромбоза Мозговых Вен и Венозных Синусов)
ITGA2	- интегрин альфа 2
ITGB3	- интегрин бета 3
mRS	- модифицированная шкала Рэнкина
MTHFR	- метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR	- метионин-синтаза
MTRR	- метионин-синтаза-редуктаза
PAI-1	- ингибитор активатора плазминогена 1
TO-ACT	- Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis trial (Тромболитическая или Антикоагулянтная терапия при Церебральном Венозном Тромбозе)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глебов, М.В. Тромбозы церебральных венозных синусов / М.В. Глебов, М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко, В.В. Брюхов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2011. - Т.5. - №1. - С. 4-10.
2. Иллариошкин, С.Н. Концепция биомаркеров в неврологии: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. В кн. *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей*. В 3-х т. Т. I. Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы / С.Н. Иллариошкин, М.М. Танащян, М.Ю. Максимова, М.Н. Захарова, Н.В. Пономарева. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян // М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 363-424.
3. Калашникова Л.А. *Неврология антифосфолипидного синдрома* / Л.А. Калашникова // М.: Медицина, 2003. – С. 256.
4. Корчагин, В.И. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту / В.И. Корчагин, К.О. Миронов, О.П. Дрибноходова, М.Ю. Максимова, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танащян, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин, А.А. Раскуражев, М.А. Пирадов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2016. – Т. 10. - № 1. - С. 65-75.
5. Кунцевич, Г.И. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения / Г.И. Кунцевич, М.Ю. Максимова, Л.А. Попова, Ю.В. Рябинкина, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. - 2012. – Т. 18. - №2. - С. 77-81.
6. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. Для врачей

- / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 1064.
7. Максимова М.Ю. Стратегии антитромботической терапии при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2017. - № 2. - С. 58-64.
 8. Максимова, М.Ю. Трудности диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов / М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко, В.В. Брюхов // Русский Медицинский Журнал. - 2015. - № 24. - С. 1476-1482.
 9. Неймарк, Е.З. Тромбозы внутричерепных синусов и вен / Е.З. Неймарк // М: Медицина, 1975. – С. 183.
 10. Пирадов, М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 272 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). DOI: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272. ISBN 978-5-9704-4910-3.
 11. Пирадов, М.А. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения / М.А. Пирадов, М.М. Танащян, М.Ю. Максимова // М.: МЕДпресс-информ, 2018. – С. 360. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.
 12. Пирадов, М.А. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. В 3-х т. Т. II. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации в неврологии / М.А. Пирадов, М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян // М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 9-45.
 13. Рябинкина, Ю.В. Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / Ю.В. Рябинкина, Е.В. Гнедовская, М.Ю. Максимова, П.Р. Проказова, Б.Р. Гельфанд, М.А. Пирадов // Анестезиология и реаниматология. – 2015. - №5. – С. 54-59.

- 14.Рябинкина, Ю.В. Проблемы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при тяжелом инсульте / Ю.В. Рябинкина, М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, Е.В. Гнедовская, П.Р. Проказова // Флебология. - 2015. – Т. 9. - № 1. - С. 35-39.
- 15.Суслина, З.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов // М.: МЕДпресс-информ, 2016. – С. 536.
- 16.Суслина, З.А. Частная неврология / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Н.А. Синева, Н.П.Водопьянов, Т.Ю. Хохлова // М.: Практика, 2012. – С. 272.
- 17.Танашян, М.М. Диагностические технологии, основанные на исследовании крови. В кн. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. В 3-х т. Т. I. Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы // М.М. Танашян, М.Ю. Максимова, М.Н. Захарова, С.Н. Иллариошкин, А.А. Шабалина, О.В. Лагода. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян // М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 304-328.
- 18.Abbas, A. Subarachnoid hemorrhage secondary to cerebral venous sinus thrombosis / A. Abbas, V. Sawlani, AA. Hosseini // Clin Case Rep. – 2018. – Т. 6. – P. 768-769.
- 19.Abdalla, AO. A case of cerebral venous sinus thrombosis presenting during relapse of ulcerative colitis / AO. Abdalla, D. Alluri, M. Hassaballa, L. Calvo, F. Otaki // Am J Case Rep. – 2019. – Т. 20. – P. 419-422.
- 20.Afshari, D. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis / D. Afshari, N. Moradian, F. Nasiri, N. Razazian, A. Bostani, P. Sariaslani // Neurosciences. – 2015. – V. 20. – P. 357-361.
- 21.Afshari, FT. Traumatic dural venous sinus thrombosis; a challenge in management of head injury patients / FT. Afshari, KM. Yakoub, A. Zisakis, A. Thomas // J Clin Neurosci. – 2018. – Т. 57. – P. 169-173.

22. Agrawal, K. Cerebral sinus thrombosis / K. Agrawal, K. Burger, J.F. Rothrock // Headache. – 2016. – V. 56. – P. 1380-1389.
23. Akboga, YE. Usefulness of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in predicting the presence of cerebral venous sinus thrombosis and in-hospital major adverse cerebral events / YE. Akboga, H. Bektas, O. Anlar // J Neurol Sci. – 2017. – T. 15. – P. 226-229.
24. Al-Hashel J.Y. Venous thrombosis of the brain. Retrospective review of 110 patients in Kuwait / J.Y. Al-Hashel, J.K. John, P. Vembu // Neurosciences. – 2014. – V. 19. – P. 111-117.
25. 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.
26. Alshoabi, SA. Cerebral venous sinus thrombosis: a diagnostic challenge in a rare presentation / SA. Alshoabi // Brain Circ. – 2017. – T. 3. – P. 227-230.
27. Amer, RR. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage as an atypical initial presentation of cerebral venous sinus thrombosis: A case report / RR. Amer, EA. Bakhsh // Am J Case Rep. – 2018. – T. 19. – P. 472-477.
28. Aminoff, M.J. Handbook of Clinical Neurology. Occupational Neurology / M.J. Aminoff, F.O. Boller, D.F. Swaab // Imprint: Elsevier. – 2015. P. – 544.
29. Anadure, RK. A study of clinical, radiological and etiological profile of cerebral venous sinus thrombosis at a tertiary care center / RK. Anadure, V. Wilson, S. Sahu, A. Singhal, S. Kota // Med J Armed Forces India. – 2018. – T. 74. – P. 326-332.
30. Anand, P. Venous hypertensive encephalopathy secondary to venous sinus thrombosis and dural arteriovenous fistula / P. Anand, E. Orru, I. Izbudak, J. Zhang, A. Kheradmand // Pract Neurol. – 2017. – T. 17. – P. 312-313.

31. Anderson, D. Improvement in the prognosis of cerebral venous sinus thrombosis over a 22-year period / D. Anderson, J. Kromm, T. Jeerakathil // *Can J Neurol Sci.* – 2018. – T. 45. – P. 44-48.
32. Arauz, A. Association between transverse sinus hypoplasia and cerebral venous thrombosis: A case-control study / A. Arauz, M. Chavarria-Medina, HM. Patiño-Rodriguez, E. Varela et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2018. – T. 27. – P. 432-437.
33. Arauz, A. Time to recanalisation in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy / A. Arauz, JC. Vargas-Gonzalez, N. Arguelles-Morales, MA. Barboza et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2016. – V. 87. – P. 247-251.
34. Arthur, J. Cerebral venous thrombosis: an uncommon cause of papilledema on bedside ocular ultrasound / J. Arthur, P. Duran-Gehring, C. Kumetz, S. Chadwick et al. // *J Emerg Med.* – 2019. – T. 56. – P. 288-293.
35. Asad, SD. A Migraneur with a usual headache: a near-miss of cerebral venous thrombosis / SD. Asad, LN. Lopetegui, BW. Ferrigno, H. Alhabach // *Cureus.* – 2019. – T. 11. - e4393.
36. Avanali, R. Role of decompressive craniectomy in the management of cerebral venous sinus thrombosis / R. Avanali, MS. Gopalakrishnan, BI. Devi, DI. Bhat, DP. Shukla, NC. Shanbhag // *Front Neurol.* – 2019. – T. 10. - e511.
37. Ayanzen, R.H. Cerebral MR Venography: Normal Anatomy and Potential Diagnostic Pitfalls / R.H. Ayanzen, C.R. Bird, P.J. Keller, F.J. McCully, M.R. Theobald, J.E. Heiserman // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2000. – V. 21. – P. 74–78.
38. Azeemuddin, M. Prevalence of subarachnoid haemorrhage among patients with cranial venous sinus thrombosis in the presence and absence of venous infarcts / M. Azeemuddin, M. Awais, F. Mubarak, A. Rehman, NU. Baloch // *Neuroradiol J.* – 2018. – T. 31. – P. 496-503.

39. Barboza, MA. Intracranial venous collaterals in cerebral venous thrombosis: clinical and imaging impact / MA. Barboza, C. Mejias, J. Colin-Luna, A. Quiroz-Compean, A. Arauz // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2015. – V. 86. – P. 1314–1318.
40. Behrouzi, R. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis / R. Behrouzi, M. Punter // *Clin Med (Lond)*. – 2018. – T. 18. – P. 75-79.
41. Beye, A. Clinical significance of factor V Leiden and prothrombin G20210A-mutations in cerebral venous thrombosis - comparison with arterial ischemic stroke / A. Beye, G. Pindur // *Clin Hemorheol Microcirc*. – 2017. – T. 67. – P. 261-266.
42. Beyrouti, R. Occipital sinus thrombosis: an exceptional case report / R. Beyrouti, M. Mansour, A. Kacem, J. Zaouali, R. Mrissa // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2016. – V. 25. - e71-3.
43. Bhat, SJ. Spectrum of cerebral venous thrombosis in Uttarakhand / SJ. Bhat, PV. Kashyap // *J Assoc Physicians India*. – 2018. – T. 66. – P. 43-47.
44. Bohra, V. Direct mechanical thrombectomy with thromboaspiration in cerebral venous sinus thrombosis / V. Bohra, R. deSouza, V. Karan, V. Huded // *Ann Indian Acad Neurol*. – 2017. – T. 20. – P. 160-161.
45. Bonneville, F. Imaging of cerebral venous thrombosis / F. Bonneville // *Diagn Interv Imaging*. – 2014. – V. 95. - P. 1145-1150.
46. Botta, R. Headache patterns in cerebral venous sinus thrombosis / R. Botta, S. Donirpathi, R. Yadav, GB. Kulkarni et al. // *J Neurosci Rural Pract*. – 2017. – T. 8. - S72-S77.
47. Bouvier, S. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOHAPS observational study / S. Bouvier, E. Cochery-Nouvellon, G. Lavigne-Lissalde, E. Mercier, P. Fabbro-Peray, JP. Balducchi et al. // *Blood*. – 2014. – V. 123. – P. 414–421.
48. Bugnicourt, JM. Cerebral venous thrombosis and plasma concentrations of factor VIII and von Willebrand factor: a case control study / JM. Bugnicourt, B.

- Roussel, B. Tramier et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2007. – V. 78. – P. 699–701.
49. Bushnell, C. Evaluation and Management of Cerebral Venous Thrombosis / C. Bushnell, G. Saposnik // *Continuum (Minneapolis)*. – 2014. – V. 20. – P. 335–351.
50. Bushnell, C. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / C. Bushnell, LD. McCullough, IA. Awad et al. // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – P. 1545–1588.
51. Cai, H. Pitfalls in the diagnosis and initial management of acute cerebral venous thrombosis / H. Cai, X. Ye, W. Zheng, L. Ma, X. Hu, X. Jin // *Rev Cardiovasc Med*. – 2018. – T. 19. – P. 129-133.
52. Capecchi, M. Cerebral venous sinus thrombosis / M. Capecchi, M. Abbattista, I. Martinelli // *J Thromb Haemost*. – 2018. – T. 16. – P. 1918-1931.
53. Caprera, E. Cerebral venous thrombosis presenting like a subdural hemorrhage at magnetic resonance imaging: An Italian case report / E. Caprera, L. Corato, V. Giuricin, MC. Pensabene // *Eur J Radiol Open*. – 2018. – T. 21. – P. 31-34.
54. Caso, V. Handbook on Cerebral Venous Thrombosis / V. Caso, G. Agnelli, M. Paciaroni // *Karger Medical and Scientific Publishers*. – 2008. – P. 184.
55. Castaño, C. Use of a complete autologous blood recovery system (the Sorin Xtra® Autotransfusion System) during mechanical thrombectomy of extensive cerebral venous sinus thrombosis / C. Castaño, C. Cubells, S. Remollo, MR. García-Sort, M. Terceño // *Interv Neuroradiol*. – 2017. – T. 23. – P. 531-537.
56. Cessie, S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained / S. Cessie, RE. Roach, WM. Lijfering, FR. Rosendaal et al. // *Circulation*. – 2014. - V. 129. – P. 51–56.
57. Chen, JG. Cerebral venous sinus thrombosis complicated with acute development of dural arteriovenous fistula: A case report / JG. Chen, ZX. Li, DF. Zhang, JY. Wang, LJ. Hou // *J Clin Neurosci*. – 2017. – T. 44.- P. 225-226.

- 58.Chik, Y. Differentiation of transverse sinus thrombosis from congenitally atretic cerebral transverse sinus with CT / Y. Chik, R.F. Gottesman, S.R. Zeiler, J. Rosenberg, R.H. Llinas // *Stroke*. – 2012. – V. 43. – P. 1968-1970.
- 59.Chirakkara, SKP. Cerebral venous sinus thrombosis in a patient with meningococcal meningitis / SKP. Chirakkara, ARA. Bakhsh, AK. Pariyadath, B. Rathinavelu // *Oman Med J*. – 2018. – T. 33. – P. 61-64.
- 60.Chougar, L. Signal intensity within cerebral venous sinuses on synthetic MRI / L. Chougar, A. Hagiwara, N. Takano, C. Andica, J. Cohen-Adad et al. // *Magn Reson Med Sci*. – 2019. - DOI: 10.2463/mrms.mp.2018-0144. - [Epub ahead of print].
- 61.Coutinho, JM. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis / JM. Coutinho, S.F.T.M. de Bruijn, G. deVeber, J. Stam // *Stroke*. – 2012. – V. 43. - e41-e42.
- 62.Coutinho JM. Association between anemia and cerebral venous thrombosis case–control study / JM. Coutinho, SM. Zuurbier, A.E. Gaartman, A.A. Dikstaal, J. Stam, S. Middeldorp, S.C. Cannegieter // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – P. 2735-2740.
- 63.Coutinho, JM. Cerebral venous thrombosis / JM. Coutinho // *J Thromb Haemost*. – 2015. – V. 13. - P. 238–244.
- 64.Coutinho, JM. Cerebral venous thrombosis in the absence of headache / JM. Coutinho JM, J. Stam, P. Canhao, F. Barinagarrementeria et al. // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – P. 245–247.
- 65.Coutinho, JM. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review / JM. Coutinho, SM. Zuurbier, J. Stam // *Stroke*. – 2014. - V. 45. – P. 1338–1341.
- 66.Coutinho, JM. Isolated cortical vein thrombosis: systematic review of case reports and case series / JM. Coutinho, JJ. Gerritsma, SM. Zuurbier, J. Stam // *Stroke*. – 2014. V. 45. - P. 1836–1838.

67. Coutinho, JM. Small juxtacortical hemorrhages in cerebral venous thrombosis / JM. Coutinho, R. van den Berg, SM. Zuurbier, E. VanBavel, D. Troost, CB. Majoie et al. // *Ann Neurol.* – 2014. – V. 75. – P. 908–916.
68. Coutinho, JM. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study / JM. Coutinho, SM. Zuurbier, M. Aramideh, J. Stam // *Stroke.* – 2012. – V. 43. – P. 3375–3377.
69. Cundiff, DK. Anticoagulants for cerebral venous thrombosis: harmful to patients? / DK. Cundiff // *Stroke.* – 2014. – V. 45. – P. 298–304.
70. Dabla, S. Cerebral venous sinus thrombosis and posterior reversible encephalopathy syndrome coexisting in a woman: A rare coincidence / S. Dabla, H. Juneja, A. Garg, R. Bansal, S. Kumar // *J Assoc Physicians India.* – 2017. – T. 65. – P. 90-92.
71. Darmawan, G. Cerebral venous sinus thrombosis in systemic lupus erythematosus / G. Darmawan, L. Hamijoyo, A. Oehadian, R. Bandiara, L. Amalia // *Acta Med Indones.* – 2018. – T. 50. – P. 343-345.
72. Dawit, S. Teaching neuroImages: congenital variant misdiagnosed as cerebral venous sinus thrombosis: clinical pitfall / S. Dawit, DM. Das, MD. Acierno, CB. O'Carroll // *Neurology.* – 2019. – T. 92. - e2064-e2065.
73. Dempfle, AK. Longitudinal volume quantification of deep medullary veins in patients with cerebral venous sinus thrombosis: venous volume assessment in cerebral venous sinus thrombosis using SWI / AK. Dempfle, A. Harloff, F. Schuchardt, J. Bäuerle et al. // *Clin Neuroradiol.* – 2018. – T. 28. – P. 493-499.
74. Ding, H. Clinical features of seizures after cerebral venous sinus thrombosis and its effect on outcome among Chinese Han population / H. Ding, Y. Xie, L. Li, H. Chu et al. // *Stroke Vasc Neurol.* – 2017. – T. 2. – P. 184-188.
75. Ding, J. To predict visual deterioration according to the degree of intracranial hypertension in patients with cerebral venous sinus thrombosis / J. Ding, D. Zhou, T. Geng, L. Pan, J. Ya, Z. Wang // *Eur Neurol.* – 2018. – T. 80. – P. 28-33.

76. Director, LT. Dural sinus thrombosis identified by point-of-care ultrasound / LT. Director, DC. Mackenzie // *Clin Exp Emerg Med.* – 2018. – T. 5. – P. 199-203.
77. Duman, T. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study / T. Duman, D. Uluduz, I. Midi, H. Bektas, Y. Kablan et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2017. – T. 26. – P. 1848-1857.
78. Feher, G. Do we have to anticoagulate patients with cerebral venous thrombosis? / G. Feher, Z. Illes, D. Hargroves et al. // *International Angiology.* – 2016. – V. 35. – P. 369-373.
79. Feng, X. Cerebral venous sinus thrombosis with cerebral hemorrhage presenting with status epilepticus in early pregnancy / X. Feng, T. Zhao, J. Liu, C. Zhou // *Clin Lab.* – 2018. – T. 64. – P. 611-614.
80. Ferreira, B. Frosted branch angitis and cerebral venous sinus thrombosis as an initial onset of neuro-Behçet's disease: a case report and review of the literature / B. Ferreira, E. Rodriguez, L. Prado, C. Gonçalves, C. Hirata, J. Yamamoto // *Journal of Medical Case Reports.* – 2017. – V. 11. – P. 104.
81. Ferro, JM. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients / JM. Ferro, P. Canhao, MG. Bousser, J. Stam, F. Barinagarrementeria, Investigators ISCVT // *Stroke.* – 2005. – V. 36. – P. 1927–1932.
82. Ferro, JM. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management / JM. Ferro, P. Canhão // *Curr Cardiol Rep.* – 2014. – V. 16. – P. 523.
83. 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.
84. Ferro, JM. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) / JM. Ferro, P. Canhão, J. Stam, MG. Bousser, F. Barinagarrementeria; ISCVT Investigators // *Stroke.* – 2004. - V. 35. – P. 664–670.

85. Ferro, JM. Rationale, design, and protocol of a randomized controlled trial of the safety and efficacy of dabigatran etexilate versus dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis / JM. Ferro, F. Dentali, JM. Coutinho, A. Kobayashi // *Int J Stroke*. – 2018. – T. 13. – P. 766-770.
86. Filippidis, A. Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment / A. Filippidis, E. Kapsalaki, G. Patramani et al. // *Neurosurg Focus*. – 2009. – V. 27. – e 3.
87. Furuya, S. Serial arterial spin labeling may be useful in assessing the therapeutic course of cerebral venous thrombosis: case reports / S. Furuya, M. Kawabori, N. Fujima, K. Tokairin et al. // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. – 2017. – T. 57. – P. 557-561.
88. Gao, L. Accuracy of magnetic resonance venography in diagnosing cerebral venous sinus thrombosis / L. Gao, W. Xu, T. Li, X. Yu, S. Cao et al. // *Thromb Res*. – 2018. – T. 167. – P. 64-73.
89. Garland, J. Empty delta sign on unenhanced postmortem computed tomography scan in cerebral venous thrombosis / J. Garland, K. Kesha, D. Vertes, L. Modahl, D. Milne // *Am J Forensic Med Pathol*. – 2018. – T. 39. – P. 360-363.
90. Gazioglu, S. Cerebral venous sinus thrombosis: clinical features, long-term outcome and recanalization / S. Gazioglu, I. Eyuboglu, A. Yildirim, CO. Aydin, Z. Alioglu // *J Clin Neurosci*. – 2017. – T. 45. – P. 248-251.
91. Geisbusch, C. Novel factor Xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients / C. Geisbusch, D. Richter, C. Herweh et al. // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – P. 2469–2471.
92. Gioti, I. Decompressive craniectomy in cerebral venous sinus thrombosis during pregnancy: a case report / I. Gioti, K. Faropoulos, C. Picolas, MA. Lambrou // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2019. – T. 161. – P. 1349-1352.
93. Gleichgerrcht, E. Cerebral venous sinus thrombosis due to low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia / E. Gleichgerrcht, MY. Lim, TN. Turan // *Neurologist*. – 2017. – T. 22. – P. 241-244.

94. Gokhale, S. Therapeutic advances in understanding pathophysiology and treatment of cerebral venous sinus thrombosis / S. Gokhale, S.A. Lahoti // *American Journal of Therapeutics*. – 2014. – V. 21. P. 137–139.
95. Gowda, VK. Homocystinuria with cerebral venous sinus thrombosis: excellent recovery with intravenous recombinant tissue plasminogen activator / VK. Gowda, RC. Nanjundappa, H. Pendharkar, N. Benakappa // *Iran J Child Neurol*. – 2017. – T. 11. – P. 48-52.
96. Goyal, G. Anatomical Variations of Cerebral MR Venography: Is Gender Matter? / G. Goyal, R. Singh, N. Bansal, V.K. Paliwal // *Neurointervention*. – 2016. – V. 11. – P. 92-98.
97. Goyal, G. Clinical presentation, neuroimaging findings, and predictors of brain parenchymal lesions in cerebral vein and dural sinus thrombosis: a retrospective study / G. Goyal, A. Charan, R. Singh // *Ann Indian Acad Neurol*. – 2018. – T. 21. – P. - 203-208.
98. Grangeon, L. Management and outcome of cerebral venous thrombosis after head trauma: A case series / L. Grangeon, V. Gilard, O. Ozkul-Wermester, R. Lefaucheur et al. // *Rev Neurol (Paris)*. – 2017. – T. 173. – P. 411-417.
99. Gulati, D. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management / D. Gulati, D. Strbian, S. Sundararajan // *Stroke*. – 2014. – V. 45. - e16–e18.
100. Gunes, HN. Clinical associations, biological risk factors and outcomes of cerebral venous sinus thrombosis / HN. Gunes, BG. Cokal, SK. Guler, TK. Yoldas et al. // *J Int Med Res*. – 2016. – T. 44. – P. 1454-1461.
101. Gupta, R.K. Prognostic indices for cerebral venous thrombosis on CT perfusion: A prospective study / R.K. Gupta, J.R. Bapurajb, N. Khandelwalc, D. Khuranada // *European Journal of Radiology*. – 2014. – V. 83. P. 185– 190.
102. Habibabadi J. Seizure in cerebral venous and sinus thrombosis / J. Habibabadi, M. Saadatnia, N. Tabrizi // *Epilepsia Open*. – 2018. – T. 3. – P. 316-322.

103. Haghghi, A.B. Mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a comprehensive literature review / A.B. Haghghi, M. Mahmoodi, R.C. Edgell, S. Cruz-Flores, H. Ghanaati, M. Jamshidi, O.O. Zaidat // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2014. – V. 20. – P. 507-515.
104. Haghghi, A.B. Mortality of cerebral venous–sinus thrombosis in a large national sample / A.B. Haghghi, R.C. Edgell, S. Cruz-Flores et al. // *Stroke*. – 2012. – V. 43. – P. 262-264.
105. Han, KH. Postpartum superior sagittal sinus thrombosis: a case report / KH. Han, YD. Won, MK. Na, MH. Han et al. // *Korean J Neurotrauma*. – 2018. – T. – 14. – P. 146-149.
106. Hardin, JS. Idiopathic intracranial hypertension progressing to venous sinus thrombosis, subarachnoid hemorrhage, and stroke / JS. Hardin, RH. Ramakrishnaiah, JD. Pemberton, PH. Phillips, JG. Chacko // *J Neuroophthalmol*. – 2018. – T. 38. – P. 60-64.
107. Hartel, M. Cerebral venous sinus thrombosis / M. Hartel, E. Kluczevska, E. Gancarczyk-Urlik, K. Pierzchała, K. Bien', A. Zastawnik // *Phlebology*. – 2015. – V. 30. – P. 3–10.
108. Hon, SF. Use of direct thrombin inhibitor for treatment of cerebral venous thrombosis / SF. Hon, HL. Li, PW. Cheng // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2012. – V. 21. – e11–915.
109. Huang, K. Cerebral venous sinus thrombosis secondary to idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis: A case report and review of the literature / K. Huang, Q. Xu, Y. Ma, R. Zhan, J. Shen, J. Pan // *World Neurosurgery*. – 2017. – P. 23.
110. Hussain, MW. Facial nerve palsy from cerebral venous sinus thrombosis: An effect of increased ICP / MW. Hussain, M. Siddiqui // *Can J Neurol Sci*. – 2017. – T. 44. – P. 624-625.

111. Ilyas, A. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review / A. Ilyas, C-J. Chen, D.M. Raper, D. Ding, T. Buell et al. // *J Neurointerv Surg.* – 2017. - V. 9. – P. 1086-1092.
112. Issar, P. Evaluation of cerebral venous thrombosis by CT, MRI and MR Venography / P. Issar, S. Chinna, SK. Issar // *J Assoc Physicians India.* – 2017. – T. 65. – P. 16-21.
113. Janghorbani, M. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation / M. Janghorbani, M. Zare, M. Saadatnia, SA. Mousavi, M. Mojarrad, E. Asgari // *Acta Neurol Scand.* – 2008. – V. 117. – P. 117–121.
114. Kalita, J. Do the risk factors determine the severity and outcome of cerebral venous sinus thrombosis? / J. Kalita, UK. Misra, RK. Singh // *Transl Stroke Res.* – 2018. – T. 9. – P. 575-581.
115. Karsy, M. Outcomes in adults with cerebral venous sinus thrombosis: A retrospective cohort study / M. Karsy, JR. Harmer, J. Guan, AA. Brock et al. // *J Clin Neurosci.* – 2018. – T. 53. – P. 34-40.
116. Kashkoush, A.I. Cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy and puerperium: A pooled, systematic review / A.I. Kashkoush, H. Ma, N. Agarwal, D. Panczykowski et al. // *J Clin Neurosci.* – 2017. – V. 39. – P. 9-15.
117. Karti, DT. Sildenafil-related cerebral venous sinus thrombosis and papilledema: a case report of a rare entity / DT. Karti, O. Karti, D. Aktert, F. Gokcay, N. Celebisoy // *Neurol Sci.* – 2017. – T. 38. – P. 1727-1729.
118. Kethireddy, N. Cerebral sinus venous thrombosis in the setting of acute mastoiditis / N. Kethireddy, S. Sama // *Cureus.* – 2019. – T. 11. - e4023.
119. Khatri, I.A. Septic cerebral venous sinus thrombosis / I.A. Khatri, M. Wasay // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2016. – P. 27.
120. Khealani, BA. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East / BA. Khealani, M. Wasay, M. Saadah et al. // *Stroke.* – 2008. – V. 39. – P. 2707–2711.

121. Korathanakhun, P. Predictors of hospital outcome in patients with cerebral venous thrombosis / P. Korathanakhun, P. Sathirapanya, SL. Geater, W. Petpichetchian // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – V. 23. – P. 2725-2729.
122. Krajičková, D. Cerebral venous sinus thrombosis: clinical characteristics and factors influencing clinical outcome / D. Krajičková, L. Klzo, A. Krajina et al. // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2016. – V. 22. – P. 665-672.
123. Kulkarni, GB. Preliminary data on utility of subcutaneous unfractionated heparin in patients with deep cerebral venous thrombosis / GB. Kulkarni, AM. Mirza, S. Ramakrishnan, V. Mustare // *J Thromb Thrombolysis.* – 2017. – T. 44. – P. 247-253.
124. Kulkarni, GB. Unilateral papilledema in cerebral venous sinus thrombosis / GB. Kulkarni, RJ. Singh, V. Gadad, S. Ramakrishnan, V. Mustare // *J Neurosci Rural Pract.* – 2017. – T. 8. - S106-S110.
125. Lai, WA. Seizure and left side weakness in a young female: Cerebral venous sinus thrombosis / WA Lai, PW Chuang, MJ Tsai // *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* – 2019. - T. 31. – P. 198-199.
126. Lal, D. Spectrum of cerebral venous thrombosis in Oman / D. Lal, AR. Gujjar, N. Ramachandiran, A. Obaidi et al. // *Sultan Qaboos Univ Med J.* – 2018. – T. 18. - e329-e337.
127. Lavin, T. Organisation of services and clinical practice in acute cerebral venous sinus thrombosis: a UK survey / T. Lavin, M. Holland, M. Punter // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2018. – T. 89. – P. 320-322.
128. Le, H. Septic cerebral venosinus thrombosis secondary to an odontogenic infection / H. Le, S. Prejean, M. Heck // *J La State Med Soc.* – 2017. – T. 169. – P. 33-36.
129. Leach, J.L. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls / J.L. Leach, R.B. Fortuna, B.V. Jones, M.F. Gaskill-Shipley // *RadioGraphics.* – 2006. – V. 26. – S. 19–43.

130. Leavell, Y. Baseline characteristics and readmissions after cerebral venous sinus thrombosis in a Nationally Representative Database / Y. Leavell, M. Khalid, S. Tuhim, MS. Dhamoon // *Cerebrovasc Dis.* – 2018. – T. 46. – P. 249-256.
131. Lechanoine, F. Surgical thrombectomy combined with bilateral decompressive craniectomy in a life-threatening case of coma from cerebral venous sinus thrombosis: case report and literature review / F. Lechanoine, K. Janot, D. Herbreteau, IL. Maldonado, S. Velut // *World Neurosurg.* – 2018. – T. 120. – P. 485-489.
132. Lee, D.J. Antegrade rheolytic thrombectomy and thrombolysis for superior sagittal sinus thrombosis using burr hole access / D.J. Lee, R.E. Latchaw, B.C. Dahlin BC et al. // *J Neurointerv Surg.* – 2015. – V. 7. - E. 11.
133. 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.
134. Lee, M. Vernet's syndrome associated with internal jugular vein thrombosis / M. Lee, Y. Heo, T. Kim // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2019. – T. 28. – P. 344-346.
135. Lefebvre, M. Aseptic cerebral venous thrombosis associated with a gastric leiomyoma / M. Lefebvre, P. Yengue, JF. Gallez, P. Borgies // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2017. – T. 80. – P. 436-437.
136. Lennon, MJ. Partial empty sella in a woman with cerebral venous sinus thrombosis: A rare presentation of polycythaemia rubra vera / MJ. Lennon, DR. Neuen, JJ. Suttie // *J Clin Neurosci.* – 2019. – T. 66. – P. 275-277.
137. Liao, W. Cerebral venous sinus thrombosis: successful treatment of two patients using the penumbra system and review of endovascular approaches / W. Liao, Y. Liu, W. Gu, J. Yang, C. Chen, F. Liu, F. Zeng, X. Wang // *Neuroradiol J.* – 2015. – V. 28. – P. 177–183.

138. Lichy, C. Risk of cerebral venous thrombosis and novel gene polymorphisms of the coagulation and fibrinolytic systems / C. Lichy, T. Dong-Si, K. Reuner et al. // *J Neurol.* – 2006. – V. 253. – P. 316–320.
139. Liu, K. Dehydration status predicts short-term and long-term outcomes in patients with cerebral venous thrombosis / K. Liu, L. Pei, Y. Gao, L. Zhao, H. Fang et al. // *Neurocrit Care.* – 2019. – T. 30. – P. 478-483.
140. Liu, K. Long-term outcomes in patients with anemia and cerebral venous thrombosis / K. Liu, B. Song, Y. Gao, L. Zhao, H. Fang et al. // *Neurocrit Care.* – 2018. – T. 29. – P. 463-468.
141. Maali, L. Cerebral venous thrombosis: continental disparities / L. Maali, S. Khan, F. Qeadan, M. Ismail, D. Ramaswamy, V.S. Hedna // *Neurol Sci.* – 2017. - V. 38. – P. 1963–1968.
142. MacIntosh, PW. Cerebral venous thrombosis with papilloedema secondary to skull base plasmacytoma / PW. MacIntosh, AY. Lin, JS. Kim, FD. Testai, HE. Moss // *Neuroophthalmology.* – 2017. – T. 41. – P. 284-286.
143. Mageid, R. Vein of Labbe thrombosis, a near-miss / R. Mageid, Y. Ding, P. Fu // *Brain Circ.* – 2018. – T. 4. – P. 188-190.
144. Mammen, S. Role of penumbra mechanical thrombectomy device in acute dural sinus thrombosis / S. Mammen, SN. Keshava, V. Moses, S. Aaron et al. // *Indian J Radiol Imaging.* – 2017. – T. 27. – P. 82-87.
145. Martinelli, I. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis / I. Martinelli, M. Cattaneo, E. Taioli, V. De Stefano, P. Chiusolo, P.M. Mannucci // *Thromb Haemost.* – 1999. – V. 82. – P. 1215–1217.
146. McBane, RD. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis / RD. McBane, A. Tafur, WE. Wysokinski // *Thromb Res.* – 2010. – V. 126. – P. 81–87.
147. Mehta, A. Cerebral venous thrombosis headache / A. Mehta, J. Danesh, D. Kuruvilla // *Curr Pain Headache Rep.* – 2019. – T. 23. – P. 47.

148. Mendes, PD. The dilemma of anticoagulating patients with cerebral venous thrombosis who underwent decompressive craniectomy / PD. Mendes, CLDS. Lopes, DM. França, JC. Reis et al. // *World Neurosurg.* – 2018. – T. 114. – P. 168-171.
149. Miao, Z. Cerebral venous sinus thrombosis following second transsphenoidal surgery - report of a rare complication and review of literature / Z. Miao, Z. Zhang, J. Chen, J. Wang, H. Zhang, T. Lei // *World Neurosurgery.* – 2017. – P. 22.
150. Miranda, B. The benefit of EXtending oral antiCOAgulation treatment (EXCOA) after acute cerebral vein thrombosis (CVT): EXCOA-CVT cluster randomized trial protocol / B. Miranda, S. Aaron, A. Arauz, F. Barinagarrementeria, A. Borhani-Haghighi et al. // *Int J Stroke.* – 2018. – T. 13. – P. 771-774.
151. Mittal, SO. Abducens nerve palsy due to inferior petrosal sinus thrombosis / SO. Mittal, J. Siddiqui, B. Katirji // *J Clin Neurosci.* – 2017. – T. 40. – P. 69-71.
152. Nishida, H. Cerebral venous thrombosis as a complication of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus / H. Nishida, K. Wakida, T. Sakurai // *Intern Med.* – 2015. – V. 54. – P. 837-841.
153. Nishiyama, Y. Successful endovascular recanalization of massive cerebral venous sinus thrombosis in a patient with tuberous sclerosis and protein S deficiency: a case report / Y. Nishiyama, M. Ueda, K. Muraga, T. Ota, H. Horikawa, K. Kimura // *Oxf Med Case Reports.* – 2019. - T. 7.
154. Nyberg, EM. The addition of endovascular intervention for dural venous sinus thrombosis: single-center experience and review of literature / EM. Nyberg, D. Case, LM. Nagae, JM. Honce, W. Reyenga, J. Seinfeld, S. Poisson, MH. Leppert // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2017. – V. 26. – P. 2240-2247.
155. Onder, H. Cerebral venous sinus thrombosis complicated by seizures / H. Onder // *J Thromb Thrombolysis.* – 2018. – T. 46. – P. 77-78.

156. Ozdemir, HH. Evaluation of cerebral venous thrombosis secondary to oral contraceptive use in adolescents / HH. Ozdemir, S. Varol, E. Akil et al. // *Neurol Sci.* – 2015. V. 36. – P. 149–153.
157. Özkaçmaz, S. Acute otitis media associated with Gradenigo syndrome and transverse sinus thrombosis: a case report / S. Özkaçmaz // *J Int Med Res.* – 2019. – T. 47. – P. 1348-1352.
158. Patel, S.I. Cerebral venous thrombosis current and newer anticoagulant treatment options / S.I. Patel, H. Obeid, L. Matti, H. Ramakrishna, F.E. Shamoun // *The Neurologist.* – 2015. – V. 20. – P. 80-88.
159. Pejman-Sani, M. A case of cerebral venous sinus thrombosis presenting with delirium / M. Pejman-Sani, M. Ebrahimpur // *Adv J Emerg Med.* – 2018. – T. 3. - e11.
160. Qiu, Z. Endovascular treatments for cerebral venous sinus thrombosis / Z. Qiu, H. Sang, Q. Dai, G. Xu // *J Thromb Thrombolysis.* – 2015. – V. 40. – P. 353–362.
161. Ozturk, K. Dural venous sinus thrombosis: the combination of noncontrast CT, MRI and PC-MR venography to enhance accuracy / K. Ozturk, E. Soylu, M. Parlak // *Neuroradiol J.* – 2018. – T. 31. – P. 473-481.
162. Qadir, H. Cerebral venous sinus thrombosis in a patient with undiagnosed factor VII deficiency / H. Qadir, A. Rashid, SN. Adil // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2017. – T. 27. – S86-S88.
163. Rawala, MS. Elevated factor VIII level associated with transverse cerebral venous sinus thrombosis / MS. Rawala, MM. Noorani, R. Gulati, S. Waqas, D. Dave // *Am J Case Rep.* – 2019. – T. 20. – P. 274-277.
164. Renard, D. Time-of-flight MR angiography in cerebral venous sinus thrombosis / D. Renard, E. Bars, C. Arquizan, N. Gaillard, NM. Champfleur, I. Mourand // *Acta Neurol Belg.* – 2017. – T. 117. – P. 837-840.
165. Saadat, P. Oral contraceptive-related transverse sinus thrombosis as an initial manifestation of antiphospholipid syndrome in the absence of systemic

- lupus erythematosus / P. Saadat, R. Mohseni-Ahangar // *Caspian J Intern Med.* – 2017. – T. 8. – P. 56-58.
166. Sader, N. Management of venous sinus thrombosis / N. Sader, M. de Lotbinière-Bassett, MK. Tso, M. Hamilton // *Neurosurg Clin N Am.* – 2018. – T. 29. – P. 585-594.
167. Sahin, N. Cerebral venous thrombosis as a rare cause of subarachnoid hemorrhage: case report and literature review / N. Sahin, A. Solak, B. Genc, N. Bilgic // *Clin Imaging.* – 2014. – V. 38. – P. 373-379.
168. Saposnik, G. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / G. Saposnik, F. Barinagarrementeria, RD.Jr. Brown, CD. Bushnell, B. Cucchiara, M. Cushman et al. // *Stroke.* – 2011. – V. 42. – P. 1158–1192.
169. Saran, S. Coexisting cerebral venous sinus thrombosis and posterior reversible encephalopathy syndrome in a preeclamptic female / S. Saran, P. Bansal, S. Singhal, A. Malik // *Ann Afr Med.* – 2018. – T. 17. – P. 94-95.
170. Sarkar, R. Multiple cerebral venous sinus thrombosis as first manifestation of primary anti-phospholipid antibody syndrome / R. Sarkar, R. Paul, I. Thakur , TJ. Sau et al. // *J Assoc Physicians India.* – 2018. – T. 66. – P. 11-12.
171. Sassi, S.B. Cerebral Venous Thrombosis: A Tunisian Monocenter Study on 160 Patients / S.B. Sassi, N. Touati, H. Baccouche et al. // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* – 2017. - V. 23. P. 1005-1009.
172. Sato, T. Venous stasis and cerebrovascular complications in cerebral venous sinus thrombosis / T. Sato, Y. Terasawa, H. Mitsumura, T. Komatsu et al. // *Eur Neurol.* – 2017. – T. 78. – P. 154-160.
173. Sawarkar, D.P. Fatal superior sagittal sinus and torcular thrombosis following vestibular schwannoma surgery- report of a rare complication and review of literature / D.P. Sawarkar, S. Varma, P.K. Singh, R. Doddamani, A. Jagdevan, B.S. Sharma // *World Neurosurgery.* – 2016. – P. 23.

174. Schneider, S. The association between otogenic lateral sinus thrombosis and thrombophilia - A long-term follow-up / S. Schneider, J. Kapelushnik, M. Kraus, S. Saied // *Am J Otolaryngol.* – 2018. – T. 39. – P. 299-302.
175. Selim, M. Cerebral venous thrombosis. Another Heparin Controversy / M. Selim // *Stroke.* – 2014. – V. 45. – P. 8-9.
176. Sha, DJ. Cerebral venous sinus thrombosis complicated by seizures: a retrospective analysis of 69 cases / DJ. Sha, J. Qian, SS. Gu, LN. Wang, F. Wang, Y. Xu // *J Thromb Thrombolysis.* – 2018. – T. 45. – P. 186-191.
177. Shahid, R. Etiologic and clinical features of cerebral venous sinus thrombosis in Saudi Arabia / R. Shahid, A. Zafar, S. Nazish, A. Alsulaiman, M. Alabdali et al. // *J Neurosci Rural Pract.* – 2019. – T. 10. – P. 278-282.
178. Shakibajahromi, B. Changes in trend of cerebral venous sinus thrombosis / B. Shakibajahromi, N. Ashjazadeh, A. Safari, A. Borhani-Haghighi // *Iran J Neurol.* – 2019. – T. 18. – P. 33-34.
179. Shi, J. Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet's disease: a retrospective case-control study / J. Shi, X. Huang, G. Li, L. Wang, J. Liu et al. // *Clin Rheumatol.* – 2018. – T. 37. – P. 51-57.
180. Shimizu, Y. Deep venous thrombosis with decreased cerebral blood flow to the thalamus was completely restored by factor Xa inhibitor / Y. Shimizu, K. Tsuchiya, H. Fujisawa // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2019. – T. 28. - e39-e43.
181. Siddiqui, FM. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases / FM. Siddiqui, S. Dandapat, C. Banerjee, SM. Zurbier et al. // *Stroke.* – 2015. – V. 46. – P. 1263–1268.
182. Siddiqui, FM. Mechanical thrombectomy versus intrasinus thrombolysis for cerebral venous sinus thrombosis: a non-randomized comparison / FM. Siddiqui, C. Banerjee, SM. Zurbier, Q. Hao, C. Ahn, GL. Pride et al. // *Interv Neuroradiol.* – 2014. – V. 20. – P. 336–344.

183. Sidhom, Y. Cerebral venous thrombosis: clinical features, risk factors, and long-term outcome in a Tunisian cohort / Y. Sidhom, M. Mansour, M. Messelmani et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – V. 23. – P. 1291-1295.
184. Silvis, SM. Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study / SM. Silvis, S. Hiltunen, E. Lindgren, K. Jood, SM. Zuurbier et al. // *J Thromb Haemost.* – 2018. – T. 16. – P. 90-95.
185. Singh, RJ. Headache in cerebral venous sinus thrombosis revisited: Exploring the role of vascular congestion and cortical vein thrombosis / RJ. Singh, J. Saini, S. Varadharajan, GB. Kulkarni, M. Veerendrakumar // *Cephalalgia.* – 2018. – T. 38. – P. 503-510.
186. Sinnaeve, L. Association of cerebral venous thrombosis and intracranial hypotension: review of 3 cases / L. Sinnaeve, L. Vanopdenbosch, K. Paemeleire // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2017. – T. 26. – e165-e169.
187. Siudut, J. Altered fibrin clot properties in patients with cerebral venous sinus thrombosis association with the risk of recurrence / J. Siudut, M. Świat, A. Undas // *Stroke.* – 2015. – V. 46. – P. 2665-2668.
188. Skeith, L. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia / L. Skeith, M. Carrier, R. Kaaja, I. Martinelli, D. Petroff, E. Schleußner et al. // *Blood.* – 2016. – V. – 127. – P. 1650–1655.
189. Skuza, AA. Elevated lipoprotein(a) as a new risk factor of cerebral venous sinus thrombosis: association with fibrin clot properties / AA. Skuza, M. Polak, A. Undas // *J Thromb Thrombolysis.* – 2019. – T. 47. – P. 8-15.
190. Souirti, Z. Cerebral venous thrombosis: a Moroccan retrospective study of 30 cases / Z. Souirti, O. Messouak, F. Belahsen // *Pan Afr Med J.* – 2014. – V. 17. – P. 281.
191. Sousa, D. Brush sign is associated with increased severity in cerebral venous thrombosis / D. Sousa, L. Neto, S. Jung, S. Penas et al. // *Stroke.* – 2019. – T. 50. – P. 1574-1577.

192. Sousa, D. Recanalization in cerebral venous thrombosis / D. Sousa, L. Neto, P. Canhão, JM. Ferro // *Stroke*. – 2018. – T. 49. – P. 1828-1835.
193. Sousa, D. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis Results of the ISCVT (International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis)-2 PREGNANCY Study / D. Sousa, P. Canhão, I. Crassard et al. // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – P. 3130-3133.
194. Sousa, D. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: a systematic review / D. Sousa, P. Canhão, JM. Ferro // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – P. 713–718.
195. Sriram, N. Cerebral venous sinus thrombosis / N. Sriram, TA. Saifee // *Br J Hosp Med (Lond)*. – 2017. – T. 78. – C98-C102.
196. Stam, J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses / J. Stam // *N Engl J Med*. – 2005. V. 352. – P. 1791–1798.
197. Steven, A. Venous Thrombosis. Causes and Imaging Appearance / A. Steven, P. Raghavan, W. Altmeyer, D. Gandhi // *Hematol Oncol Clin N Am*. – 2016. – V. 30. – P. 867–885.
198. Styczen, H. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: A single-center experience / H. Styczen, I. Tsogkas, J. Liman, V. Maus, MN. Psychogios // *World Neurosurg*. – 2019. – T. 127. - e1097-e1103.
199. Sui, J. Successful treatment with rivaroxaban of cerebral venous thrombosis and bone marrow necrosis induced by pegaspargase. A case report and literature review / J. Sui, Y. Zhang, L. Yang et al. // *Medicine*. – 2017. – V. 96. - e8715.
200. Tan, FU. Migraine-like headache in cerebral venous sinus thrombosis / FU. Tan, S. Tellioglu, RS. Koc et al. // *Neurol Neurochir Pol*. – 2015. – V. 49. – P. 78–80.
201. Tanaka, K. Intracerebral hemorrhage due to cerebral venous thrombosis during posterior cervical decompression and fusion for traumatic cervical cord

- injury: A case report / K. Tanaka, T. Yoshida, K. Hosoi, N. Okubo, N. Okada, Y. Hara, Y. Kabuto, T. Kubo // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – T. 98. - e15531.
202. Tatlisumak, T. Cerebral venous thrombosis. Epidemiology in change / T. Tatlisumak, K. Jood, J. Putaala // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – P. 2169-2170.
203. Thorell, S.E. Cerebral venous thrombosis—a primer for the haematologist / S.E. Thorell, A.R. Parry-Jones, M. Punter, R. Hurford, J. Thachil // *Blood Rev.* – 2015. – V. 29. – P. 45-50.
204. Uluduz, D. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study / D. Uluduz, I. Midi, T. Duman, S. Colakoglu, A. Tüfekci et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019. – T. 58. – P. 600-608.
205. Vale, TC. Weil syndrome: a rare cause of cerebral venous thrombosis / TC. Vale, GC. Santos, SF. Saturnino et al. // *JAMA Neurol.* – 2014. - V. 71. – P. 238–239.
206. Varner, CK. Antiphosphatidylserine antibody as a cause of multiple dural venous sinus thromboses and ST-elevation myocardial infarction / CK. Varner, CW. Marquardt, PV. Pickens // *Am J Case Rep.* – 2018. – T.19. – P. 1042-1046.
207. Verhagen, MJ. Successful mechanical thrombectomy in a comatose patient with cerebral venous sinus thrombosis: A case report / MJ. Verhagen, AC. van Es, GJ. Nijeholt et al. // *Interv Neuroradiol.* – 2017. – T. 23. – P. 437-440.
208. Viegas, L.D. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review / L.D. Viegas, E. Stolz, P. Canhão, J.M. Ferro // *Cerebrovasc Dis.* – 2014. – V. 37. – P. 43–50.
209. Wall, J. Neurointensive care of patients with cerebral venous sinus thrombosis and intracerebral haemorrhage / J. Wall, P. Enblad // *J Clin Neurosci.* – 2018. – T. 58. – P. 83-88.
210. Wang, A. Intracranial hemorrhage with cerebral venous sinus thrombosis / A. Wang, R. Roten, J. Le // *J Emerg Med.* – 2019. – T. 56. - e59-e60.

211. Wang, Y. Cerebral venous sinus incision for surgical thrombectomy combined with thrombolysis during decompressive craniectomy for malignant cerebral venous sinus thrombosis complicated with cerebral hernia / Y. Wang, Y. Wang, J. Zhang, S. Du, J. Wu // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2019. – T. 28. - e60-e63.
212. Wardle, M. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* meningitis complicated by venous sinus thrombosis: A case report / M. Wardle, A. Mu, SYC. Tong // *Int J Infect Dis.* – 2018. – T. 71. – P. 30-32.
213. Wasay, M. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States / M. Wasay, R. Bakshi, G. Bobustuc et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2008. – V. 17. – P. 49–54.
214. Weimar, C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis / C. Weimar // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2014. – V. 14. – P. 417.
215. Xu, W. The performance of CT versus MRI in the differential diagnosis of cerebral venous thrombosis / W. Xu, L. Gao, T. Li, ND. Ramdoyal, J. Zhang, A. Shao // *Thromb Haemost.* – 2018. – T. 118. – P. 1067-1077.
216. Yadegari, S. Association of ocular findings and outcome in cerebral venous thrombosis / S. Yadegari, AK. Jafari, E. Ashrafi // *Oman J Ophthalmol.* – 2017. – T. 10. – P. 173-176.
217. Yang, M. Vein of Trolard thrombosis / M. Yang, S. Yum, L. Yang // *Neurol India.* – 2017. – T. 65. – P. 425.
218. Yang, X. Predictors of successful endovascular treatment in severe cerebral venous sinus thrombosis / X. Yang, F. Wu, Y. Liu, J. Duan et al. // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2019. – T. 6. – P. 755-761.
219. Yenigün, M. Sinus thrombosis-do animal models really cover the clinical syndrome? / M. Yenigün, M. Jünemann, T. Gerriets, et al. // *Ann Transl Med.* – 2015. – V. 3. – P. 138-138.

220. Zahrani, AMA. Cerebral venous sinus thrombosis with an intracranial haemorrhage: a case report / AMA. Zahrani, RA. Sheikh // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2019. – T. 7. – P. 1029-1031.
221. Zhang, H. Superior sagittal sinus thrombosis as a rare complication of spontaneous intracranial hypotension syndrome: a case report and review of the literature / H. Zhang, X. Zhang, D. Zheng // *Int J Neurosci.* – 2019. – T. 129. – P. 401-405.
222. Zhang, S. Endovascular treatment for hemorrhagic cerebral venous sinus thrombosis: experience with 9 cases for 3 years / S. Zhang, Y. Hu, Z. Li, D. Huang, M. Zhang et al. // *Am J Transl Res.* – 2018. – T. 10. – P. 1611-1619.
223. Zuurbier, S.M. Admission hyperglycemia and clinical outcome in cerebral venous thrombosis / S.M. Zuurbier, S. Hiltunen, T. Tatlisumak, G.M. Peters, S.M. Silvis, E. Haapaniemi et al. // *Stroke.* – 2016. – V. 47. – P. 390-396.
224. Zuurbier, S.M. Cerebral Venous Thrombosis / S.M. Zuurbier, J.M. Coutinho // *Thrombosis and Embolism: from Research to Clinical Practice.* – 2016. – P. 183-193.
225. Zuurbier, S.M. Clinical course of cerebral venous thrombosis in adult acute lymphoblastic leukemia / S.M. Zuurbier, M.N. Lauw, J.M. Coutinho, Majoie CB et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2015. – V. 24. – P. 1679-1684.
226. Zuurbier, S.M. Clinical outcome of anticoagulant treatment in head or neck infection-associated cerebral venous thrombosis / S.M. Zuurbier, J.M. Coutinho, MD, J. Stam, P. Canhão, F. Barinagarrementeria et al. // *Stroke.* – 2016. – V. 47. – P. 1271-1277.
227. Zuurbier, S.M. Hydrocephalus in cerebral venous thrombosis / S.M. Zuurbier, R. Berg, D. Troost, CB. Majoie, J. Stam, JM. Coutinho // *J Neurol.* – 2015. – V. 262. - P. 931–937.
228. Zuurbier, S.M. Severe obesity is a risk factor for cerebral venous thrombosis: a case-control study / S.M. Zuurbier, A. Broeg-Morvay, S.M. Silvis,

F.R. Rosendaal FR et al. // International Journal of Stroke. – 2015. – V. 10. – P. 53-53.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

229. Дубовицкая, Ю.И. Опыт диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов / Ю.И. Дубовицкая. М.Ю. Максимова // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология», Москва. – 2018. – Т. 1. - С. 55
230. Дубовицкая, Ю.И. Особенности клинической картины при асептическом церебральном венозном тромбозе / Ю.И. Дубовицкая. М.Ю. Максимова // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология», Москва. – 2018. – Т. 1. – С. 56.
231. Максимова, М.Ю. Головная боль при асептическом тромбозе мозговых вен и венозных синусов / М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая, М.Н. Шаров, Ю.С. Прокофьева // Medica mente. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 44-47.
232. Максимова М.Ю. Гомоцистеин – фактор риска развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов / М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. - Т. 119. – № 5. С. 443-444.
- 233. Максимова, М.Ю. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов / М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая, В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова // Русский Медицинский Журнал. - 2017. - № 21. - С. 1595-1601.**
- 234. Максимова, М.Ю. Клиника, диагностика и лечение тромбоза мозговых вен и венозных синусов / М.Ю. Максимова, Ю.И.**

**Дубовицкая, Н.А. Шувахина // Журнал неврологии и психиатрии им.
С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, Вып. 3 – С. 3-8.**

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 Шкала Рэнкина

0 - Нет симптомов

1 - Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности.

2 - Легкое нарушение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи.

3 - Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи.

4 - Выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи.

5 - Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала.

Приложение 2 Опросник SF-36

Ф. и. о.

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

(обведите одну цифру)

Отличное..... 1
 Очень хорошее..... 2
 Хорошее 3
 Посредственное 4
 Плохое..... 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад 1
 Несколько лучше, чем год назад 2
 Примерно так же, как год назад 3
 Несколько хуже, чем год назад 4
 Гораздо хуже, чем год назад .5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3

Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида</i> работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2

Б. <i>Выполнили меньше, чем хотели.</i>	1	2
В. <i>Выполняли свою работу или другие. Дела не так <i>аккуратно</i>, как обычно</i>	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешало..... 1
- Немного..... 2
- Умеренно 3
- Сильно 4
- Очень сильно

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а) 1
- Очень слабую..... 2
- Слабую 3
- Умеренную 4
- Сильную 5
- Очень сильную..... 6

8. В какой степени боль *в течение последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешала 1
- Немного..... 2
- Умеренно 3
- Сильно..... 4
- Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

		(обведите одну цифру)					
		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А.	Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б.	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В.	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г.	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д.	Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е.	Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж.	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З.	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И.	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

Все время1
 Большую часть времени 2
 Иногда3
 Редко4
 Ни разу5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Опре- деленно верно	В основ- ном верно	Не знаю	В основ- ном не- верно	Опреде- ленно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение 3 Шкала Комы Глазго

Открывание глаз (E, Eye response)

- Произвольное — 4 балла
- Как реакция на голос — 3 балла
- Как реакция на боль — 2 балла
- Отсутствует — 1 балл

Речевая реакция (V, Verbal response)

- Больной ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос — 5 баллов
- Больной дезориентирован, спутанная речь — 4 балла
- Словесная окрошка, ответ по смыслу не соответствует вопросу — 3 балла
- Нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос — 2 балла
- Отсутствие речи — 1 балл

Двигательная реакция (M, Motor response)

- Выполнение движений по команде — 6 баллов
- Целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание) — 5 баллов
- Отдёргивание конечности в ответ на болевое раздражение — 4 балла
- Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение — 3 балла
- Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение — 2 балла
- Отсутствие движений — 1 балл

Приложение 4 Индекс Бартела

Контроль дефекации

0 – недержание (или нуждается в применении клизмы, которую ставит ухаживающее лицо)

5 – случайные инциденты (не чаще 1 раза в неделю), либо требуется помощь при использовании клизмы, свеч

10 – полный контроль дефекации, при необходимости может использовать клизму или свечи, не нуждается в помощи

Контроль мочеиспускания

0 – недержание, или используется катетер, управлять которым сам больной не может

5 – случайные инциденты (максимум 1 раз за 24 часа)

10 – полный контроль мочеиспускания (в том числе те случаи катетеризации мочевого пузыря, когда больной самостоятельно управляется с катетером)

Персональная гигиена (чистка зубов, манипуляции с зубными протезами, причёсывание, бритьё, умывание лица)

0 – нуждается в помощи при выполнении процедур личной гигиены

5 – независимость при умывании лица, причёсывании, чистке зубов, бритье (орудия для этого обеспечиваются)

Посещение туалета (перемещение в туалете, раздевание, очищение кожных покровов, одевание, выход из туалета)

0 – полностью зависим от помощи окружающих

5 – нуждается в некоторой помощи, однако часть действий, в том числе гигиенические процедуры, может выполнять самостоятельно

10 – не нуждается в помощи (при перемещении, снятии и одевании одежды, выполнении гигиенических процедур)

Приём пищи

0 – полностью зависим от помощи окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью)

5 – частично нуждается в помощи, например, при разрезании пищи, намазывании масла на хлеб и т.д., при этом принимает пищу самостоятельно

10 – не нуждается в помощи (способен есть любую нормальную пищу, не только мягкую; самостоятельно пользуется всеми необходимыми столовыми приборами; пища приготавливается и сервируется другими лицами, но не разрезается)

Перемещение (с кровати на стул и обратно)

0 – перемещение невозможно, не способен сидеть (удерживать равновесие), для поднятия с постели требуется помощь двух человек

5 – при вставании с постели требуется значительная физическая помощь (одного сильного/обученного лица или двух обычных лиц)

10 – может самостоятельно сидеть в постели, при вставании с постели требуется незначительная помощь (физическая, одного лица) или требуется присмотр, вербальная помощь

15 – не нуждается в помощи

Мобильность (перемещения в пределах дома/палаты и вне дома; могут использоваться вспомогательные средства)

0 – не способен к передвижению

5 – может передвигаться с помощью инвалидной коляски, в том числе огибать углы и пользоваться дверями

10 – может ходить с помощью одного лица (физическая поддержка либо присмотр и моральная поддержка)

15 – не нуждается в помощи (но может использовать вспомогательные средства, например, трость)

Одевание

0 – полностью зависим от помощи окружающим

5 – частично нуждается в помощи (например, при застёгивании пуговиц, кнопок и т.п.), но более половины действий выполняет самостоятельно, некоторые виды одежды может одевать полностью самостоятельно, затрачивая на это разумное количество времени.

10 – не нуждается в помощи, в том числе при застёгивании пуговиц, кнопок, завязывании шнурков и т.п., может выбирать и надевать любую одежду

Подъём по лестнице

0 – не способен подниматься по лестнице, даже с поддержкой

5 – нуждается в присмотре или физической поддержке

10 – не нуждается в помощи (может использовать вспомогательные средства)

Приём ванны

0 – нуждается в помощи

5 – принимает ванну (входит и выходит из неё, моется) без посторонней помощи и присмотра, или моется под душем, не требуя присмотра и помощи