

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Людмила Анатольевна Белова

Ульяновский государственный университет, кафедра неврологии,
нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры,
432017, г. Ульяновск, ул. Л.Толстого, д.42, e-mail: labelova@mail.ru

Реферат. Представлен обзор по теме церебральных венозных тромбозов у детей. Проведен анализ эпидемиологических данных. Показано, что большая частота тромбозов у новорожденных связана, в том числе, с анатомо-физиологическими особенностями сосудистой системы у них, особенно у недоношенных. Изложены данные исследований об основном факторе развития тромбозов – тромбофилии, а также о распространенности других факторов риска в различных возрастных группах. Показаны возрастные особенности неврологических проявлений тромбоза, варианты клинического исхода. Описаны диагностические критерии заболевания, правила выбора диагностического метода, диагностические алгоритмы при различных состояниях в педиатрии, наиболее часто сопровождающихся развитием церебрального тромбоза, возможные диагностические ошибки. Представлены основные принципы антикоагулянтной и поддерживающей терапии церебрального венозного тромбоза у детей.

Ключевые слова: вены мозга, недоношенные дети, церебральный венозный тромбоз, тромбофилия, припадки у детей, нейровизуализация, чрезрентгеновская доплерография, КТ мозга, МРТ мозга, антикоагулянтная терапия.

CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS
IN THE CHILDISH AGE

Ludmila A. Belova

Ulyanovsk state university, Department of neurology, neurosurgery,
physiotherapy and physical therapy exercises, 432017, Ulyanovsk,
L. Tolstoy street, 42, e-mail: labelova@mail.ru

There presented review on the subject of cerebral venous thrombosis in children. Analysis of epidemiological data has been performed. It was shown that a major part of thrombosis in the newborn is connected in particular with anatomical and physiological characteristics of their vascular system, especially in preterm. Research data on the main factor in the development of thrombosis, thrombophilia, and the prevalence of other risk factors in different age groups are presented. Age characteristics of neurological manifestations of thrombosis, variants of clinical outcome are shown. The diagnostic criteria of the disease, selection rules of diagnostic method, diagnostic algorithms in different states in Pediatrics, most often accompanied by cerebral thrombosis, possible diagnostic errors are described. The basic principles of anticoagulant and supportive therapy cerebral venous thrombosis in children are presented.

Key words: veins of the brain, premature infants, cerebral venous thrombosis, thrombophilia, seizures in children, brain imaging, transfontanellar Doppler, CT scan brain, MRI brain, anticoagulation..

Церебральный венозный тромбоз (Cerebral venous thrombosis, CVT) у детей считается редким расстройством, однако в настоящее время частота его увеличивается из-за большей осведомлен-

ности клиницистов, использования чувствительных методов нейровизуализации, а также вследствие увеличения выживаемости детей с заболеваниями, предрасполагающими к развитию CVT. В то же время, литературные данные о CVT в детском возрасте ограничены, а экстраполяция результатов исследований у взрослых на детский возраст имеет ограниченную ценность из-за значимых возрастных различий в системе свертывания, особенностях сосудистой и нервной систем.

По данным немногочисленных исследований, заболеваемость CVT у детей составляет 0,34-0,67/100 000 детей в год, чаще среди новорожденных (27–35% от общего объема количество CVT) и у детей в первые 6 месяцев жизни. Заболеваемость CVT у новорожденных оценивается в 40,7 на 100 000 живорожденных в год, с худшим неврологическим исходом по сравнению с другими возрастными группами [24, 47]. Данные показатели, вероятно, являются заниженными по нескольким причинам: чрезвычайная вариабельность анатомии вен и синусов; быстрая реканализация тромба при CVT; частое отсутствие у детей, особенно у новорожденных, очаговой неврологической симптоматики при CVT; использование в ряде случаев старых методов визуализации [47]. Кроме того, отсутствие доказательств, подтверждающих эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у детей, основного метода лечения данного состояния, также может снижать мотивацию для диагностики CVT, особенно при сопутствующем кровотечении [47].

Сравнительно большая частота тромбозов у новорожденных, чем в любой другой стадии детского развития, является следствием лабильных характеристик неонатальной системы гемостаза, в дополнение к воздействию нескольких факторов риска и широкого применения сосудистых катетеров [9]. Наряду с этим, анатомо-физиологические особенности сосудистой системы новорожденных, и особенно недоношенных детей, являются значимым предрасполагающим моментом для развития различного вида расстройств.

Так, до 34–36 недель гестации в области боковых желудочков определяется герментативный матрикс (зародышевый слой для нейробластов, глиобластов и ангиобластических элементов). Богатый малодифференцированными клетками, он имеет очень высокую

фибринолитическую и протеолитическую активность. Сосудистое ложе при этом имеет вид беспорядочно разбросанной, плохо обеспечиваемой поддержкой системы, а не зрелого капиллярного русла, к тому же отсутствует интерстициальная ткань, выполняющая функцию опоры для сосудов. Стенки сосудов состоят только из одного слоя эндотелия и не содержат гладкой мышечной ткани, коллагена или эластина. ГЭБ на данном этапе еще не выполняет полностью свою функцию из-за малого количества астроцитов и высокой проницаемости сосудистой стенки [45]. У глубоко недоношенных детей непропорционально большая часть мозгового кровотока посредством передней и средней мозговых артерий поступает в зону перивентрикулярного зародышевого матрикса и базальных ганглиев, рассчитанную на низкий кровоток [4, 45]. Венозная система у недоношенных детей имеет свои особенности: в стенке венозных сосудов слабо развиты средний и наружный слои, а отдельные вены лишены гладкомышечного слоя; глубокая венозная система дренирует всю область белого вещества и частично кору; между глубокими и поверхностными венозными системами уже существуют анастомозы, однако, они еще не могут обеспечить полное шунтирование крови при окклюзии глубокой венозной системы [4].

Выделение этиологических факторов развития CVT в детском возрасте является чрезвычайно важным для разработки стратегии первичной и вторичной профилактики. Установлено, что тромботические события у детей являются многофакторными расстройствами, при которых и генетические и приобретенные факторы риска играют определенную роль.

Исследования последних лет показали, что чаще всего тромбозы у детей развиваются на фоне генетически обусловленного или приобретенного тромботического состояния. В случае сочетания наследственной тромбофилии и приобретенных аномалий гемостаза риск церебральных тромбозов многократно возрастает. По данным различных авторов, у детей с CVT тромбофилия была идентифицирована в 33–99% случаев. Результаты молекулярного исследования, проведенного deVeber G и соавт. (2001) в рамках Канадского реестра с включением 160 детей с CVT, показали, что 32% детей имели, как минимум, одну аномалию. При этом, наиболее распространенным генетическим протромботическим расстройством в детском возрасте явилось наличие полиморфизма в гене F5 – мутация Лейден, а наиболее распространенным приобретенным расстройством – наличие антител к кардиолипину с титром IgG 15–60 ед/мл. В исследовании Limperger V. и соавт. (2014) из 367 детей (возраст 0,1–18 лет), с различными формами венозной тромбоземболии, у 25 (7,4%) выявлен дефицит протеина С (protein C deficiency, PCD). Из них у 3 (12%) пациентов развился тромбоз церебральных вен. Klostermeier UC. и соавт. (2015) в когорте детей с различными тромбозами выявили дефицит белка S (protein S deficiency, PSD) в

8,2% случаев. Из них в 26,7% случаев развился CVT. В ряде случаев имело место сочетание PSD с такими тромбофильными мутациями, как мутация Лейден rs6025, полиморфизм в гене F2 протромбина rs1799963 и Heerlen полиморфизм. Тревожными данными, полученными в ходе исследования, являются развитие повторных тромбозов в трех из 27 PSD семей (11,0%), и, в первую очередь, у здоровых братьев и сестер. Следовательно, с учетом клинических последствий CVT, пациентам и членам их семей необходимо выполнять тестирование на тромбофилию, с последующим проведением образовательных и медицинских мероприятий у лиц с выявленными протромботическими расстройствами.

Обращает на себя внимание тот факт, что некоторые тромботические состояния могут быть как наследственно обусловленными, так и связанными с приобретенными нарушениями в механизмах гемостаза, а следовательно, поддающимися коррекции. Так, исследование deVeber G. и соавт. (2001) показало, что дефицит антитромбина, протеина С и протеина S, у детей во многих случаях были вызваны фоновыми заболеваниями, такими, как болезни печени или нефротический синдром. Gonzalez-Hernandez J. и соавт. (2016) предположили, что низкий уровень естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеинов С и S) и повышенного уровня фактора FVIII у детей с кишечной недостаточностью, вероятно, является отражением печеночной недостаточности и хронического воспаления. Данные факты указывают на необходимость четкого определения природы протромботических нарушений в каждом случае и, при выявлении их вторичного характера, разработки плана мероприятий по лечению основного заболевания. Это позволит провести коррекцию приобретенных факторов риска, и предотвратить в дальнейшем развитие такого грозного состояния у детей, как CVT.

Однако необходимо понимать, что наличие тромбофилии является не абсолютно фатальным фактором, а фактором, повышающим риск развития тромботических заболеваний на протяжении жизни. Провоцирующая же роль при этом принадлежит сопутствующим/активным заболеваниям, таким, как инфекции, травмы, хирургические вмешательства, длительная иммобилизация и др. [7, 26].

В целом, этиологический фактор является идентифицированным в большинстве случаев CVT у детей, а частота идиопатических случаев составляет лишь 3%, по сравнению 10–25% случаев у взрослых [47]. Спектр же факторов риска CVT у детей в основном отличается от таковых у взрослых, а частота выявления их варьирует в разных возрастных группах.

Так, у новорожденных и детей первого года жизни, кроме тромбофилии (32%), основными факторами риска CVT явились гестационные и перинатальные осложнения (24–51%), дегидратация (25–30%), менингит (18%), стойкая легочная гипертензия,

порок сердца, дефицит питания [22, 43, 47]. При этом перинатальные осложнения включали: гипоксию при рождении, преждевременный разрыв плодных оболочек, материнские инфекции, отслойку плаценты и гестационный диабет [19, 47]. У недоношенных новорожденных нарушение церебральной венозной гемодинамики с повышением венозного давления может быть следствием гипоксии, обусловленной поражением сердца, сочетанием болезни гиалиновых мембран и ИВЛ (с высоким давлением на вдохе), а также при повреждениях черепа, сопровождающихся обструкцией венозных синусов [45].

Параменингальные инфекции, такие, как средний отит, мастоидит и синусит, являются частой (до 40% случаев) причиной развития CVT у детей и преобладали у детей дошкольного возраста, в то время, как хронические заболевания (почечная недостаточность, нефротический синдром) и заболевания соединительной ткани выявлялись чаще у детей старшего возраста [42, 47].

Клиницисты должны поддерживать высокий уровень настороженности в отношении CVT при лечении любого ребенка с менингитом, энцефалитом, менингоэнцефалитом и другими острыми инфекционными заболеваниями центральной нервной системы, в случае сохранения неврологической симптоматики на фоне проведения соответствующей терапии [14].

К группе повышенного риска развития CVT относятся дети, перенесшие диагностическую люмбальную пункцию с последующим внутривенным введением высоких доз глюкокортикостероидов, что может иметь место при острых воспалительных заболеваниях и рассеянном склерозе. Постоянные головные боли с изменениями в структуре головной боли и потерей постурального компонента могут быть симптомами CVT, что требует экстренного проведения МРТ мозга [34, 38].

С каждым годом растет количество сообщений о CVT у детей, как о грозном осложнении различных операционных вмешательств. По данным проспективного исследования, дети до 18 лет составили 46% все пациентов с CVT после нейрохирургических операций. При этом у них наблюдался худший исход, по сравнению со взрослыми [8]. Сообщается о случаях обширного CVT после эмболизации артериовенозных мальформаций [39], и такой рутинной хирургической процедуры в амбулаторной педиатрической практике, как аденотонзиллэктомия [40].

Причинами развития CVT у детей также могут быть прием цитостатиков (L-аспарагиназа) и стероидов, микроцитарная анемия, вызванная, в том числе, чрезмерным потреблением молока [20, 23, 24, 47].

Факторы, наиболее часто вызывающие развитие CVT у взрослых, такие как беременность, рак, и использование оральных контрацептивов, в детской популяции встречаются редко [47]. Тем не менее, следует думать о возможности CVT при наличии

неврологических симптомов у девушек-подростков, особенно в случае использования ими оральных контрацептивов [37].

Однако чаще в развитии CVT у детей одновременно принимают участие несколько факторов. Кроме того, у большинства заболевших (95%) имеют место предрасполагающие сопутствующие состояния или астеннизация [21].

Одним из наиболее распространенных предрасполагающих сопутствующих состояний является дисплазия соединительной ткани, при которой имеют место изменение сосудистой стенки, варианты развития интракраниальной венозной системы, а также нарушение микроциркуляции вследствие повышения ригидности мембран эритроцитов [6, 32].

Клиническое течение и выраженность симптоматики при CVT у детей зависит от возраста пациента, локализации и распространенности *тромбоза*, скорости окклюзии [16,20]. Большинство авторов указывают на возможность как стертого, так и острого начала заболевания и неспецифичность симптомов [43, 44]. Как наиболее частые из них, указаны вялость, анорексия, головная боль, раздражительность, припадки, нарушение уровня сознания вплоть до комы, отек диска зрительного нерва, поражения черепных нервов, парезы [24, 43].

Особую актуальность представляет выделение возрастных особенностей неврологических проявлений синовенозного тромбоза. Анализ результатов обследования 160 детей с CVT разных возрастных групп, показал, что основные неврологические проявления CVT в группе детей старше одного месяца были аналогичны таковым у взрослых: снижение уровня сознания, головная боль, очаговая неврологическая симптоматика в виде гемипарезов и поражения черепных нервов. В отличие от этого, первичными неврологическими проявлениями у новорожденных были судороги и общемозговая неврологическая симптоматика [47]. Известно, что для детей первых лет жизни, в отличие от взрослых, характерно наличие анатомических особенностей строения артериальной и венозной систем кровоснабжения, имеющих значение для компенсации расстройств кровообращения: более широкие синусы и большее количество артериальных и венозных анастомозов. Данные особенности, вероятно, способствуют значительной компенсации наступающих местных расстройств кровообращения и наиболее полному восстановлению участков повреждений. Отчасти это может объяснить отсутствие у новорожденных четко очерченных симптомов или синдромов при поражении определенных сосудистых бассейнов. Преобладание же в клинической картине судорог и общемозговой неврологической симптоматики может отражать общую склонность к развитию припадков и развитию общемозговой симптоматики в этом возрасте. В связи с тем, что судорожный синдром является универсальной реакцией незре-

лого мозга на воздействие самых различных патологические факторов, в своей практике с данным состоянием сталкиваются детские специалисты любого профиля: неонатологи, неврологи, травматологи, офтальмологи, эндокринологи, реаниматологи, токсикологи и др.. Следовательно, при проведении диагностических мероприятий у новорожденного с судорожным синдромом, врач любой специальности должен также рассматривать CVT как возможную грозную причину развития судорог у детей данного возраста.

Клинический исход CVT в детском возрасте зависит от размера и локализации повреждения паренхимы головного мозга, возраста ребенка, уровня гемоглобина, временного интервала между появлением первых симптомов заболевания и началом лечения, и многих других факторов. По данным 6-летнего Канадского исследования (2001), благоприятный клинический исход без неврологических дефектов наблюдался в 54% случаев [47]. По наблюдениям Sébire G. и соавт. (2005) независимыми предикторами хорошего когнитивного исхода явились более старший возраст ребенка, отсутствие паренхиматозного поражения, лечение антикоагулянтами и вовлечение поперечного и/или сигмовидного синусов.

Однако CVT у детей может иметь плохой прогноз, несмотря на своевременную диагностику и лечение. По данным исследований, неблагоприятными прогностическими предикторами являются сочетание у ребенка в клинической картине судорожного синдрома на момент первичного осмотра, тромбоз корковых вен и венозного инфаркта по данным нейровизуализации. В данной группе при последующем наблюдении сохраняются головная боль, припадки и очаговый неврологический дефицит [41, 47]. Анализ 42 случаев CVT из 5 Европейских регистров инсульта у детей, показал, что тромбоз сигмовидного синуса, являясь одним из предикторов благоприятного когнитивного исхода, в то же время являлся предиктором развития псевдотуморозного синдрома в виде головной боли, судорог, застойных явлений на глазном дне. Неблагоприятный неврологический исход имел место при стойкой окклюзии интракраниальных вен и синусов, независимо от образования коллатералей. Развитие подобных стойких окклюзий было связано с анемией и длительным продромальным периодом. Предиктором смертельного исхода являлось коматозное состояние на момент первичного осмотра [43].

Последствия заболевания могут быть представлены одним или более неврологическими дефектами: когнитивное снижение, поведенческие расстройства, эпилепсия, гемипарезы, расстройства зрения. Кроме того, могут иметь место посттромботические осложнения (гидроцефалия, отек зрительного нерва) [24, 27, 43]. По данным исследования, у 38% детей, перенесших CVT выявлен неврологический дефицит в виде двигательных нарушений (80%), когнитивных нарушений

(10%), задержки развития (9%), нарушений речи (6%), нарушений зрения (6%) [47]. Таким образом, дети, перенесшие CVT, нуждаются в длительном наблюдении невролога. В первую очередь это касается новорожденных, так как симптомы неврологического дефицита в этой возрастной группе могут проявляться при созревании мозга в течение многих лет [42].

Из-за неспецифического и часто стертого начала, широкого спектра этиологических факторов и клинических проявлений заболевания, нейровизуализация имеет важнейшее значение для диагностики CVT у детей. Это является особенно актуальным для новорожденных, у которых клиника CVT чаще всего проявляется универсальной реакцией незрелого мозга на самые различные патологические факторы – судорогами. Совершенствование методов визуализации способствует лучшему выявлению венозного тромбоза и вторичного повреждения мозга, а в некоторых случаях может даже помочь определить причину CVT. Методика исследования и нейровизуализационная картина CVT у детей сходна с таковой у взрослых, однако некоторые отличия все же существуют.

Благодаря возрастным анатомическим особенностям строения черепа, для выявления CVT у новорожденных и у детей раннего возраста до закрытия родничков, предпочтительнее использовать доступные, безопасные и не требующие седации методы ультразвуковой диагностики.

Так, CVT у новорожденных можно предположить при выявлении отсутствия кровотока при ультразвуковой чрезродничковой доплерографии. Однако, при частичной окклюзии эта методика может быть недостоверной [42]. По данным Канадского реестра, с помощью энергетической доплерографии CVT тромбоз у новорожденных выявлен в 83,3% случаев [47]. После закрытия родничков чувствительность данных методов в отношении состояния церебральной гемодинамики снижается. Кроме того, на данный момент в России не применяются контрастные препараты для ультразвуковых исследований у детей. В связи с этим, для диагностики CVT необходимо использовать другие методы нейровизуализации, хотя применение ультразвуковых методов остается актуальным в качестве дополнительных.

КТ является методом первого выбора при подозрении на CVT у детей, а также для оценки черепа и сопутствующего поражения позвоночника. Предыдущий нормальный результат КТ, даже полученный всего за несколько дней до начала клинических проявлений заболевания, не должен влиять на решение клинициста повторить исследование. В случае выявления CVT, в последующем для динамического наблюдения выполняются повторные КТ-исследования [14]. Выявление у ребенка в течение 7 дней от начала заболевания при бесконтрастной КТ симптома линейной гиперденсивности, может быть единственной находкой и позволяет только предположить тромбоз. Пациентам

с данным симптомом должны быть дополнительно проведены КТ или МРТ контрастным усилением, или оба этих метода. Однако данный симптом может выявляться у больных с обезвоживанием или с повышением гематокрита, а у новорожденных, кроме того, вследствие относительной полицитемии и пониженной плотности слабомиелинизированного белого вещества [16, 24, 47]. Гиперденсивность тромба при бесконтрастной КТ обычно исчезает через 7 дней, но может присутствовать дольше в случае более крупного тромба [29]. Косвенными признаками CVT при бесконтрастной КТ являются: симптом «шнура» (*dense cord sign*), который визуализируется в виде слабого гиперденсного сигнала вдоль окклюзированного синуса, гиперзатухание глубоких мозговых вен и венозный инфаркт, как правило, являющийся поздним симптомом. Возможно обнаружение корково/подкорковых петехиальных кровоизлияний [2, 5, 13, 17]. При подозрении у ребенка на CVT по данным клинической картины или результатам бесконтрастной КТ, обязательным методом диагностики является КТ-ангиография. В данном случае тромб обнаруживается в 10–30% случаев как дефект наполнения контрастным веществом тромбированного участка синуса, или симптом «пустой дельты» (*empty delta sign*), который может сохраняться до 2 месяцев от начала заболевания [17].

Поскольку при выборе метода визуализации в детской практике учитывается возможность снижения дозы облучения настолько, насколько это возможно, в большинстве случаев предпочтительно выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ), являющейся высокоинформативным и безопасным методом диагностики. Однако необходимость седации часто ограничивает доступность данного метода у детей.

При бесконтрастной МРТ на наличие тромбоза указывают отсутствие внутри синуса эффекта «отсутствия потока» в режиме T2 и гиперинтенсивность в режиме T1 [24, 30]. При этом необходимо учитывать факторы, от которых зачастую зависит нейровизуализационная картина CVT: возраст ребенка, локализация тромба и его протяженность, степень гидратации организма пациента, технические характеристики МР-томографа, выбор последовательности. В зависимости от давности тромбоза, интенсивность сигнала от тромба в режимах T1 и T2 меняется, что связано с парамагнитным эффектом продуктов распада гемоглобина [16, 30]. В острой стадии (0–3 дней) тромб преимущественно изоинтенсивный в режиме T1 и гипоинтенсивный в режиме T2 (за счет дезоксигемоглобина) [16]. В подострой стадии (4–15 день) тромб преимущественно гиперинтенсивный в режимах T1 и T2 (за счет внеклеточного метгемоглобина). Выявляется слабовыраженный симптом: повышение интенсивности сигнала от корковых и глубоких внутричерепных вен в режиме T1. На этом этапе тромбоз диагностировать проще с учетом получения максимально четкого патологического сигнала от синуса

[24, 46]. В хронической стадии (> 15 дней) происходит неполная реканализация тромба. В режиме T2 выявляется изоинтенсивный/гиперинтенсивный сигнал, в режиме T1-изоинтенсивный сигнал. Диагностика CVT в этой стадии является достаточно сложной задачей, т.к. показатель интенсивности сигнала от тромба обладает чрезвычайной изменчивостью, в том числе, может имитировать нормальный медленный венозный кровоток [11, 24].

Для подтверждения диагноза CVT рекомендовано использование 3D сверхбыстрой градиент-усиленной T1-взвешенной последовательности (3D-MPRAGE, 3D-SPGR, 3D-TFE) с контрастным усилением и без такового. В случаях частичного тромбоза, или в хронической стадии тромбоза, для уточнения диагноза дополнительно используют T2-изображения в последовательности градиентное эхо (*Gradient Echo*, GRE) и/или МР-изображения, взвешенные по однородности магнитного поля (*Susceptibility weighted imaging*, SWI) [24]. Выполнение SWI рекомендовано для выявления косвенного симптома при диагностике тромбоза в острой и подострой стадии: локального расширения корковых и мозговых вен. SWI также является более чувствительной в отношении микрокровоизлияний [24].

Различные методы магнитно-резонансной венографии (МРВ), в том числе бесконтрастные, широко используются в диагностике CVT как часть комплексной оценки МРТ. Наиболее распространенными методами являются время-пролетная (*2D TOF*) и фазо-контрастная (PC) ангиография [18, 26, 33]. Особую ценность представляет использование 2D TOF МРВ для выявления тромба в хронической стадии. При этом тромб часто имеет слегка пониженную интенсивность сигнала по сравнению с нормальным потоком [18]. Однако у новорожденных 2D TOF МРВ имеет несколько «подводных камней». В том числе, у 14% новорожденных без CVT при 2D TOF МРВ выявляется отсутствие потока в месте сдавления затылочной костью заднего отдела верхнего сагиттального синуса в положении лежа на спине. В данном случае верификация диагноза возможна при дополнительном проведении КТ венографии [42]. Преимуществами PC МРВ по сравнению с 2D TOF МРВ являются отсутствие ложно-гиперинтенсивного сигнала от потока крови при медленном венозном кровотоке, а также возможность количественного определения потока. Этот метод также показан при наличии противопоказаний для введения контрастного препарата, однако по сравнению с 2D TOF МРВ, исследование более длительное [16]. Контрастная МРВ также является эффективным методом для получения изображения патологических коллатеральных путей (например, расширенные поверхностные мозговые вены) [18]. Дополнительное использование МРТ и МРВ повышает чувствительность диагностики до 100% [26]. Диффузионно-взвешенные изображения (*Diffusion weighted imaging*,

DWI) являются частью исследования МРТ и рутинно используется в случае CVT, позволяя в ранние сроки выявлять отек мозга и вторичные ишемические изменения паренхимы мозга, что способствует улучшению исхода и прогноза заболевания [36]. Для своевременной и точной диагностики CVT у детей, во избежание как гипер- так и гиподиагностики, необходимо знать о наиболее часто допускаемых диагностических ошибках. Для их исключения рентгенолог должен хорошо знать возрастную анатомию церебральной сосудистой системы, возможные варианты ее строения и возможности нейрорадиологических методов в оценке данных структур.

Так, у детей младшего возраста в норме венозные синусы имеют более высокую плотность по сравнению с таковыми у детей старшего возраста, в основном из-за более высокой гемоконцентрации. Отсутствие сигнала от потока при МРТ в этом возрасте, обусловлено несколькими факторами: повышенной турбулентностью, внутрисинусовой гетерогенностью, дефазировкой вокселей и артефактными выпадениями сигнала от потока в синусах, особенно в верхнем сагиттальном синусе [16].

Возможно выявление анатомических вариантов синусов, чаще поперечных. Это может быть врожденное расширение поперечного синуса (как правило, справа), что всегда сочетается с расширением яремного отверстия с этой стороны, а также гипоплазия поперечного синуса, что ассоциируется с изменением пути венозного оттока (добавочные затылочные синусы, расширение сосцевидных эмиссарных вен). Со стороны верхнего сагиттального синуса, возможно отсутствие фронтальной его части, кпереди от коронарного шва. Кроме того, возможна дубликация синусов [1, 16, 30].

Такие образования как пахионовы грануляции, перегородки венозных синусов и энцефалоцеле, могут имитировать CVT по данным нейровизуализации. Пахионовы грануляции (*Agaspid granululations*, AG), названные по имени впервые описавшего их в 1705 году итальянского анатома Антонио Паккиони (1665–1726), являются нормальными анатомическими структурами, расположенными, в основном, в верхнем сагиттальном синусе, синусном стоке и поперечных синусах. Их протрузия в венозные пазухи может имитировать тромбоз синуса. На контрастных КТ и МРТ пахионовы грануляции видны как короткие дефекты заполнения округлой или яйцевидной формы, однако, они не заполняют полностью синус, как это часто имеет место при тромбозе. При бесконтрастной МРТ сигнал от AG гиперинтенсивный во всех режимах, идентичен сигналу от ликвора. Перегородки венозных синусов представляют собой фиброзные полосы, визуализирующиеся как линейные тяжи в синусе (30% в поперечном синусе) [16]. Энцефалоцеле с окружающим ликвором в венозные синусы и/или свод черепа, встречается в 0,32% случаев, чаще, чем предполага-

лось ранее. Наиболее распространенной локализацией являются поперечные синусы и затылочные кости [10, 16]. Кроме того, тромбоз корковых вен может имитировать субдуральное или субарахноидальное кровоизлияние, в зависимости от направления хода сосудов [29].

Как потенциальные причины ошибочной диагностики CVT должны рассматриваться технические артефакты. Избежать их поможет, в том числе, настройка правильного окна визуализации. Bracken J. et al. (2013) предложили использовать для дифференциации тромба от прилегающих костей черепа при бесконтрастной КТ окно шире, чем используется для вещества мозга.

Существуют определенные диагностические алгоритмы при различных состояниях в педиатрии, наиболее часто сопровождающихся развитием CVT. Так, в остром периоде травмы золотым стандартом является бесконтрастная КТ. Выявление переломов и поражения вещества мозга, предполагающие CVT, требуют выполнения полной радиологической оценки с контрастными методами. У клинически стабильных пациентов а также в подостром/хроническом периоде, обследование с целью выявления CVT может быть проведено с помощью МРТ и МРВ. При наличии клиники отомастоидита выполняется КТ. В случае рентгенологических признаков распространения воспаления от кости к стенке венозного синуса, рекомендовано выполнение КТ с контрастом. При любых системных состояниях, потенциально вызывающих CVT, как правило, лучшим выбором являются МРТ и МРВ. Однако, в случае острого и обширного кровоизлияния, первым методом исследования может быть КТ [16].

Таким образом, CVT у детей все чаще становится частью клинической практики рентгенологов. В связи с этим, рентгенологи должны быть информированы о данном заболевании, его основных диагностических критериях и правилах выбора диагностического метода. Последний в каждом конкретном случае зависит от этиологии и сроков заболевания, возраста пациента и доступности МРТ или КТ.

Широкое применение высокоинформативных методов диагностики наряду с клиническими и лабораторными методами исследования позволили расширить знания о данном заболевании, в том числе о его патоморфологической картине. Так, по данным Канадского реестра (2001) в 86% тромбоз имел поверхностную и в 38% глубокую локализацию, без существенных различий между новорожденными и детьми старше одного месяца. Вовлечение нескольких синусов, наиболее часто поперечного и сигмовидного, наблюдалось более чем у 70% пациентов. Сочетанное поражение синусов имело место чаще у детей старше одного месяца (60%), чем у новорожденных (39%) [47]. По наблюдениям Carvalho KS. и соавт. (2001) наиболее распространенным одиночным CVT у детей является тромбоз поперечного синуса. По данным Sapornik

G. et al. (2011) в 34% случаев CVT явился причиной интравентрикулярного кровоизлияния у доношенных новорожденных, часто в сочетании с кровоизлиянием в таламус. Повреждения вещества мозга при CVT у детей исследователи описывают в спектре: цитотоксический и вазогенный отек (часто обратимые), геморрагический венозный инфаркт [16, 24, 48].

Лечение CVT должно проводиться в многопрофильной детской больнице, основой его является воздействие на основной этиологический фактор, антикоагулянтная и поддерживающая терапия. Целью антикоагулянтной терапии является ограничение распространения существующего тромба и предотвращение образования тромбов в дальнейшем. Варианты для лечения новорожденных и детей включают в себя гепарин или низкомолекулярный гепарин в виде внутривенного или подкожного введения в течение 7–10 дней, с последующим приемом пероральных антикоагулянтов в течение 3–6 месяцев для предотвращения рецидива заболевания [17, 20, 23]. Как правило, терапия прекращается через 6 месяцев после острого периода, но может быть продлена после гематологической оценки в зависимости от возраста пациента и его клинического состояния [17]. Данный метод лечения широко применяется у детей с CVT, особенно в возрасте старше одного месяца (66%). Проведенные исследования показали не только отсутствие геморрагических осложнений такой терапии, но и безопасность ее при тромбозах, сопровождающихся внутривенными кровоизлияниями [20, 39, 47].

Кроме того, необходимо помнить, что пациенты, перенесшие CVT, подвергаются риску рецидива или тромбоза другой локализации в будущем. В связи с этим, даже при обнаружении этиологического фактора CVT, обязательным условием является выполнение анализа крови на тромбофилию пациенту, а также его родственникам первой линии, что позволит выявить членов семьи с бессимптомными тромбозами. При наличии протромботических факторов, следует информировать обследуемых о необходимости своевременного введения антикоагулянта в случае возникновения ситуаций, которые могут привести к тромбообразованию [14, 16, 28, 42]. В частности, таковыми являются аутоиммунные процессы, инфекции, дегидратация, травма, почечная недостаточность, онкологические и гематологические нарушения, продолжительность оперативного вмешательства более 45 минут, хирургические операции высокой степени травматичности, катетеризация центральных вен и длительное стояние центрального венозного катетера, необходимость длительной иммобилизации, лечение гормональными антибактериальными препаратами [3, 47].

Таким образом, CVT, являясь значимой причиной потенциально обратимого инсульта у детей, требует высокого уровня настороженности и информированности детских специалистов любого профиля, так как оперативность в диагностике и соответствующее

лечение приводит к росту числа благоприятных исходов. В связи с этим, изучение клинико-функциональных и нейрорадиологических характеристик данного заболевания, определение более эффективных методов лечения в острый период заболевания и вторичной профилактики является актуальной задачей современной детской неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Л.А., Машин В.В. Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии. Издание 2-е, дополненное и исправленное. СПб, 2015. 132 с.
2. Богданов Э.И., Заббарова А.Т. Церебральные венозные тромбозы // Неврологический вестник. 2003. Т. XXXV, вып.1-2. С. 52–57.
3. Васькова Е.С., Готов А.С., Иващенко Т.Э. Современные подходы к диагностике современных тромбофилий // Российский педиатрический журнал. 2008. № 5. С. 48–53.
4. Гераскина В.П., Думова С.В. В кн.: Неонатология: национальное руководство [под ред. Н.Н. Володина]. М: ГЭОТАР-Медицина, 2009. 848 с.
5. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. М., 2008.
6. Машин В.В., Белова Л.А., Прошин А.Н. и др. Клинические проявления церебральной венозной недостаточности у детей с дисплазией соединительной ткани. Всероссийская конференция с международным участием «Nexus Medicus Venous Forum 2016: Артерио-венозные расстройства при неврологической и соматической патологии». Казань, 16–17 мая 2016 г. Сборник тезисов. Ульяновск: УлГУ, 2016. 66 с.
7. Скоромец А.А., Тадтаева З.Г., Пак Т.Е., Скоромец А.П. Генетические признаки тромбофилии у детей и подростков при инсульте // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2011. Вып. 4. С. 62–68.
8. Agrawal D., Naik V. Postoperative cerebral venous infarction // J Pediatr Neurosci. 2015 Jan-Mar. № 10(1). P. 5–8.
9. Bacciedoni V., Attie M., Donato H. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Thrombosis in newborn infants // Arch Argent Pediatr. 2016, Apr 1, № 114(2). P. 159–166.
10. Battal B., Hamcan S., Akgun V. et al. Brain herniations into the dural venous sinus or calvarium: MRI findings, possible causes and clinical significance // Eur Radiol. 2016 Jun. № 26(6). P. 1723–1731.
11. Baumgartner R.W., Studer A., Arnold M. et al. Recanalisation of cerebral venous thrombosis // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003. № 74. P. 459–461.
12. Belova L., V.Mashin. Venous Discirculation in Chronic Forms of Cerebrovascular Pathology. Moscow: LLC "All Print", 2016. 92p.
13. Black D.F., Rad A.E., Gray L.A. Cerebral venous sinus density on noncontrast CT correlates with hematocrit // AJNR Am J Neuroradiol. 2011. Vol. 32(7). P. 1354–1357.
14. Bozzola E., Bozzola M., Colafati G.S. et al. Multiple cerebral sinus thromboses complicating meningococcal meningitis: a pediatric case report // IBMC Pediatr. 2014 Jun. 13. № 14. P. 147.
15. Bracken J., Barnacle A., Ditchfield M. Potential pitfalls in imaging of pediatric cerebral sinovenous thrombosis // Pediatr Radiol. 2013. Vol. 43(2). P. 219–231.
16. Carducci C., Colafati G.S., Figà-Talamanca L. et al. Cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) in children: what the pediatric radiologists need to know // Radiol Med. 2016 May. Vol. 121(5). P. 329–341.
17. Carpenter J., Tsuchida T. Cerebral sinovenous thrombosis in children // Curr Neurol Neurosci Rep. 2007. Vol. 7(2). P. 139–146.
18. Carriero A., Stecco A., Saponaro A. Whole-body imaging. Idelson-Gnocchi, Naples. 2011.
19. Carvalho K.S., Bodensteiner J.B., Connolly P.J., Garg B.P. Cerebral venous thrombosis in children // J. Child Neurol. 2001. Vol. 16. P. 574–580.

20. Dai A.I. Paediatric cerebral venous thrombosis // *J Pak Med Assoc.* 2006 Nov. Vol. 56(11). P. 531–535.
21. Dlamini N., Billingham L., Kirkham F.J. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children // *Neurosurg Clin N Am.* 2010. Vol. 21(3). P. 511–527.
22. Empson M., Lassere M., Craig J., Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant // *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr. Vol. 18(2): CD002859.
23. Finkel L., Piantino J., Goldstein J., Wainwright M.S. Venous stroke and status epilepticus due to milk-induced anemia in a child // *Pediatr Emerg Care.* 2015 Feb. Vol. 31(2). P. 129–131.
24. Hedlund G.L. Cerebral sinovenous thrombosis in pediatric practice // *Pediatr Radiol.* 2013. Vol. 43. P. 173–188.
25. Gonzalez-Hernandez J., Daoud Y., Styers J. et al. Central venous thrombosis in children with intestinal failure on long-term parenteral nutrition // *J Pediatr Surg.* 2016 May. Vol. 51(5). P. 790–793.
26. Jackson B.F., Porcher F.K., Zaptin D.T., Losek J.D. Pediatric sinovenous thrombosis in children: diagnosis and treatment // *Pediatr Emerg Care.* 2011. Vol. 27(9). P. 874–880.
27. Jonas K.T., Lee S.K., Agid R. et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children // *Neuroimaging Clin N Am.* 2007. Vol. 17. P. 239–244.
28. Klostermeier U.C., Limperger V., Kenet G. et al. Role of protein S deficiency in children with venous thromboembolism. An observational international cohort study // *Thromb Haemost.* 2015. Vol. 113(2). P. 426–433.
29. Krasnokutsky M.V. Cerebral venous thrombosis: a potential mimic of primary traumatic brain injury in infants // *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Sep. Vol. 197(3). P. 503–507.
30. Leach J.L., Fortuna R.B., Jones B.V., Gaskill-Shipley M.F. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls // *Radiographics.* 2006 Oct. Vol. 26, Suppl 1. P. 19–41.
31. Limperger V., Klostermeier U.C., Kenet G. et al. Clinical and laboratory characteristics of children with venous thromboembolism and protein C-deficiency: an observational Israeli-German cohort study // *Br J Haematol.* 2014 Nov. Vol. 167(3). P. 385–393. doi: 10.1111/bjh.13039. Epub 2014 Jul 18.
32. Mashin V., Belova L., Proshin A. et al. Clinical manifestations of cerebral venous insufficiency in children with connective tissue dysplasia // *International Angiology. UIP Chapter meeting-Rome,* 2016. Vol. 35. Suppl. 1 to №2. P. 94–95.
33. Mashin V., Belova L., Moiseyev M. et al. Clinical-neurological and neuroimaging of diagnosis of venous stroke // *International Angiology.* 2016 April. Vol. 35. Suppl. to issue N2. P.94.
34. Michel M., Haberlandt E., Baumann M. et al. Postdural Puncture Superior Sagittal Sinus Thrombosis in a Juvenile Case of Clinically Isolated Syndrome // *Case Rep Pediatr.* 2015 (2015). Article ID 358164.
35. Moiseev M., Mashin V., Belova L. et al. Clinical-imaging features of venous strokes // *Journal of Non Invasive Vascular Investigation.* HNIVI-16-003. <http://www.heraldopenaccess.us/journals/Non-Invasive-Vascular-Investigation/>.
36. Mullins M.E., Grant P.E., Wang B. et al. Parenchymal abnormalities associated with cerebral venous thrombosis: assessment with Diffusion-Weighted MR Imaging // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004. Vol., 25(10). P. 1666–1675.
37. Özdemir H.H., Varol S., Akil E. et al. Evaluation of cerebral venous thrombosis secondary to oral contraceptive use in adolescents // *Neurol Sci.* 2015 Jan. Vol. 36(1). P. 149–153.
38. Presicci A., Garofoli V., Simone M. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high dose corticosteroids: a case report of a childhood multiple sclerosis // *Brain Dev.* 2013. Vol. 35(6). P. 602–605.
39. Puccinelli F., Deiva K., Bellesme C. et al. Cerebral venous thrombosis after embolization of pediatric AVM with jugular bulb stenosis or occlusion: management and prevention // *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Nov. Vol. 18(6). P. 766–773.
40. Rahmanian R., Wan Fook Cheung V., Chadha N.K. Non-fatal extensive cerebral venous thrombosis as a complication of adenotonsillectomy // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015 Feb. Vol. 79(2). P. 254–258.
41. Ritchey Z., Hollatz A.L., Weitzenkamp D. et al. Pediatric Cortical Vein Thrombosis: Frequency and Association With Venous Infarction // *Stroke.* 2016 Mar. Vol. 47(3). P. 866–868.
42. Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R.D.Jr. et al. American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2011 Apr. 42(4). P. 1158–1192.
43. Sébire G., Tabarki B., Saunders D.E. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome // *Brain.* 2005. Vol. 128(3). P. 477–489.
44. Suppiej A., Gentilomo C., Saracco P. et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis // *Thromb Haemost.* 2015. Vol. 113. P. 1270–1277.
45. Tarby I.J., Volpe J.J. Intraventricular hemorrhage in the Premature Infant // *Clin North Am.* 1982. Vol. 29. P. 1077–1104.
46. Thamburaj K., Choudhary A. Hyperintense vessel sign: isolated cortical venous thrombosis after l-asparaginase therapy // *Pediatr Radiol.* 2009. Vol. 39. P. 757.
47. deVeber G., Andrew M., Adams C. et al. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children // *N Engl J Med.* 2001. Vol. 345(6). P. 417–423.
48. Yoshikawa T, Abe O, Tsuchiya K et al. Diffusionweighted magnetic resonance imaging of dural sinus thrombosis // *Neuroradiology.* 2002. Vol. 44. P. 481–488.

REFERENCES

1. Belova L.A., Mashin V.V. *Venoznaya distsirkulyatsiya pri khronicheskikh formakh tserbrovaskulyarnoi patologii.* St.Petersburg, 2015. 132 p. (in Russian)
2. Bogdanov E.I., Zabbarova A.T. *Neurologicheskii vestnik.* 2003. Vol. XXXV, № 1-2. pp. 52–57. (in Russian)
3. Vashukova E.S., Glotov A.S., Ivashchenko T.E. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal.* 2008. № 5. pp. 48–53. (in Russian)
4. Geras'kina V.P., Dumova S.V. In: *Neonatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [ed. N.N. Volodin]. Moscow: GEOTAR-Meditsina, 2009. 848 p. (in Russian)
5. Kornienko V.N., Pronin I.N. *Diagnosticheskaya neuroradiologiya.* Moscow, 2008. (in Russian)
6. Mashin V.V., Belova L.A., Proshin A.N. et al. *Proceedings of the All-Russian Conference with International Participation «Nexus Medicus Venous Forum 2016: Arterio-venoznye rasstrojstva pri neurologicheskoi i somaticheskoi patologii».* Kazan, 16–17 may 2016. Ulyanovsk: UIGU, 2016. 66 p. (in Russian)
7. Skoromets A.A., Tadaeva Z.G., Pak T.E., Skoromets A.P. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2011. № 4. pp. 62–68. (in Russian)

Поступила 03.03.17.