

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО  
Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т. Е.  
Проверил: д.м.н., ассистент Моргун А. В.

Реферат  
«Тромбоз центральных венозных синусов у детей»

Выполнил: врач-ординатор Душанина М. О.

Красноярск  
2020 г.

## **Содержание**

Список сокращений3

Введение4

Литературный обзор4

Факторы риска развития ЦВСТ7

Клиника8

Диагностика10

Лечение12

Тромбоз церебральных венозных синусов у новорожденных17

Заключение19

Список литературы:20

## **Список сокращений**

АЧТВ - Активированное частичное тромбопластиновое время

ВЖК – Внутривенное кровоизлияние

ИВЛ – Искусственная вентиляция легких

КТ – Компьютерная томография

МРТ - Магнитно-резонансная томография

МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография

НМГ - Низкомолекулярный гепарин

НФГ - Нефракционированный гепарин

РДС - Респираторный дистресс-синдром

ЦВСТ - Церебральный венозный синусовый (синусовый) тромбоз

PSD – Дефицит протеина S

## **Введение**

Церебральный венозный синусовый (синовенозный) тромбоз (ЦВСТ) в детском возрасте является редким, но недостаточно распознанным заболеванием, как правило, с многофакторной этиологией, с неврологическими осложнениями, наблюдаемыми у 40% выживших, и смертностью, приближающейся к 10%. Расширяется спектр перинатальных повреждений головного мозга, связанных с неонатальным ЦВСТ. Несмотря на значительное совпадение факторов риска для ЦВСТ у новорожденных и детей старшего возраста и детей, между группами существуют определенные различия. Клинические симптомы часто неспецифичны, что может затенить диагноз и задержать лечение. Хотя заболеваемость и смертность являются значительными, ЦВСТ рецидивирует реже, чем артериальный ишемический инсульт у детей. Надлежащее ведение может снизить риск рецидива и улучшить исход, однако рандомизированных контролируемых исследований в поддержку применения антикоагулянтов у детей не существует. [1]

## **Литературный обзор**

По данным немногочисленных исследований, заболеваемость ЦВСТ у детей составляет 0,34-0,67/100 000 детей в год, чаще среди новорожденных (27–35% от общего объема количество ЦВСТ) и у детей в первые 6 месяцев жизни. Заболеваемость ЦВСТ у новорожденных оценивается в 40,7 на 100 000 живорожденных в год, с худшим неврологическим исходом по сравнению с другими возрастными группами [2]. Данные показатели, вероятно, являются заниженными по нескольким причинам: чрезвычайная вариабельность анатомии вен и синусов; быстрая реканализация тромба при ЦВСТ; частое отсутствие у детей, особенно у новорожденных, очаговой неврологической симптоматики при ЦВСТ; использование в ряде случаев старых методов визуализации [3]. Кроме того, отсутствие доказательств, подтверждающих эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у детей, основного метода лечения данного состояния, также может снижать мотивацию для диагностики ЦВСТ, особенно при сопутствующем кровотечении [3].

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 [4]. 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. Гематоэнцефалический барьер на данном этапе еще не выполняет полностью свою функцию из-за малого количества астроцитов и высокой проницаемости сосудистой стенки [3]. 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. Венозная система у недоношенных детей имеет свои особенности: в стенке венозных сосудов слабо развиты средний и наружный слой, 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 [3]. Выделение этиологических факторов развития ЦВСТ 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 тромбофилического состояния. В случае сочетания наследственной тромбофилии и приобретенных аномалий гемостаза риск церебральных тромбозов многократно возрастает. По данным различных авторов, у детей с ЦВСТ 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 ЦВСТ, 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 тромбоэмболии, 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 ЦВСТ. 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 ЦВСТ, 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 тромбофилические 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 ЦВСТ. 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. [3, 5].

В целом, этиологический фактор является идентифицированным в большинстве случаев ЦВСТ у детей, а частота идиопатических случаев составляет лишь 3%, по сравнению 10–25% случаев у взрослых [3]. Спектр же факторов риска ЦВСТ 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 ЦВСТ явились гестационные и перинатальные осложнения (24–51%), дегидратация (25–30%), менингит (18%), стойкая легочная гипертензия, порок сердца, дефицит питания [3]. При этом перинатальные осложнения включали: гипоксию при рождении, преждевременный разрыв плодных оболочек, материнские инфекции, отслойку плаценты и гестационный диабет [3]. 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 [3].

## Факторы риска развития ЦВСТ

Как и в случае со взрослыми, ЦВСТ у новорожденных, младенцев и детей часто является многофакторным в этиологии. Эти состояния включают в себя общие детские болезни, такие как лихорадка, инфекция, обезвоживание и анемия, а также острые и хронические заболевания, такие как врожденные пороки сердца, нефротический синдром, системная красная волчанка и злокачественные новообразования. Существуют материнские и неонатальные факторы риска развития синовенозного тромбоза в перинатальном периоде, которые аналогичны таковым у детей старшего возраста.

**Таблица 2. Факторы риска развития ЦВСТ. [1]**

<b>В неонатальном периоде</b>	<b>В детском возрасте</b>
Хориоамнионит у матери	Обезвоживание
Врожденная диафрагмальная грыжа	Гипертермия
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	Гипоксически-ишемические повреждения головного мозга
Врожденный порок сердца	Инфекции головы и шеи (менингит, синусит, средний отит и мастоидит и др)
Лечение ЭКМО	Инфекция верхних дыхательных путей
Пневмония	Гидроцефалия ( $\pm$ вентрикулоперитонеальный шунт)
Сильное обезвоживание	Серповидно-клеточная анемия, железодефицитная анемия
Полицитемия	Талассемия
Неонатальная инфекция	Аутоиммунная гемолитическая анемия
ИВЛ при рождении	Аутоиммунные расстройства
Асфиксия при рождении (оценка по шкале Апгар $< 7$ на 5 минуте жизни)	Болезнь Бехчета
Синдром аспирации мекония	Синдром антифосфолипидных антител
Диабет матери	Тиреотоксикоз
Гипертензия у матери	Системная красная волчанка
	Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь

Крона
Гомоцистинурия
Диабетический кетоацидоз
Синдром Дауна
Применение глюкокортикостероидов
Применение оральных контрацептивов
Употребление наркотиков
Гемолитическо-уремический синдром
Нефротический синдром
Врожденные пороки сердца
Опухоли центральной нервной системы
Лейкемия, лимфомы
Синдром Кушинга
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

## Клиника

По данным К.Fitzgerald и соавт., у большинства (81%) новорожденных со значимым ЦВСТ неспецифическая клиническая симптоматика, представленная судорогами (55%), проявлениями респираторного дистресс-синдрома (РДС) (19%), апноэ (19%), может отмечаться при рождении и в течение первой недели жизни. Согласно M.Nwosu и соавт, раннее появление клинических симптомов связано с наличием таких факторов, как РДС, асфиксия, дистресс плода, недоношенность и низкая оценка по шкале Апгар. ЦВСТ, спровоцированный дегидратацией, характеризуется поздним появлением клинических симптомов. Как правило, время появления первых симптомов не коррелирует с выраженностью радиологических изменений [6].

Несмотря на то, что церебральный синовенозный тромбоз встречается редко, он может наблюдаться в антенатальном периоде уже во втором триместре и обнаруживается с помощью ультразвукового доплеровского ультразвукового исследования плода в реальном времени. Зарегистрированные случаи, вероятно, являются недооценкой частоты, так как характеристики визуализации имитируют характеристики внутричерепной опухоли. Тромбоз часто возникает в задней ямке и может быть связан с пороками развития твердой мозговой оболочки, такими как дуральные артериовенозные шунты. Может произойти спонтанная регрессия тромбоза с благоприятным исходом. Венозная дренажная система плода может быть менее восприимчивой к тромбозу по сравнению с

новорожденным, так как анастомозы плода могут привести к тому, что плод сможет перенаправить венозный кровоток.

Симптомы тромбоза венозного синуса, как правило, изолированные и развиваются в течение нескольких дней (головная боль, тошнота, апатия). У детей младшего возраста часто появляются судороги. У новорожденных выявляются напряжение родничка, расширение кожных вен головы и отечность век [6].

Клинические признаки ЦВСТ не специфичны, могут варьировать от очень незначительных (отказ от пищи, возбудимость, сонливость) до очень выраженных (кома). Судорожный синдром, повышение температуры тела, угнетение церебральной активности, а также дыхательные нарушения и апноэ – частые симптомы ЦВСТ у новорожденных и грудных детей [6]. Судороги зачастую носят сложнопарциальный и генерализованный характер, и такие дети нуждаются в применении парентеральных противосудорожных препаратов и базовых антиконвульсантов. При переходе ЦВСТ на корковые вены (корковый венозный инфаркт мозга) типичны парциальные судороги и развитие пареза на стороне, где отмечались судороги.

Нередкими симптомами ЦВСТ являются дисфункции черепных нервов в виде офтальмопареза, экзофтальма, пареза отводящего и лицевого нервов, бульбарной симптоматики [6]. Характер и очаговая симптоматика поражения того или иного черепного нерва зависят от поражения определенного венозного коллектора.

При тромбозе в системе прямого синуса и глубоких вен мозга развиваются двусторонние инфаркты таламусов с отеком глубинных структур мозга, обязательной последующей геморрагической трансформацией венозных инфарктов по типу «пальцевых отпечатков» или в виде сливной гематомы в глубине очага. Нередко развитие тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний. Все это проявляется клинической картиной отека мозга, снижением сознания, комой, тяжелыми генерализованными судорогами, что определяет неблагоприятный прогноз.

Таблица 2. Клинические проявления у детей старшего возраста [1]

<b>Симптомы и признаки церебрального синовенозного тромбоза у детей старшего возраста</b>
Судороги (очаговые, генерализованные)
Паралич черепных нервов (VI)
Пониженный уровень сознания и кома
Вялость
Тошнота, рвота
Головная боль
Нарушения зрения (преходящие помутнения, снижение остроты зрения, слепота), отек диска зрительного нерва
Односторонний парез
Дыхательная недостаточность (у новорожденных)
Дрожащие движения (у новорожденных)

## Диагностика

Из-за неспецифического и часто стертого начала, широкого спектра этиологических факторов и клинических проявлений заболевания, нейровизуализация имеет важнейшее значение для диагностики ЦВСТ у детей. Это является особенно актуальным для новорожденных, у которых клиника ЦВСТ 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 ЦВСТ. Методика исследования и нейровизуализационная картина ЦВСТ у детей сходна с таковой у взрослых, однако некоторые отличия все же существуют. [3]

Своевременная диагностика и лечение критически важны для оптимизации результата. Как и в случае артериального ишемического инсульта, «время - мозг» должно быть руководящим принципом в управлении ЦВСТ. Следует начать с повышения осведомленности о клинических признаках и симптомах, особенно среди лиц, оказывающих первую медицинскую помощь детям, подвергающимся наибольшему риску - новорожденным, детям с острыми инфекциями головы/шеи и детям с такими хроническими заболеваниями, которые несут повышенный риск тромбоэмболии. К этим хроническим заболеваниям высокого риска относятся заболевания с врожденным пороком сердца, нефротическим синдромом, иммунологическими расстройствами, анемией и лейкозией. Триада симптомов - прогрессирующая постоянная головная боль, измененный психический статус и рвота - должна побудить к рассмотрению диагноза ЦВСТ и оценке нейровизуализации, конкретно нацеленной на это состояние. Неврологические консультации и прямой диалог с рентгенологами являются важными стратегиями для определения наилучшего способа и сроков визуализации, чтобы своевременно определять решения по лечению. [7]

Можно использовать различные способы визуализации. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и МР-венография предлагают наиболее подробные и чувствительные средства для оценки бремени сгустка и степени повреждения паренхимы. Большая доступность МРТ и улучшенное качество изображения, особенно с магнитами повышенной прочности, означает, что неинвазивная визуализация в значительной степени заменила катетерную ангиографию для диагностики ЦВСТ. Компьютерная томография (КТ) и КТ-венография обеспечивают в целом высокую чувствительность для выявления тромбоза, но менее специфичны и менее чувствительны для характеристики повреждения головного мозга. Например, Roland et al. обнаружили, что

неусиленная КТ имеет 73% чувствительности для правильной идентификации ЦВСТ, с очень низким уровнем ложноположительных результатов. [7]

Совершенствование методов визуализации способствует лучшему выявлению венозного тромбоза и вторичного повреждения мозга, а в некоторых случаях может даже помочь определить причину ЦВСТ. Методика исследования и нейровизуализационная картина ЦВСТ у детей сходна с таковой у взрослых, однако некоторые отличия все же существуют.

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

Так, ЦВСТ у новорожденных можно предположить при выявлении отсутствия кровотока при ультразвуковой чрезродничковой доплерографии. Однако при частичной окклюзии эта методика может быть недостоверной [3]. По данным Канадского реестра, с помощью энергетической доплерографии ЦВСТ тромбоз у новорожденных выявлен в 83,3% случаев [3]. 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 ЦВСТ необходимо использовать другие методы нейровизуализации, хотя применение ультразвуковых методов остается актуальным в качестве дополнительных.

КТ является методом первого выбора при подозрении на ЦВСТ 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 ЦВСТ, в последующем для динамического наблюдения выполняются повторные КТ-исследования [8]. 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 [3, 9]. Гиперденсивность тромба при бесконтрастной КТ обычно исчезает через 7 дней, но может присутствовать дольше в случае более крупного тромба [3]. Косвенными признаками ЦВСТ 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 [3]. При подозрении у ребенка на ЦВСТ 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 [3].

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

Дифференциальный диагноз ЦВСТ следует проводить с нормой, прежде всего, при МСКТ без введения контрастного препарата за счет ошибочной интерпретации комбинации немиелинизированного головного мозга со сниженной плотностью и физиологической полицистемией, приводящей к повышению плотности от просвета синусов, а также с вариантами развития синусов твердой мозговой оболочки [10]. Тромбоз церебральных венозных синусов у новорожденных

## Лечение

Детям с тромбозом центральных венозных синусов (ЦВСТ), без признаков значимого внутричерепного кровоизлияния, необходимо проводить антикоагулянтную терапию первоначально препаратами нефракционированными гепаринами (НФГ) или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) с последующим переходом на НМГ или АВК в течение минимум 3 мес. В случае выявления радиологической картины неполной реканализации ЦВСТ по истечению 3 месяцев, или если имеет место характерная клиническая симптоматика, мы предлагаем продолжить антикоагулянтную терапию еще в течение 3 мес. Антикоагулянтная терапия возможна даже если у ребенка имеет место значимое кровоизлияние. Если же проведение антикоагулянтной терапии в данном случае невозможно, необходимо проведение радиологического мониторинга тромбоза в течение 5-7 дней. В случае выявления в этот период роста и распространения тромба, мы рекомендуем проведение антикоагулянтной терапии. В случае наличия потенциально возобновляющихся факторов риска (например, нефротический синдром, терапия L-аспаргиназой) мы предлагаем возобновлять у пациентов с ЦВСТ проведение профилактической антикоагулянтной терапии во время повторного возникновения таких факторов риска. Проведение рутинной тромболитической терапии, тромбэктомии или хирургической декомпрессии у детей с ЦВСТ нецелесообразно, т.к. эти манипуляции резко повышают риск летального исхода. Данные методы лечения могут применяться лишь в

тяжелых случаях ЦВСТ, при которых не было получено улучшения от терапии НФГ. [11]

**Таблица** Особенности лечебной тактики и контроль эффективности терапии при назначении гепаринов

<b>Нефракционированный гепарин (НФГ)</b>	<b>Низкомолекулярный гепарин: далтепарин натрий, ревиварин натрий, эноксапарин натрий</b>
Непрерывная в/в инфузия	Вводится подкожно 2–3 раза в сут
Нагрузочная доза 75 Ед/кг болюсно за 10 мин Поддерживающая доза 28 Ед/кг в час с дальнейшей коррекцией Целевые значения: увеличение АЧТВ в 2–2,5 раза	С терапевтической целью препарат вводится в начальной дозе 100–120 Ед/кг 2 раза, п/к с последующей коррекцией по результатам анти-Ха активности гепарина в целевом диапазоне 0,4–0,8 Ед/мл (при заборе крови через 3–4 ч после введения) С профилактической целью: суточная доза уменьшается в 2 раза от эффективной терапевтической и вводится 1 раз
Контроль осуществляется на основании оценки АЧТВ После завершения подбора дозы контроль АЧТВ необходимо проводить в зависимости от тяжести клинических проявлений тромбоза При лечении угрожающих жизни тромбозов, тяжелом состоянии ребенка контроль должен проводиться ежедневно, в более легких случаях — 1 раз в 2–3 дня Контроль обязателен при смене препарата	Забор крови для определения анти-Ха активности гепарина проводится через 4 ч после введения препарата Частота контроля анти-Ха активности гепарина проводится 1 раз в 2–4 дня до достижения целевых результатов; после стабилизации — 1–4 раза в мес
Не рекомендуется использовать более 3 нед из-за возможного развития осложнений — остеопороза, гепарининдуцированной тромбоцитопении	Может использоваться более продолжительным курсом (более 3 нед)
При резистентности терапии НФГ проводится введение антитромбина III или СЗП с целью дотации естественных антикоагулянтов, при этом контроль АЧТВ проводится ежедневно или 1 раз в 2 дня, в том числе перед введением антитромбина и сразу после него	-

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, СЗП — свежемороженая плазма, в/в — внутривенное введение, п/к — подкожное введение, анти-Ха — антикоагулянтная активность.

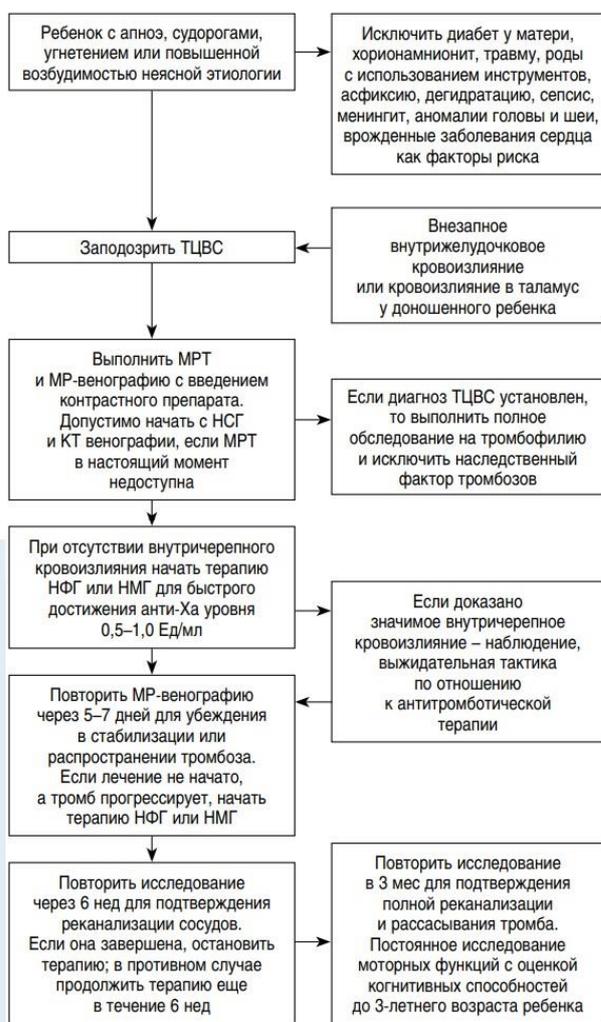
[12]

<b>Нефракционированный гепарин (НФГ)</b>	<b>Низкомолекулярный гепарин (НМГ): далтепарин натрий, ревиварин натрий, эноксапарин натрий</b>
Непрерывная в/в инфузия	Вводится подкожно 2-3 раза в сут
Нагрузочная доза 75 Ед/кг болюсно за 10 мин Поддерживающая доза 28 Ед/кг в час с дальнейшей коррекцией Целевые значения: увеличение АЧТВ в 2-2,5 раза аз	С терапевтической целью препарат вводится в начальной дозе 100-120 Ед/кг 2 раза, п/к с последующей коррекцией по результатам анти-Ха активности гепарина в целевом диапазоне 0,4-0,8 Ед/мл (при заборе крови через 3-4 ч после введения) С профилактической целью: суточная доза уменьшается в 2 раза от эффективной терапевтической и вводится 1 раз
Контроль осуществляется на основании оценки АЧТВ После	Забор крови для определения анти-Ха активности гепарина проводится

<p>завершения подбора дозы контроль АЧТВ необходимо проводить в зависимости от тяжести клинических проявлений тромбоза При лечении угрожающих жизни тромбозов, тяжелом состоянии ребенка контроль должен проводиться ежедневно, в более легких случаях — 1 раз в 2-3 дня Контроль обязателен при смене препарата</p>	<p>через 4 ч после введения препарата Частота контроля анти-Ха активности гепарина проводится 1 раз в 2-4 дня до достижения целевых результатов; после стабилизации — 1-4 раза в мес</p>
<p>Не рекомендуется использовать более 3 нед из-за возможного развития осложнений — остеопороза, гепарининдуцированной тромбоцитопении)</p>	<p>Может использоваться более продолжительным курсом (более 3 нед</p>
<p>При резистентности терапии НФГ проводится введение антитромбина III или СЗП с целью дотации естественных антикоагулянтов, при этом контроль АЧТВ проводится ежедневно или 1 раз в 2 дня, в том числе перед введением антитромбина и сразу после него -</p>	

*Примечание.* АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, СЗП — свежемороженая плазма, в/в — внутривенное введение, п/к — подкожное введение, антика — антикоагулянтная активность.

J. Yang и соавт. [6] предложили алгоритм диагностики и лечения ЦВСТ у новорожденных (см. рисунок).



В последнем, 9-м издании рекомендаций от 2012 г. по антитромботической терапии у детей и новорожденных Американской коллегией специалистов в области торакальной медицины (American College of Chest Physicians) для новорожденных с ЦВСТ без выраженного внутривентрикулярного кровоизлияния предложена антикоагулянтная терапия (стартовая терапия НФГ с последующим переходом на НМГ) с минимальной длительностью 6 нед, но не более 3 мес, независимо от результатов нейровизуализации на максимальном сроке терапии. Для новорожденных с ЦВСТ, сопровождающимся значительным внутривентрикулярным кровоизлиянием, рекомендуют либо проводить антикоагулянтную терапию, либо контролировать размеры тромба с помощью визуализирующих методов в течение 5–7 дней с последующим назначением антикоагулянтной терапии в случае увеличения тромба. В случае распространения тромба

антикоагулянтную терапию назначают независимо от геморрагических проявлений [13].

Своевременно начатое лечение повышает шансы благополучного исхода. Необходимо сразу назначать адекватную терапевтическую дозу антикоагулянтов, поскольку назначение недостаточной дозы снижает шансы детей на выздоровление. У новорожденных предпочтительно применение НМГ, например, эноксапарина. Применение НФГ у новорожденных затруднено в связи с малопредсказуемой биодоступностью и особенностями подбора дозы, а также сложностью осуществления постоянной инфузии. В случае назначения НФГ нагрузочную дозу препарата вводят внутривенно струйно. Затем поддерживают анти-Ха активность на уровне 0,35–0,7 Ед/мл [13]

Нет достоверных клинических данных по терапевтическому диапазону для НФГ у детей. Подбор доз НФГ по длительности активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у новорожденных не является оптимальным. Например, базовые значения АЧТВ у новорожденных выше, чем у взрослых. Следовательно, терапевтические диапазоны меньше. Эти различия особенно увеличиваются при снижении количества антитромбина III. В связи с тем, что риск остеопороза у детей выше, чем у взрослых, длительное применение НФГ должно быть исключено. После болюсного введения нагрузочной дозы 75 Ед/кг терапевтический эффект достигается через 10 мин и длится 4–6 ч. Поддерживающая доза для детей в возрасте до 2 мес составляет 28 Ед/кг/ч, до 1-го года – 20 Ед/кг/ч. Применение НМГ у новорожденных имеет ряд неоспоримых преимуществ: минимальный мониторинг, отсутствие взаимодействия с другими препаратами или питанием, низкая вероятность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении и остеопороза. С другой стороны, предсказуемость антикоагулянтного эффекта при дозах, рассчитанных на 1 кг массы тела, меньше, чем у взрослых. Подбор терапевтической дозы с целевым диапазоном анти-Ха активности от 0,5 до 1,0 ЕД/мл в образце, взятом через 4–6 ч после подкожной инъекции. Например, в случае применения эноксапарина у детей до 2-месячного возраста терапевтическая доза составляет 1,5 мг/кг каждые 12 ч. Для детей старше 2 мес с терапевтической целью препарат назначают в дозе 1,0 мг/кг/12 ч. При назначении дальтепарина терапевтическая доза составляет  $129 \pm 43$  Ед/кг/24 ч. Физиологические особенности новорожденных и грудных детей могут привести к тому, что применение одинаковой дозы препарата у разных детей или изменение статуса одного и того же ребенка вызовет избыточную, ожидаемую или недостаточную гипокоагуляцию [13]. Около 50% новорожденных в результате лечения антикоагулянтами полностью выздоравливают в сроки от 6 нед до 3 мес после установления диагноза ЦВСТ, а реканализация наблюдается в 65% случаев через 6 мес и в 75% случаев через 1 год. Первая оценка реканализации обычно проводится через 6 нед от начала терапии, если проходимость синуса восстановилась

полностью, то показана отмена антикоагулянтов. Если реканализация неполная, то следует продолжать терапию в течение еще 6 нед (3 мес) [13].

Раннее нейрохирургическое вмешательство может быть необходимо при венрикуломегалии вследствие обструктивной гидроцефалии. Нередко возникает вопрос, какие методы лабораторного обследования следует использовать при подозрении на ЦВСТ или с целью оценки его риска. В настоящее время не получено убедительных данных, свидетельствующих о возможности использования лабораторных методов для оценки риска тромбоза или его рецидива. Убедительно показано, что ЦВСТ у детей, особенно окклюзирующий, может протекать без значимого повышения D-димеров. С другой стороны, повышение концентрации данного маркера в крови может наблюдаться и при состояниях, не связанных с тромбозом (наличие гематомы, опухоли, в послеоперационном периоде). Исходя из этого, данный тест не применяют как единственный и облигатный маркер тромбоза или как показатель для мониторинга антикоагулянтной терапии. В целом, показатели гемостаза определяют и анализируют с учетом возрастных норм для своевременного выявления гипер- и гипокоагуляции, а соответственно, склонности к тромботическим либо геморрагическим осложнениям, особенно при необходимости инвазивных вмешательств на фоне антикоагулянтной терапии [13].

### **Тромбоз церебральных венозных синусов у новорожденных**

Вместе с тем, в своей обзорной статье Ichord R. [7] отмечает, что продолжительность лечения антикоагулянтами: 3–6 месяцев - разумная продолжительность лечения для пациентов со спровоцированным ЦВСТ; 6–12 месяцев для пациентов со спонтанным неспровоцированным ЦВСТ при отсутствии сильной постоянной тромбофилии; пожизненно для пациентов с тяжелой тромбофилией (тяжелый генетический дефицит белка C или S или антитромбина III, гомозиготный протромбин или мутация Лейдена фактора V, синдром антифосфолипидных антител).

Существующие руководящие принципы по управлению ЦВСТ новорожденных и детей отражают эти противоречия и неопределенности и суммируются следующим образом:

Научное заявление Американской кардиологической ассоциации: для новорожденных следует рассмотреть возможность лечения антикоагулянтами с использованием нефракционированного гепарина (НФГ) или НМГ в случаях с протромботическими расстройствами, множественными церебральными или системными тромбами или с распространяющимся церебральным тромбом после лечения с помощью только поддерживающих мер. Для детей целесообразно лечить НФГ или НМГ во всех случаях, независимо от того, имеется ли вторичное внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК). Тромболизис не рекомендуется у новорожденных, но может рассматриваться у детей более старшего возраста.

Американский колледж торакальных врачей: для новорожденных без ВЖК возможно рассмотреть терапию антикоагулянтами НФГ или НМГ и длительность лечения от 6 недель до 3 месяцев. Для новорожденных с ВЖК, лечение антикоагуляционной терапией (НФГ или НМГ) первоначально или должно быть отложено до тех пор, пока повторная визуализация через 5-7 дней покажет распространение сгустка. Для детей с ЦВСТ без ВЖК, лечение антикоагуляционной терапией (НФГ или НМГ) и переход на варфарин, если это необходимо, в течение минимального периода 3 месяцев. Рассмотрим более длительную терапию антикоагулянтами у детей с неполной реканализацией или продолжающимися симптомами. Тромблизис или тромбэктомия могут быть рассмотрены у детей, которые имеют тяжелую ЦВСТ и не отвечают на терапию антикоагулянтами.

Британский комитет по стандартам гематологии: эти рекомендации относятся ко всем возрастным группам. Дети с ЦВСТ и без ВЖК должны получать терапию антикоагулянтами с НМГ или НФГ и продолжать её в течение минимум 3 месяцев. В случаях обратимой провоцирующей болезни (например, инфекции), в течение 6 месяцев при отсутствии провоцирующей болезни и в течение более длительных периодов времени у пациентов с длительным или генетическим фактором риска или с постоянной симптоматической обструкцией венозного оттока. Они также рекомендуют рассмотреть повторную визуализацию до прекращения терапии антикоагулянтами для всех пациентов, у которых есть текущие симптомы, относящиеся к венозному тромбозу, и у пациентов, у которых оценка степени реканализации может изменить решения о продолжительности терапии. У детей со значительным и симптоматическим ВЖК на момент постановки диагноза они рекомендуют отказаться от терапии антикоагулянтами и повторять визуализацию через короткий промежуток времени для оценки распространения сгустка. Те пациенты с минимальным или бессимптомным ВЖК могут быть рассмотрены для лечения терапией антикоагулянтами.

## **Заключение**

В последнее время все больше внимания уделяется острым нарушениям кровообращения, а именно тромбозам венозных синусов. Эта проблема мало освещена отечественными педиатрами и неврологами, что представляет определенный интерес. Предполагается, что около половины всех случаев регистрировавшихся церебральных тромбозов развились в неонатальном периоде, приводятся цифры от 41 до 61,2% у новорожденных.

Тромбоз венозного синуса наиболее часто встречается в неонатальном периоде. Исходом этого состояния оказывается тяжелая инвалидность. Смертность от цереброваскулярных заболеваний – одна из десяти наиболее частых причин в детском возрасте, что определяет необходимость дальнейшего исследования данной проблемы и выбор тактики ведения пациентов из группы риска с целью предупреждения развития у них тромбоза венозного синуса. [14]

Таким образом, ЦВСТ, 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.

## Список литературы:

1. Dlamini N, Billingham L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(3):511-527.
2. Hedlund GL. Cerebral sinovenous thrombosis in pediatric practice // *Pediatr Radiol*. 2013. Vol. 43. P. 173–188.
3. Белова Л. А. Церебральные венозные тромбозы в детском возрасте. *Неврологический вестник* — 2017 — Т. XLIX, вып. 2 — С. 49—56
4. Vacciedoni 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.
5. 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
6. Балашова Е.Н., Виноградова М.А., Ушакова Л.В., Быченко В.Г., Нефедова Е.М., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Тромбоз церебральных венозных синусов у новорожденных. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016; 15(2): 14–19.
7. Ichord R. Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Front Pediatr*. 2017;5:163. Published 2017 Jul 27.
8. Bozzola E., Bozzola M., Colafati G.S. et al. Multiple cerebral sinus thromboses complicating meningococcal meningitis: a pediatric case report // *IBMС Pediatr*. 2014 Jun. 13. № 14. P. 147.
9. Carducci C., Colafati G.S., Figà-Talamanca L. et al. Cerebral sinovenous thrombosis (ЦВСТ) in children: what the pediatric radiologists need to know // *Radiol Med*. 2016 May. Vol. 121(5). P. 329–341.
10. 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
11. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Свиринов П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков.
12. Н.А. Харитоновна, И.А. Беляева, П.В. Свиринов, А.Н. Евдокимова. «Практические аспекты выхаживания новорожденных детей с неонатальными тромбозами» (*Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (1): 92–96)
13. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeysake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2,Suppl):e737-801S.
14. Н.Я. Морозова, М.А. Виноградова, В.В. Зубков, А.А. Буров, Ю.Л. Подуровская, Д.Н. Дегтярев. «Нарушения гемостаза у новорожденных, которым требуется проведение раннего хирургического вмешательства:

актуальные вопросы и нерешенные проблемы». Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. С 30-38.