https://doi.org/10.17116/otorino201782672-76

Септический тромбоз кавернозного синуса

К.м.н., асс. И.Е. БЕРЕСТ[1], орд. С.Н. МИРОНЕЦ[2]

[1]Кафедра оториноларингологии, офтальмологии и урологии (зав. — д.м.н., проф. В.Р. Деменков) Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки, Луганск, ЛНР, 91045; [2]отделение оториноларингологии (зав. — И.Ю. Клименко) Луганской республиканской клинической больницы, Луганск, ЛНР, 91045

Цель обзора — представить современный взгляд на проблемы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения септического тромбоза кавернозного синуса. Особое внимание уделено современным вопросам диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: *септический тромбоз, кавернозный синус, этиология, диагностика, лечение.*

Septic thrombus of the cavernous sinus

I.E. BEREST, S.N. MIRONETS

Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic, 91045

The present review was designed to represent modern views of the problem of etiopathogenesis, clinical features, diagnostics, and treatment of septic thrombus of the cavernous sinus with special reference to the currently available methods for the detection and management of this condition.

Keywords: *cavernous sinus, septic thrombosis, etiology, diagnostics, treatment.*

Септический тромбоз кавернозного синуса (ТКС) — одно из жизнеугрожающих осложнений инфекций области лица, орбиты, уха, околоносовых пазух и ротовой полости. Внедрение современных методов диагностики способствовало расширению представлений об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и течении данного заболевания. Однако разнообразие клинических проявлений, а также трудности диагностики данной патологии часто препятствуют установлению правильного диагноза. Поэтому и в настоящее время вопросы ранней диагностики и эффективной терапии ТКС остаются актуальными.

Цель обзора — представить современные данные по вопросам этиологии патогенеза, клиники, диагностики и лечения септического тромбоза кавернозного синуса.

Анатомия. Церебральные вены направляют кровь в венозные синусы, которые расположены между двумя слоями твердой мозговой оболочки. Кавернозный (пещеристый) синус расположен по бокам турецкого седла: левый и правый пещеристые синусы соединены с помощью переднего и заднего межпещеристых синусов, образуя, таким образом, вокруг гипофиза циркулярный синус, что обусловливает быстрое распространение инфекции на противоположную сторону. Название «пещеристый синус» обусловлено большим количеством соединительнотканных перегородок, которые пронизывают его полость. В кавернозный синус кровь попадает из глазниц через глазные вены и от передней части основания мозга через сфеноидальный синус и среднюю мозговую вену. Вопрос наличия клапанов в лицевых венах остается дискутабельным [1]. При тромбозе кавернозного синуса в процесс вовлекаются: глазодвигательный и блоковый нерв (проходящие в верхней части синуса), верхняя ветвь тройничного нерва (в наружной части синуса), внутренняя сонная артерия с периартериальным симпатическим сплетением и отводящий нерв (в заднем отделе синуса). К внутренней стенке кавернозного синуса прилегают гипофиз и стенка основной пазухи. С наружной стороны близко расположен гассеров узел. Пещеристая пазуха является важным регулятором мозгового кровообращения, «венозным сердцем», активно действующим на церебральное венозное и артериальное кровообращение [2].

Синусы твердой мозговой оболочки играют большую роль в циркуляции цереброспинальной жидкости, так как они содержат пахионовы грануляции, в которых абсорбируется ликвор. С этим связана высокая частота повышения внутричерепного давления у больных с тромбозом синусов [3]. Из синусов кровь попадает во внутренние яремные и позвоночные вены, и далее, через брахиоцефальные вены в верхнюю полую вену [4]. Часть венозной крови дренируется через эмиссарии — венозные выпускники, расположенные внутри плоских костей черепа и соединяющие венозные синусы твердой мозговой оболочки с диплоическими венами и с наружными венами головы [2]. Наличие коллатералей между венозными синусами и соединительными венами объясняет, во-первых, отсутствие корреляции между тяжестью патологического процесса и неврологической симптоматикой, во-вторых, возможность полного клинического выздоровления при церебральном венозном тромбозе [3].

Этиология. В настоящее время причины септических синустромбозов разделяют на [5]:

1. Инфекционные.

1.1. Локальные:

[1]e-mail: i_berest@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1694-341X

[2]e-mail: 13sveta17@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3730-5759

© И.Е. Берест, С.Н. Миронец, 2017

— септическая травма;

— внутричерепная инфекция — абсцесс, субдуральная эмпиема, менингит;

— региональная (локальная) инфекция — синусит, орбитальный целлюлит, тонзиллит, стоматит, кожный целлюлит.

1.2. Генерализованные:

— бактериальные — септицемия, эндокардит, туберкулез;

— вирусные — корь, гепатит, герпетические, цитомегаловирусные, ВИЧ;

— паразитарные — малярия, трихинеллез, токсоплазмоз;

— грибковые — аспергиллез, криптококкоз.

Разные авторы ссылаются на различные источники первого описания данной патологии — Dease в 1778 г. (цит. по [6]), A. Duncan в 1821 г. [7]. S. Varshney и соавт. [8] считают, что впервые ТКС как осложнение эпидуральной и субдуральной инфекции описал Bright в 1831 г.

По данным разных авторов, *Staphylococcus aureus* — наиболее частый инфекционный агент, который обнаруживается в 70% случаев [9, 10], стрептококки — на втором месте. В последние годы чаще выявляется метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) [9—12].

Описаны случаи выявления *Streptococcus mitis* и *Staphylococcus lugdunensis* [13, 14]. *St. lugdunensis* — коагулазонегативный стафилококк, присутствующий на коже человека, обычно приводящий к развитию эндокардитов, артритов. P. Matthews и соавт. [13] обнаружили данный возбудитель у больного с ТКС на фоне правостороннего некротизирующего верхнечелюстного и решетчатого синусита, периорбитального целлюлита, конъюнктивита. *Streptococcus mitis* — флора ротоглотки, пищеварительного тракта и женской половой системы. S. Kutlu и соавт. [14] обнаружили *S. mitis* в спинномозговой жидкости пациента с внутричерепными осложнениями, возникшими вследствие верхнечелюстного синусита, при этом в самой пазухе возбудитель выявлен не был.

Кроме этого, к развитию ТКС также могут приводить грамотрицательная и анаэробная флора. Описан случай септического ТКС, вызванного *Campylobacter rectus*, грамотрицательной анаэробной бактерией, вызывающей заболевания периодонта [15]. Грибы встречаются реже — в основном выявляют *Aspergillus fumigates*, *Rhizopus species*, *Mucormycosis* [16—18]. Описан случай септического ТКС, вызванного туберкулезной инфекцией [19].

Чаще всего к развитию ТКС приводят фурункулы носа (50%), воспалительные процессы в клиновидном и этмоидальных синусах (30%), патология ротовой полости и уха (10%) [20—23].

Среди предрасполагающих факторов наиболее частыми являются наследственные и приобретенные тромбофилии — патологические состояния, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов, в основе которых лежат нарушения в различных звеньях системы гемостаза и гемореологии. Наиболее частыми причинами тромбофилии являются дефицит антитромбина III, дефицит белка S, дефицит белка C, лейденовская мутация V фактора, которая приводит к повышению концентрации V фактора в крови и клинически проявляется рецидивирующими венозными тромбозами и эмболиями [24]. Менее вероятные факторы: дефицит плазминогена [25], дефицит активатора плазминогена [26], дефицит 2-го кофактора гепарина II [27], дефицит XII фактора, избыток ингибитора фибринолиза, высокий уровень гликопротеина плазмы, богатого гистидином, дисфибриногенемия [28], гипергомоцистенемия [29]. Кроме этих факторов, у женщин выявлены другие причины возникновения ТКС: тромбозы на ранних сроках беременности и на фоне приема оральных контрацептивов (риск повышается в 4—6 раз) [30].

Патогенез. В основе любого тромбоза лежат три основных механизма: повреждение стенки вен, замедление кровотока и изменение функционального состояния системы гемостаза. Повреждение стенки в случае септического ТКС обусловлено действием инфекционного агента. В первую очередь воспаление начинается со стенки вены, затем в поврежденной зоне развивается процесс адгезии и агрегации тромбоцитов с образованием первичного тромбоцитарного тромба. Образующийся тромб обычно плотно фиксирован на стенке воспаленной вены, и нередко воспалительный процесс распространяется на пери- и паравазальную клетчатку (пери- и парафлебит). Дальнейшему росту тромба способствует отсутствие клапанов в лицевой вене, медленный ток крови и наличие многочисленных перегородок в полости пещеристого синуса. Распространение тромба из синусов в более мелкие сосуды вызывает венозную обструкцию, создает повышенное гидростатическое давление в проксимальных венах и капиллярах, способствует развитию церебрального отека и ишемии, следовательно, инфаркту мозга [31]. В то же время тромбоз синусов может проявляться лишь отеком вещества мозга без развития инфаркта или вообще не вызывает макроскопически определяемых повреждений вещества мозга, что объясняет большую вариабельность прогноза венозных инфарктов в отличие от артериальных. В дальнейшем тромбы могут подвергаться полному лизису, реканализации с частичным восстановлением проходимости вен или фиброзной организации [31].

Клиническая симптоматика. Клинические проявления ТКС очень разнообразны и зависят от распространенности тромбоза, скорости окклюзии вен, возраста пациентов и этиологических факторов.

Наиболее частым начальным симптомом является головная боль (у 82% больных) в сочетании с отеком дисков зрительных нервов как проявление синдрома внутричерепной гипертензии [31]. Головная боль — неспецифичный признак ТКС: она может быть любой интенсивности, диффузной или локальной, постоянной или интермиттирующей, с острым, подострым или хроническим началом, нередко сопровождается тошнотой и рвотой. Для флебита мозговых вен характерны усиление головных болей ночью и в горизонтальном положении, преходящие отеки и гиперемия под глазами, шум в голове. Отек диска зрительного нерва наблюдается у 51% больных ТКС. Он обусловлен повышением внутричерепного давления и обычно возникает подостро (в 56% случаев), может сочетаться с преходящей двусторонней нечеткостью зрения [31].

На фоне выраженных воспалительных явлений, гипертермии, нейтрофильного лейкоцитоза, ускоренной СОЭ появляются симптомы местного нарушения венозного оттока: экзофтальм, выраженный отек мягких тканей глазницы, синюшность кожных покровов этой области, хемоз (отек конъюнктивы глазного яблока). В неврологическом статусе наблюдается картина синдрома верхней глазной щели с парезом отводящего, глазодвигательного,

блокового нервов и первой ветви тройничного нерва. Клинически это проявляется птозом, болевой наружной офтальмоплегией, нарушением чувствительности роговицы и надглазничной области. Затрудняет диагностику наблюдаемое в некоторых случаях медленное развитие симптоматики с изолированным поражением III или IV черепных нервов.

Довольно часто нарушается сознание (иногда с психомоторным возбуждением), на этом фоне возникают очаговые мозговые симптомы (парезы или параличи конечностей, афазия, фокальные или генерализованные эпилептические приступы и др.). Эти симптомы возникают постепенно и связаны с поражением вещества головного мозга (инфаркта или кровоизлияния) и прогрессирующего отека головного мозга.

ТКС может быть двусторонним, в подобных случаях заболевание протекает особенно тяжело, причем процесс может распространяться и на смежные синусы.

Осложнения

1. Отек головного мозга, формирование инфарктов и геморрагических осложнений в 50% случаев [33].

2. Тромбофлебит ретинальных вен, гнойный менингит, абсцесс мозга, метастатические абсцессы в легких, септическая пневмония.

3. Эндокринные нарушения (гипопитуитаризм) [34].

4. Эпилептический статус.

5. Тромбоэмболия легочной артерии.

6. Снижение остроты зрения.

Диагностика. Клинические данные ТКС подтверждаются объективными методами (КТ, МРТ, МР-ангиография). В случаях возникновения клинической картины церебрального венозного тромбоза по ходу вен и синусов на КТ или МРТ головного мозга обнаруживается зона ишемии и геморрагии (очаги повышенной плотности в паренхиме мозга). Гиподенсная зона (отек) вещества головного мозга сохраняется в течение нескольких дней после начала заболевания. Визуализация тромба в просвете синуса возможна при внутривенном контрастном усилении: на фоне яркого функционирующего просвета синуса в нем обнаруживаются участки с более низкой, чем у контрастного вещества, плотностью. Симптом «пустой дельты» — отсутствие накопления контрастного вещества в тромбированном участке венозного синуса. Неспецифические симптомы: гиперденсивность венозного синуса, сужение цистерн и/или желудочков вследствие повышенного внутричерепного давления. Нормальное КТ-изображение выявляют в 10—20 % случаев с доказанным ТКС [35].

МРТ — более эффективный метод диагностики ТКС. В острой стадии в режиме Т1 тромб в просвете синуса выглядит как участок изоинтенсивный с веществом мозга, в Т2 — гипоинтенсивный. В подострой стадии тромб имеет повышенный МР-сигнал во всех режимах. В хронической стадии интенсивность сигнала от тромба в Т1 уменьшается, что связано с фиброзом и возможной реканализацией тромбированного участка [36].

МР-венография выявляет дефект гиперинтенсивности тока (потеря МР-сигнала) в синусе [37].

Церебральная ангиография — это вид исследования, который используется лишь при невозможности выполнения МРТ или МР-венографии, а также в диагностически сложных случаях. Регистрируется отсутствие кровотока по синусу в случае его полного тромбоза. При длительном процессе — расширение кортикальных вен, формирование дополнительных путей венозного оттока. При люмбальной пункции в 40% случаев выявляется повышение давления спинномозговой жидкости без изменения ее состава. Повышение белка находят в 50% наблюдений, эритроциты — в 67%, лейкоциты — в 33%, сочетание этих изменений — в 30—50% [5]. Кроме того, люмбальная пункция используется для уменьшения головной боли и предотвращения зрительных нарушений у больных с интракраниальной гипертензией.

Учитывая роль тромбофилий в патогенезе тромбозов, необходимо определять протромбин, частичное тромбопластиновое время, активность и количество белка С, активность и количество белка S, антитромбин III и его активность, мутацию V фактора Лейдена, уровень гомоцистеина, фибриноген и его активность, VIII фактор свертывания.

Лечение. Прежде всего, следует проводить лечение заболеваний, обусловивших ТКС. Лечение септического ТКС проводится по двум направлениям: антимикробная и тромболитическая терапия. При септических тромбозах лечение заключается в хирургической санации очага инфекции, применении антибиотиков широкого спектра действия, проникающих через гематоэнцефалический барьер. До выяснения этиологии процесса антимикробные препараты назначаются эмпирически.

Препаратами выбора для стартовой антибактериальной терапии являются [38]:

1. Цефалоспорины 3-го и 4-го поколения: цефотаксим (клафоран, оритакс) в дозе 3—12 г/сут, цефтриаксон (роцефин) 2—4 г/сут, цефтазидим 3—6 г/сут, цефоперазон 4—12 г/сут, цефепим 2—4 г/сут.

2. Антибиотик группы карбапенемов: меропенем 6 г/сут внутривенно [23].

3. Гликопептиды: ванкомицин 2 г/сут [23].

4. Альтернативные препараты: ампициллин 8—12 г/сут; бензилпенициллин 20—30 млн ЕД/сут; оксациллин 12—16 г/сут; гентамицин 12—16 г/сут, амикацин 15 мг/кг внутривенно капельно на 200,0 мл физраствора.

Адекватной антибактериальной терапией при ТКС является комбинация ванкомицина и цефтриаксона/ампициллина-сульбактама/пиперациллина-тазобактама [8, 12, 23]. Сульбактам и тазобактам — лекарственные средства, подавляющие действие β-лактамазы, используются в комбинации с другими антибиотиками. Учитывая полимикробную этиологию синусогенных ТКС, необходимо назначать антианаэробные препараты (например, метронидазол) [4, 8]. Парентеральное применение антибактериальной терапии длительное — до 3—4 нед [21].

Антитромботическая терапия. Использование антикоагулянтов в качестве терапии выбора при ТКС позволяет снизить риск фатального исхода и тяжелой инвалидности [12, 39, 40]. Основным препаратом является гепарин. Его эффективность доказана в контролируемых исследованиях [41, 42]. Обычно используют однократное начальное внутривенное введение в дозе 3000 Ед, затем дозу увеличивают — 25 000—70 000 Ед/сут. Оптимальным методом лечебного применения нефракционированного гепарина (НФГ) является непрерывная внутривенная инфузия. Для достижения максимально быстрого антикоагулянтного эффекта первоначально инъецируют 3000—5000 Ед гепарина в виде болюса, остальную часть суточной дозы вводят капельно с помощью инфузомата. При других способах введения рассчитывают однократную дозу гепарина

путем деления суточной дозы на количество инъекций (8 при дробном внутривенном введении с интервалом в 3 ч, при подкожном введении — 3 с периодичностью в 8 ч). Подбор дозы проводится под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно увеличиться вдвое [41]. Гепарин применяется до появления положительной динамики симптомов ТКС у больного. Гепаринотерапию проводят в течение недели, затем применяют непрямые антикоагулянты на протяжении не менее 3 мес, а в последующем — антиагреганты. В последние годы при тромбозах используются низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, надропарин (фраксипарин), эноксапарин (клексан) [43]. Важной чертой всех НМГ является их более слабая антикоагулянтная активность, чем у обычного гепарина, и вместе с тем более выраженный противотромбический эффект. Достоинствами НМГ, по сравнению с НФГ, являются меньшая частота геморрагических осложнений, крайне редкое развитие тромбоцитопений, более продолжительное действие, высокая биодоступность, отсутствие необходимости частого лабораторного контроля. В лечебных целях НМГ вводят дважды в сутки в переднюю брюшную стенку. Лечебная доза эноксапарина составляет 1 мг/кг массы тела больного 2 раза в сутки, надропарина — 0,6—1,0 мл (5700—9500 анти-Ха МЕ). Синтетические пентасахариды и прямые ингибиторы тромбина рассматриваются как альтернатива стандартным НМГ. Антитромботическая активность фондапаринукса (арикстра) — результат селективного угнетения фактора X, опосредованного антитромбином III, применяется в дозах от 5 до 10 мг методом глубокой подкожной инъекции. Прямой ингибитор тромбина — мелагатран (Эксанта СК) в виде раствора для подкожных инъекций — в дозе 3 мг/0,3 мл [43].

Оральные антикоагулянты подключают на срок не менее 3 мес для предупреждения рецидивов [44]. С этой целью широко используется варфарин под контролем показаний результатов протромбинового теста — МНО. При лечении венозных тромбозов рекомендуется достигать высокого уровня гипокоагуляции (МНО 2,5—3,5). Варфарин начинают принимать от 2,5 до 5,0 мг/сут 1 раз в день. Контроль МНО осуществляют через 6—10 ч после приема препарата. На основании полученных данных доза препарата может быть увеличена. Обычно рекомендуемая длительность приема варфарина — 3 мес. В период постепенной отмены непрямых антикоагулянтов применяют дезагреганты: пентоксифиллин, тиклопидин, клопидогрел. Рекомендуется также прием аспирина в дозе 80—100 мг/сут, при противопоказаниях к нему — дипиридамол 400 мг/сут [45].

Симптоматическая терапия направлена в основном на купирование эпилептических приступов и нормализацию внутричерепного давления [44]. При выраженной интракраниальной гипертензии могут быть использованы внутривенное введение маннитола, ИВЛ в режиме гипервентиляции. Кортикостероиды не рекомендуются для лечения повышенного внутричерепного давления, так как их эффективность не доказана и они могут провоцировать тромбический процесс [45]. Также не следует использовать нестероидные противовоспалительные средства в качестве обезболивающей и противовоспалительной терапии на фоне лечения антикоагулянтами.

Прогноз заболевания. На исход ТКС влияют тяжесть состояния пациента и сроки постановки диагноза. Угнетение сознания, глубокая кома — неблагоприятные прогностические признаки [33]. О плохом прогнозе также свидетельствуют геморрагические инфаркты, осложнения в виде сепсиса, плохо купируемых эпилептических приступов, эмболии легочных артерий, тяжесть основного заболевания.

По данным литературы, полное излечение наблюдается у 52—77% больных, небольшие остаточные явления — у 7—29%, выраженные остаточные явления — у 9—10%, смертность — у 5—33% [20, 46].

Таким образом, современные представления об этиологии патогенеза заболевания, данные нейровизуальных методов диагностики и разработка новых эффективных методов лечения значительно улучшили прогноз заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhang J, Stringer MD. Ophthalmic and facial veins are not valveless. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2010;38(5):502-510. https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02325.x
2. Свистов Д.В. *Патология синусов и вен твердой мозговой оболочки.* Кафедра нейрохирургии Российской Военно-медицинской академии. СПб. 2001. [Svistov DV. *Patologija sinusov i ven tverdoj mozgovoj obolochki.* Kafedra nejrohirurgii Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. Sankt Peterburg. 2001. (In Russ.)]. Ссылка активна на 01.04.17. http://www.neuro.neva.ru/RNOnline_22/Russian/Issues/Articles_1_2001/lecture.htm
3. Богданов Э.И., Заббарова А.Т. Церебральные венозные тромбозы. *Неврологический вестник*. 2003;35(1-2):52-57. [Bogdanov EI, Zabbarova AT. Cerebral venous thrombosis. *Nevrologicheskij vestnik*. 2003;35(1-2):52-57. (In Russ.)].
4. Ebright JR, Pace MT, Niazi AF. Septic thrombosis of the cavernous sinuses. *Arch Intern Med.* 2001;161(22):2671-2676. https://doi.org/10.1001/archinte.161.22.2671
5. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 1999;53:1537-1542.
6. Cho JY, Kim HM, Ryu JY. Cavernous sinus thrombosis progression from trismus. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2015;41(1):43-47. https://doi.org/10.5125/jkaoms.2015.41.1.43
7. Duncan A. Contributions to morbid anatomy. *Edinburgh Med Surg J.* 1821;17:321-336.
8. Saurabh Varshney, Manu Malhotra, Pratima Gupta, Priyanka Gairola, Navjot Kaur. Cavernous sinus thrombosis of nasal origin in children. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;67(1):100-105. https://doi.org/10.1007/s12070-014-0805-4
9. Chick RS, Glisson JK, Pierce S. Bilateral cavernous sinus thrombosis following community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus infection: a case report and review of the literature. *J Miss State Med Assoc.* 2010;51(11):317-320.
10. Dinaker M, Sharabu C, Kattula SR, Kommalapati V. A case of cavernous sinus thrombosis with meningitis caused by community acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(5):436-438.
11. Frank GS, Smith JM, Davies BW, Mirsky DM, Hink EM, Durairaj VD. Ophthalmic manifestations and outcomes after cavernous sinus thrombosis in children. *JAAPOS.* 2015;19(4):358-362. https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2015.06.001
12. Weerasinghe D, Lueck CJ. Septic cavernous sinus thrombosis: case report and review of the literature. *Neuroophthalmology.* 2016; 40(6):263-276. https://doi.org/10.1080/01658107.2016.1230138

13. Matthews PC, Lazarus R, Prothroe A, Milford C, Bowler CJW. Acute necrotizing sinusitis caused by *Staphylococcus lugdunensis. J Clin Microbiol*. 2011;49(7):2740-2742. https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21521.8545
14. Kutlu S, Sacar S, Cevahir N, Turgut H. Community acquired *Streptococcus mitis* meningitis: a case report. *Int J of Infect Dis*. 2008;12(6):107-108.
15. Leo QJ, Bolger DT Jr. Septic cavernous sinus thrombosis due to Campylobacter rectus infection. BMJ Case Rep. 2014;pii: bcr2013203351. https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203351
16. Horowitz A, Spendel D, Kraut R, Orentlicher G. Cavernous sinus thrombosis as a result of a fungal infection: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(11):1899. https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.05.021
17. Gupta MC, Ahuja OP, Kumar S. Cavernous sinus thrombosis. *Indian J Med Sci*. 1970;24:748-753.
18. Zhai X, Zhang J, Liu G. Diagnosis and treatment of cavernous sinus syndrome caused by fungal infection to sphenoid sinus. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2014;49(5):395-398.
19. Xia P, Jiao Y. Septic cavernous sinus thrombosis caused by tuberculosis infection. *BMJ Case Rep*. 2014. https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206209
20. Ahmad R, Salman R, Islam S, Rehman A. Cavernous sinus thrombosis as a complication of sphenoid sinusitis: a case report and review of literature. *Internet J Otorhinolaryngol*. 2012;12(1):1-6.
21. Swaminath D, Narayanan R, Orellana-Barrios MA, Temple B. Necrotizing fasciitis of the nose complicated with cavernous sinus thrombosis. *Case Rep. Infect. Dis*. 2014:914042. https://doi.org/10.1155/2014/914042
22. Verma R, Junewar V, Singh RK, Ram H, Pal US. Bilateral cavernous sinus thrombosis and facial palsy as complications of dental abscess. *Natl J Maxillofac Surg*. 2013;4(2):252-255. https://doi.org/10.4103/0975-5950.127664
23. Mahdieh Arian, Azadeh Kamali, Mahbubeh Tabatabaeichehr, Parisa Arashnia. Septic Cavernous Sinus Thrombosis: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(8):34961. https://doi.org/10.5812/ircmj.34961
24. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, Schobess R, Ehrenforth S; Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001;97(4):858-862.
25. Dolan G., Preston F. Familial plasminogen deficiency and hromboembolism. *Fibrinolysis*. 1988;2:26-34.
26. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, Stampfer MJ, Lindpaintner K. Pl (A1/A2) polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. *Lancet*. 1997;349:385-388.
27. Weisdorf DJ, Edson JR. Recurrent venous thrombosis associated with inherited deficiency of heparin cofactor II. *Br J Haematol*. 1991;77:125-126.
28. Mosesson M. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1999;25:311-319.
29. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology*. 1978;28:763-768.
30. Турлупова Т.И., Артеменко К.В., Геляхова З.А. Некоторые вопросы ведения беременности при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. *Фундаментальные исследования*. 2008;1:40-44. [Turlupova TI, Artemenko KV, Gelyakhova ZA. Some aspects of conducting pregnancy in women with deep veins thrombosis of low extremities. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2008;1:40-44. (In Russ.)].
31. Журавков Ю.Л., Королева А.А., Станишевский А.Л. Современные подходы к диагностике и лечению церебральных венозных тромбозов. *Военная медицина*. 2012;3:133-141. [Zhuravkov YuL, Koroleva AA, Stanishevskiy AL. The modern approaches to diagnostics and treatment of cerebral venous thrombosis. *Voennaya meditsina*. 2012;3:133-141. (In Russ.)].
32. Craig A. Press, MD, PhD; Aaron Lindsay, MD; Nicholas V. Stence, MD; Laura Z. Fenton, MD; Timothy J. Bernard, MD; David M. Mirsky, MD. Cavernous sinus thrombosis in children imaging characteristics and clinical outcomes. *Stroke*. 2015;46:2657-2660. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009437
33. Allroggen H, Abbott R. Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgrad Med J*. 2000;76:12-15.
34. Petty RK, Wardlaw J, Kennedy PG, O'Reilly B, McFadzean R, Johnson RA, Davies DL. Panhypopituitarism after cavernous sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(8):1010-1011.
35. Schuknecht B, Simmen D, Yüksel C, Valavanis A. Tributary venosinus occlusion and septic cavernous sinus thrombosis: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(4):617-626.
36. Шрайбман Л.А., Тулупов А.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в комплексной диагностике тромботических поражений внутричерепных синусов и внутренних яремных вен. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;(3):139-145. [Shraibman LA, Tulupov AA. Capabilities of magnetic resonance imaging in complex diagnos tics of thrombotic leasions of intracranial sinuses and internal jugular veins. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*. 2014;(3):139-145. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2014-3-139-145
37. Семенов С.Е., Абалмасов В.Г. Диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения с применением магнитно-резонансной венографии. *Журнал неврологии и психиатрии. им. С.С. Корсакова*. 2000;10:44-50. [Semenov SE, Abalmasov VG. Diagnosis of cerebral venous circulation disorders using magnetic resonance venography. *Zhurn nevrol i psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2000;10:44-50. (In Russ.)].
38. Фурсова Л.А. Тромбозы церебральных вен и синусов. *Ars medica*. 2009;3(13):106-118. [Fursova LA. Thrombosis of cerebral veins and sinuses. *Ars medica*. 2009;3(13):106-118. (In Russ.)].
39. Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol*. 2004;251:11-23. https://doi.org/10.1007/s00415-004-0321-7
40. Allroggen H, Abbot R. Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgrad Med J*. 2000;76:12-15.
41. Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10(8):CD002005. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002005
42. HTS Benamer, I Bone. Cerebral venous thrombosis: anticoagulants or thrombolyic therapy? *Journal of Nevrology Neurosurgery and Psychiatry*. 2000;69:427-430.
43. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый венозный тромбоз: базовые принципы терапии. *Медицина неотложных состояний*. 2006;4(5):28-32. [Kirienko AI, Matushenko AA, Andriyashkin VV. Acute venous thrombosis: basic principles of therapy. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2006;4(5):28-32. (In Russ.)].
44. Пуляева И.С. Антикоагулянтная терапия тромбозов глубоких вен у онкологических больных. *Харьковская хирургическая школа*. 2012;1(52):159-161. [Pulyaeva IS. Anticoagulant therapy of deep veins thrombosis in cancer patients. *Khar'kovskaya khirurgicheskaya shkola*. 2012;1(52):159-161. (In Russ.)].
45. Лихачев С.А., Чечик Н.М., Никитина Л.И., Дорох Е.А. Диагностика и тактика лечения больных с тромбозом церебральных вен и синусов. *Медицинские новости*. 2005;7:12-17. [Likhachev SA, Chechik NM, Nikitina LI, Dorokh EA. Diagnosis and treatment tactics for patients with cerebral veins and sinus thrombosis. *Meditsinskie novosti*. 2005;7:12-17. (In Russ.)].
46. Chen HW, Su CP, Su DH, Chen HW, Chen YC. Septic cavernous sinus thrombosis: an unusual and fatal disease. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(3):203-209.

Поступила 02.07.17