



# СИНДРОМ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МНОЖЕСТВЕННЫМИ ТРОМБОЗАМИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕН И ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОГЕННОГО РИСКА И ПРИЕМОМ КОМПЛЕКСНЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

Н. И. Панченко, Н. В. Шулешова, И. В. Максимов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Венозная система головного мозга является редким местом тромбоза, с высоким риском возникновения у молодых людей. Выявляемость данной патологии возросла в последние десятилетия в связи с совершенствованием нейрорадиологических методов. Факторы риска тромбоза венозного синуса головного мозга пересекаются с факторами риска других мест венозной тромбоэмболии, однако некоторые из них специфичны для данной анатомической области. В данной статье рассматривается случай синдрома идиопатической внутричерепной гипертензии у молодой пациентки, в основе развития которого лежали множественные тромбозы мозговых вен и внутричерепных синусов, которые были индуцированы как генетическими факторами тромбогенного риска, так и приёмом пероральных противозачаточных препаратов.

**Ключевые слова.** Церебральный венозный синус-тромбоз; генетические факторы тромбогенного риска; комплексные оральные контрацептивы; синдром идиопатической внутричерепной гипертензии; МР-венография.

*Для цитирования:* Н. И. Панченко, Н. В. Шулешова, И. В. Максимов Синдром идиопатической внутричерепной гипертензии, обусловленный множественными тромбозами церебральных вен и венозных синусов, ассоциированных с генетическими факторами тромбогенного риска и приемом комплексных оральных контрацептивов (описание случая). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(2):112–116

## A SYNDROME OF IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION CAUSED BY MULTIPLE THROMBOSIS OF CEREBRAL VEINS AND VENOUS SINUSES ASSOCIATED WITH GENETIC FACTORS OF THROMBOGENIC RISK AND USE OF COMPLEX ORAL CONTRACEPTIVES (CASE REPORT).

N. I. Panchenko, N. V. Shuleshova, I. V. Maksimov

FSBEI HE «First Saint-Petersburg Pavlov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg

**ABSTRACT.** venous system of the brain is a rare point of thrombosis, with a high risk of occurrence in young people. The detection of this pathology has increased in recent decades due to the improvement of neuroradiological methods. Risk factors for cerebral venous sinus thrombosis overlap with those for the other points of venous thromboembolism, but some of them can be specific to this anatomical region. In this article a case of idiopathic intracranial hypertension syndrome in a young female is discussed, the development of which was based on multiple thrombosis of the cerebral veins and intracranial sinuses, proved by MR-venography, which were induced by both thrombogenic genetic risk factors together with the use of oral contraceptives.

**KEY WORDS:** cerebral venous sinus thrombosis; thrombogenic genetic risk factors; complex oral contraceptives; syndrome of idiopathic intracranial hypertension; MR venography.

*For citation:* N. I. Panchenko N. V. Shuleshova I. V. Maksimov A syndrome of idiopathic intracranial hypertension caused by multiple thrombosis of cerebral veins and venous sinuses associated with genetic factors of thrombogenic risk and use of complex oral contraceptives (case report). Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(1–1):112–116

**Введение.** Образование тромба в церебральной венозной системе приводит к повышению гидростатического давления в венах и капиллярах выше места стеноза либо окклюзии. Если повышение венозного давления превышает компенсаторную способность, может произойти нарушение гематоэнцефалического

барьера и экстравазальное скопление жидкости в паренхиме головного мозга, что приведет к последующему локальному отеку. Кроме того, если венозное давление превышает артериальное, может произойти снижение артериального кровотока и последующая артериальная ишемия, которая при несвоевременном

лечении может прогрессировать, вплоть до геморрагического инфаркта [1]. Особенностью венозной окклюзии является уменьшение реабсорбции цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) за счет уменьшения ее доступа к Пахионовым грануляциям, расположенным в паутинной мозговой оболочке, что приводит к внутричерепной гипертензии [2]. Этот вариант чаще встречается при окклюзии верхнего сагиттального синуса (где присутствуют арахноидальные Пахионовы грануляции), но также может возникать при окклюзии других синусов.

Тромбоз венозного синуса головного мозга является редким проявлением тромбоза, частота которого варьирует в зависимости от исследования. В отличие от артериального инсульта, который чаще встречается у пожилых людей, церебральный венозный синус-тромбоз (ЦВСТ) обычно поражает молодых людей со средним возрастом 35 лет и чаще встречается у женщин, чем у мужчин (2,2:1) из-за факторов риска, специфичных для пола [3]. Верхние сагиттальные и поперечные синусы являются наиболее часто поражаемыми синусами (60 % случаев), за которыми следуют внутренние яремные и кортикальные вены (20 % случаев). Почти у двух третей пациентов с тромбозами церебральной венозной системы поражается более одного синуса. Как и любой тромбоз, ЦВСТ имеет многофакторную этиологию. У 85 % пациентов выявляется по крайней мере один фактор риска, и 50 % случаев вызваны взаимодействием большего числа факторов. Небольшая доля случаев остается идиопатической, так как при них не может быть установлена прямая причина или фактор риска ЦВСТ [4, 5]. У пациентов с геморрагическими проявлениями ЦВСТ чаще, чем у больных без геморрагии, встречаются гематологические заболевания (тромбоцитоз, тяжелая анемия, истинная полицитемия, тромбоцитопения) — 14 % против 5 %, в остальном этиология схожа [6]. ЦВСТ встречается у мужчин реже, а чаще у женщин репродуктивного возраста, что связано с применением ими оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии, беременностью и послеродовым периодом [7]. Использование оральных контрацептивов на сегодняшний день является наиболее распространенным фактором риска, который встречается у женщин более чем в 80 % случаев по данным различных исследований, и приводит к повышению риска ЦВСТ примерно в 6 раз [8]. Увеличение риска также происходит при мультифакторном взаимодействии, в случае применения оральных контрацептивов при наличии генетических маркеров тромбофилии [9, 10]. Наследственные тромбофилии, такие как наиболее часто встречающиеся мутации фактора V (FV) и фактора II (FII) (полиморфизм FV Лейдена и протромбина G20210A), и редкие нарушения функции антитромбина, протеина-C и протеина-S, являются хорошо установленными факторами риска венозного тромбоза. Гетерозиготный полиморфизм FV Лейдена или FII протромбина регистрируется у 6–24 % пациентов с ЦВСТ, причем последний встречается более

часто [11, 12, 13]. Считается, что наличие мутации V фактора Лейдена повышает риск ЦВСТ в 5 раз [14]. Данные по другим маркерам тромбофилии, таким как высокий уровень фактора VIII (FVIII) и гипергомоцистеинемия, на сегодняшний день изучены недостаточно. Только в одном исследовании «случай–контроль» была изучена связь между повышением уровня фактора VIII (FVIII) и возникновением ЦВСТ, был выявлен более высокий уровень FVIII у пациентов с ЦВСТ, чем у пациентов контрольной группы [15]. Гипергомоцистеинемия связана с 3-кратным повышением риска ЦВСТ [16, 17]. Однако гомозиготный полиморфизм MTHFR C677T, генетический детерминант уровней гомоцистеина, не увеличивает риск церебрального венозного синус-тромбоза [17, 18].

**Цель исследования:** описать наблюдение пациентки с синдромом идиопатической внутричерепной гипертензии, в основе развития которого лежали множественные тромбозы мозговых вен и внутричерепных синусов, которые в свою очередь имели полифакторную этиологию и были индуцированы как генетическими факторами тромбогенного риска, так и приёмом пероральных противозачаточных препаратов.

**Материалы и методы.** Пациентке 25 лет выполнено неврологическое обследование, осмотр офтальмолога с оценкой изменений на глазном дне, для исключения застойных явлений дисков зрительных нервов (ДЗН), анализ крови на Д-димер, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт, гомоцистеин, генетические маркеры тромбофилий, коагулограмма, люмбальная пункция с исследованием давления и общего анализа ЦСЖ; МРТ головного мозга с МР-венографией (МРВ), УЗИ органов брюшной полости, органов малого таза, артерий и вен нижних конечностей, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), электроэнцефалограмма (ЭЭГ).

**Результаты и обсуждение.** Пациентка Т. 25 лет, поступила в неврологическое отделение в ноябре 2021 г. с жалобами на эпизоды потемнения перед глазами, выпадение полей зрения с двух сторон, двоение предметов перед глазами при взгляде вправо, шум в голове, усиливающийся в ночные часы и ежедневные головные боли распирающего характера, сопровождающиеся тошнотой. В 2016 году возник эпизод сильного сердцебиения, головокружения, судорожных подергиваний верхних конечностей, спутанность сознания, после чего находилась на стационарном лечении в клинике неврологии с диагнозом вегето-сосудистая дистония. Первого января 2021 г. на фоне полного благополучия появилась сильная головная боль, распирающего характера, сопровождавшаяся шумом в голове. Постепенно интенсивность головных болей усиливалась, присоединилась тошнота и многократная рвота, не приносящая облегчения. Повышения температуры тела не отмечала. Через 5 дней обратилась в частную клинику, после чего с подозрением на менингит была направлена в клиническую инфекционную больницу. Во время госпитализации была

выполнена диагностическая люмбальная пункция. Полученный ликвор прозрачный, бесцветный, белок 0,4 г/л, глюкоза 4,39 ммоль/л, цитоз 1/3, лимфоциты 1. Со слов пациентки, во время госпитализации присоединилось двоение предметов в горизонтальной плоскости. За время госпитализации получала антибактериальную, глюкокортикостероидную, дезинтоксикационную, и симптоматическую терапию. Через 6 дней госпитализации выписана с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция (анамнестически, клинически) средней степени тяжести, осложненная менингизмом. Далее наблюдалась у невролога по месту жительства. Еще через неделю амбулаторно выполнила МРТ головного мозга с МРВ, по данным которой были выявлены изменения потока по правому поперечному и сигмовидному синусам твердой оболочки, правой яремной вены, усиление потока по конвексимальным венам мозга, что могло соответствовать признакам частичной реканализации тромбоза поперечного и сигмовидного синусов. В связи с этим экстренно госпитализирована в НИИ скорой помощи, где по данным повторной МРВ обнаружен подострый тромбоз кортикальной вены правой лобно-теменной области, частичные локальные подострые центральные тромбозы правых поперечного и сигмовидного синусов, локальный тромбоз оболочечной вены левой височной области, хронический тромбоз множественных поверхностных вен, впадающих в верхний сагиттальный синус (ВСС).

При осмотре глазного дна офтальмологом выявлены начальные признаки застоя дисков зрительных нервов (ДЗН) с двух сторон. По данным ДС БЦА выявлены косвенные признаки венозной дисциркуляции в вертебрально-базилярном бассейне в виде расширения позвоночных вен, больше справа. УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза, дуплексное исследование артерий и вен нижних конечностей патологии не выявило. Анализ крови на антифосфолипидные антитела, гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт и коагулограмма были в пределах референсных значений. После выписки из стационара пациентка наблюдалась в городском диагностическом ангионеврологическом центре у ангионевролога, неврологического дефицита в период наблюдения не наблюдалось, получала препараты венозотонического действия, диуретики, метаболическую терапию. В августе 2021 года эпизоды головной боли стали более интенсивными и длительными, сохранялся шум в ушах, усиливающийся в ночные часы, появились зрительные нарушения в виде эпизодов потемнения перед глазами, выпадение полей зрения с двух сторон мозаичного характера, диплопия при взгляде вправо. При повторном осмотре офтальмолога были выявлены застойные ДЗН с двух сторон. По данным ЗВП зарегистрировано нарушение проведения зрительного возбуждения на уровне III нейрона. В начале ноября 2021 г. в связи с сохранением жалоб планово госпитализирована в неврологическое отделение для обследования и лечения. На момент госпитализации

постоянной терапии не принимала. Известно, что с августа 2020 г. по январь 2021 г. в связи с гинекологической патологией принимала комплексный оральный контрацептивный препарат эстроген+гестаген. Неврологический дефицит на момент поступления был представлен цефалгическим синдромом, диплопией при взгляде вправо, периодическим выпадением полей зрения с двух сторон, периферическим поражением тройничного нерва в виде гиперестезии по ходу первой ветви слева, расстройством глубокой чувствительности в виде снижения вибрационной чувствительности в дистальных отделах обеих нижних конечностей. Во время госпитализации пациентка повторно осмотрена офтальмологом, отмечалось нарастание застойных явлений ДЗН до развитой стадии с высоким риском перехода в далеко зашедшую стадию. По данным ДС БЦА гемодинамически значимых стенозов и извитостей не выявлено. При ЭЭГ эпилептиформной активности не определялось. При лабораторном обследовании антифосфолипидные антитела IgG и IgM не обнаружены, Д-димер и коагулограмма были в пределах референсных значений. Выполнено исследование предрасположенности к тромбофилиям: исследование полиморфизма -675 5G>4G в гене PAI1, кодирующем белок серпин 4G/4G — обнаружен протромбогенный генотип; исследование полиморфизма 807 C>T в гене ITGA2, кодирующем интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену) T/T — обнаружен протромбогенный генотип; исследование полиморфизма 10976 G>A в гене FVII, кодирующем проконвертин G/G — протективный генотип не обнаружен. По данным МРВ выявлены МР-признаки последствий тромбоза правых поперечного, сигмовидного синусов, верхних отделов внутренней яремной вены, ВСС, части конвексимальных вен, впадающих в ВСС. Неоднородность МР-сигнала от левых поперечного и сигмовидного синусов, верхних отделов внутренней яремной вены на постконтрастных T1 ВИ (Рисунок 1 А, Б).

**Заключение.** Таким образом, у пациентки был выявлен синдром идиопатической внутричерепной гипертензии (ИБГ) вследствие подострого множественного двустороннего тромбоза церебральных вен и синусов, включая ВСС, поперечный и сигмовидный синусы, кортикальные и оболочечную вены. Заболевание проявилось на фоне хронических головных болей и длительного приема комплексных оральных контрацептивов, при наличии генетических факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Любой из перечисленных факторов в отдельности мог быть причиной развития ЦВСТ у данной пациентки. Этот случай подтверждает вероятность полифакторности развития тромбоза в венозной системе головного мозга у лиц молодого возраста женского пола, с развитием синдрома ИБГ. Пациентке планировалась повторная госпитализация и проведение лечебно-диагностической люмбальной пункции для снижения внутричерепного давления, консультация нейрохирурга.

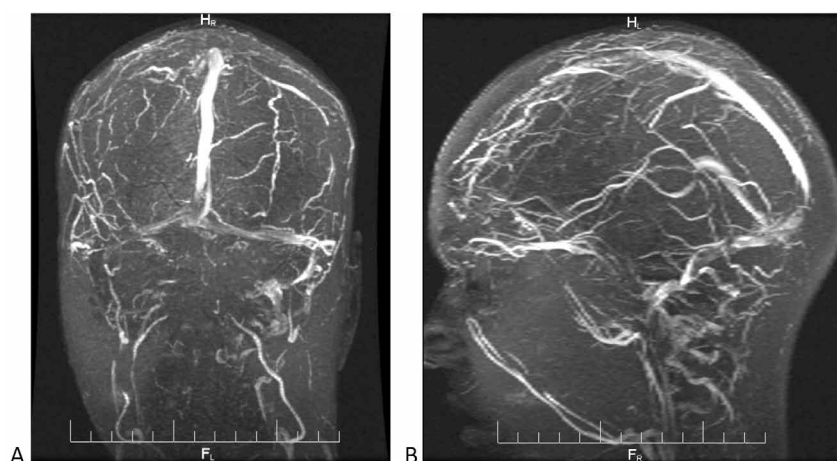


Рисунок 1. МРВ головного мозга. А — корональная проекция. В — сагиттальная проекция. Визуализируется асимметрия диаметра поперечного и сигмовидного синусов, верхних отделов внутренней яремной вены (справа меньше), неоднородность МР-сигнала от левых синусов и передних отделов ВСС.

Figure 1. Cerebral MR-venography. A — coronal section. B — sagittal section. The asymmetry of the diameter of the transverse and sigmoid sinuses, the upper portion of internal jugular vein (right ones are less) is visualized, as well as irregular MR-signal from the left sinuses and anterior part of superior sagittal sinus is seen.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики:** пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient gave a written informed consent to participate in the study.

**ORCID авторов / ORCID of authors:**

Панченко Никита Игоревич /  
Panchenko Nikita Igorevich  
<https://orcid.org/0000-0002-7922-5047>

Шулепова Наталья Викторовна /  
Shuleshova Natalya Viktorovna  
<https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Максимов Илья Викторович /  
Maximov Ilya Viktorovich  
<https://orcid.org/0000-0002-3184-3567>

## Литература/References

- Schaller B, Graf R. Cerebral venous infarction: the pathophysiological concept. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 179–88.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352: 1791–8.
- Maali L, Khan S, Qeadan F, Ismail M, Ramaswamy D, Hedna VS. Cerebral venous thrombosis: continental disparities. *Neurol Sci Neurological Sciences* 2017; 38: 1963–8.
- Ferro JM, Canhao P, Stam J, Boussier M-G, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664–70.
- Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG, Boussier MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005; 36: 1720–5.
- Afifi K, Bellanger G, Buyck PJ, et al. Features of intracranial hemorrhage in cerebral venous thrombosis. *J Neurol*. 2020;267(11):3292–8.
- Boussier MG, Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. *Thromb Res* 2012; 130: S19–22.
- Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006; 107: 2766–73.
- Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 700–3.
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Investigation O. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49–52.
- Ferro JM, Canhao P, Stam J, Boussier M-G, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664–70.
- Lauw M, Barco S, Coutinho J, Middeldorp S. Cerebral venous thrombosis and thrombophilia: a systematic review and metaanalysis. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 913–27.
- Tufano A, Guida A, Coppola A, Nardo A, Di Capua M, Quintavalle G, Di Minno MND, Cerbone AM, Di Minno G. Risk factors and recurrent thrombotic episodes in patients with cerebral venous thrombosis. *Blood Transfus* 2014; 12: s337–42.
- Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В., Шилова Е. Р., Цветаева Н. В., Михайлова Е. А. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной

- ночной гемоглобинурии. Онкогематология. 2014; 2: 20–28. [Kulagin A. D., Lisukov I. A., Ptushkin V. V., Shilova E. R., Tsvetaeva N. V., Mikhaylova E. A. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Onkogematologiya. 2014; 2: 20–28. (In Russ.).]
15. Bugnicourt J-M, Roussel B, Tramier B, Lamy C, Godefroy O. Cerebral venous thrombosis and plasma concentrations of factor VIII and von Willebrand factor: a case control study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 699–701.
16. Lauw M, Barco S, Coutinho J, Middeldorp S. Cerebral venous thrombosis and thrombophilia: a systematic review and metaanalysis. Semin Thromb Hemost 2013; 39: 913–27.
17. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. Blood 2003; 102: 1363–6.
18. Cantu C, Alonso E, Jara A, Martinez L, Rios C, De Los Angeles Fernandez M, Garcia I, Barinagarrementeria F. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B 12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. Stroke 2004; 35: 1790–4