

## НАШ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ТРОМБОЗОМ СИНУСОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ОТОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Вешкурцева И.М.<sup>1,2</sup>, Кузнецова Н.Е.<sup>1</sup>, Извин А.И.<sup>1</sup>, Кудымов С.А.<sup>2</sup>, Сinyaков А.Ю.<sup>2</sup>, Пономарева М.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, e-mail: vizabella-64@mail.ru;

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница, Тюмень

Тромбоз синусов головного мозга (ТСГМ) отогенной этиологии – редкое, но опасное осложнение среднего отита, мастоидита. Несвоевременная диагностика и неадекватная тактика оказания медицинской помощи сопряжены с неблагоприятными исходами. В каждом конкретном случае данная патология требует междисциплинарного подхода, поскольку наряду с хирургической санацией гнойно-воспалительного очага нужна не только адекватная противомикробная, но и правильно подобранная антикоагулянтная терапия. Целью работы было установить распространенность ТСГМ отогенной этиологии у детей, определить особенности клинико-лабораторной картины, микробного пейзажа, тактики оказания медицинской помощи. Проведен ретроспективный анализ 21 законченного случая пациентов с ТСГМ отогенной этиологии, пролеченных в детском ЛОР-отделении ОКБ № 2 г. Тюмени за период 2009–2021 гг. В исследовании преобладали пациенты мужского пола (71,4%), средний возраст детей составил 7,3±1,1 года. Анализ клинико-лабораторной картины ТСГМ выявил отсутствие выраженной температурной реакции, со стороны крови присутствовали признаки системного воспалительного ответа (лейкоцитоз, повышенные показатели СРБ, фибриногена), гиперкоагуляции (тромбоцитоз, показатели фибриногена, АЧТВ). Из выделенной микрофлоры преобладали *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, в каждом третьем случае высевались *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli*, более характерные для инфекций других локализаций. Наряду с хирургической санацией проводилась антибактериальная терапия, коррекцию которой осуществляли через 48–72 часа. Все дети получали антикоагулянтную терапию НФГ под контролем АЧТВ с последующим переходом на варфарин. В среднем на 24±2,26 сутки пациенты были выписаны из стационара с выздоровлением без неврологического дефицита. По результатам контрольной КТ полная реканализация церебральных синусов наступила в среднем через 3–6 месяцев у всех пациентов. Своевременная диагностика, специализированная помощь и междисциплинарный подход позволяют избежать тяжелых осложнений и добиться полного выздоровления при ТСГМ.

Ключевые слова: средний отит, церебральные венозные синусы, тромбоз, антибиотики, антикоагулянты, дети.

## OUR EXPERIENCE IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CEREBRAL SINUS THROMBOSIS OF OTOGENIC ETIOLOGY

Veshkurtseva I.M.<sup>1,2</sup>, Kuznetsova N.E.<sup>1</sup>, Izvin A.I.<sup>1</sup>, Kudymov S.A.<sup>2</sup>, Sinyakov A.Yu.<sup>2</sup>, Ponomareva M.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: vizabella-64@mail.ru;

<sup>2</sup>The Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen

Brain sinus thrombosis (BSHT) of otogenic etiology is a rare but dangerous complication of otitis media, mastoiditis. Untimely diagnosis and inadequate tactics of medical care are associated with adverse outcomes. In each case this pathology requires interdisciplinary approach, since along with surgical sanitation of purulent-inflammatory focus not only adequate antimicrobial, but also correctly selected anticoagulant therapy is required. To establish the prevalence of otogenic etiology of TCGM in children, peculiarities of clinical and laboratory picture, microbial landscape, tactics of medical care. The retrospective analysis of 21 completed cases of patients with otogenic etiology DVT treated at the children's ENT department of General Hospital No.2 in Tyumen during the period 2009 through 2021 was carried out. Male patients prevailed in the study (71,4%); mean age of the children was 7,3±1.1 years. Analysis of clinical and laboratory picture of DVT revealed no evident temperature reaction; in the blood there were signs of systemic inflammatory response (leukocytosis, increased CRP, fibrinogen), hypercoagulation (thrombocytosis, fibrinogen, BTV values). *Streptococcus spp.* and *Staphylococcus spp.* dominated among the isolated microflora, *Enterococcus spp.* and *Escherichia coli* were isolated in every third case, more typical for infections of other localizations. Along with surgical sanitation, antibacterial therapy was administered and corrected 48-72 hours later. All children received anticoagulant therapy with UFH under control

of ACTV followed by conversion to warfarin. On average, at  $24\pm 2,26$  days, the patients were discharged from the hospital with recovery without neurological deficit. According to the results of control CT scan complete recanalization of cerebral sinuses occurred on the average in 3-6 months in all patients. Timely diagnosis, specialized care, and an interdisciplinary approach help to avoid severe complications and achieve complete recovery in BSHT.

---

Keywords: otitis media, cerebral venous sinuses, thrombosis, antibiotics, anticoagulants, children.

Тромбоз синусов головного мозга (ТСГМ) отогенной этиологии – редкое, но опасное внутричерепное осложнение острого или хронического среднего отита, мастоидита у детей. Согласно литературным данным, его распространенность составляет до 2,7% и среди всех отогенных внутричерепных осложнений у детей по частоте развития занимает 3–4-ю позицию, достигая 12% [1, 2, 3]. Несвоевременная диагностика и оказание медицинской помощи детям с данной патологией имеют прямую корреляцию с высокими рисками развития неблагоприятных исходов, частота которых может составлять 5–10% [3]. ТСГМ отогенной этиологии имеют полимикробную этиологию, что необходимо учитывать при выборе эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии (АБТ). По данным ряда авторов, при данной патологии высеваются *Streptococcus spp.*, *P.aeruginosa*, *P mirabilis*, *S.aureus*, *F.necrophorum*, *H.influentiae* и др. [4, 5, 6]. Обязательным компонентом ведения таких пациентов является назначение антикоагулянтной терапии, своевременное использование которой позволяет снизить риск фатальных исходов и тяжелой инвалидизации [7]. Отношение к данной терапии, согласно литературным данным, у авторов неоднозначно, поскольку ее применение сопряжено с высокими рисками развития геморрагических осложнений [3, 6, 8].

Цель исследования: установить распространенность ТСГМ отогенной этиологии у детей, особенностей клинической картины, микробного пейзажа, тактики оказания медицинской помощи детям с данной патологией.

**Материалы и методы исследования.** Ретроспективный анализ 21 законченного случая пациентов с ТСГМ отогенной этиологии, госпитализированных в детское ЛОР-отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени за период 2009–2021 гг. Всего под наблюдением находились 15 (71,4%) пациентов мужского и 6 (28,6%) женского пола в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст –  $7,3\pm 1,1$  года).

Для включения пациентов в исследование была проведена оценка наличия острых или хронических воспалительных заболеваний среднего уха, сопровождающихся течением ТСГМ, подтвержденных с помощью компьютерной томографии (КТ) головы с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ). Были изучены клинические, лабораторные показатели, результаты микробиологического исследования материала из операционной раны, характер оказания медицинской помощи, в том числе объем медикаментозной терапии. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по этике при ФГБОУ

ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол № 111). Полученные результаты были обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2011 для ОС Windows, а также статистического пакета STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Значения непрерывных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего.

**Результаты исследования и их обсуждение.** ТСГМ был выявлен у 0,2% детей с патологией уха, пролеченных за изученный период в детском ЛОР-отделении, что составило 12,2% всех отогенных осложнений. При анализе клинико-лабораторных параметров обнаружено, что при поступлении средние показатели температуры тела составили  $37,2 \pm 0,2^\circ\text{C}$ , что не указывало на наличие у детей выраженного инфекционного процесса. Однако со стороны крови как универсальной внутренней среды отмечались изменения, характерные для воспалительного процесса и гиперкоагуляции. В общем анализе крови при поступлении средние показатели лейкоцитов находились на уровне  $13,5 \pm 3,86 \times 10^9/\text{л}$  (референтные значения –  $5,0\text{--}14,5 \times 10^9/\text{л}$ ) с колебаниями от  $61,6 \times 10^9/\text{л}$  до  $1,61 \times 10^9/\text{л}$ . Показатели С-реактивного белка колебались от 20 мг/л до 113,3 мг/л (референтные значения – 0–10 мг/л). Уровень тромбоцитов составил  $408,1 \pm 47,1 \times 10^9/\text{л}$  (референтные значения –  $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$ ) с максимальными значениями  $738,0 \times 10^9/\text{л}$ , что свидетельствовало о течении инфекционного процесса. Средние показатели уровня фибриногена были выше нормальных показателей ( $4,93 \pm 0,5$  г/л, при референтных значениях 1,8–4 г/л), что могло свидетельствовать как о наличии воспалительного процесса, так и о состоянии умеренной гиперкоагуляции. Значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до назначения нефракционированного гепарина (НФГ) находились на нижней границе нормы с тенденцией к умеренной гиперкоагуляции –  $23,37 \pm 7,19$  сек (референтные значения – 26–40 сек). Всем детям для верификации диагноза ТСГМ с диагностической целью были проведены КТ и МРТ с контрастированием. Локализация ТСГМ представлена на рисунке 1.



*Рис. 1. Локализация тромбозов интракраниальных синусов отогенной этиологии у детей*

Как видно из рисунка, чаще встречались поражения сигмовидного синуса, при этом в одном случае отогенный тромбоз сигмовидного синуса развился у ребенка с наследственным дефицитом VIII фактора (гемофилия А средней степени тяжести), получающего заместительную терапию. Были выявлены различные варианты дефектов прохождения контраста в сигмовидном синусе: от пристеночных от 0,5 см до нарушения прохождения контраста в проекции поперечного, сигмовидного синуса, луковицы яремной вены на протяжении до 4,2 см с сужением просвета тромботическими массами до 0,1–0,2 см.

При оказании медицинской помощи детям с ТСГМ был использован способ раннего оперативного вмешательства: расширенная антростаомия, мириготомия или шунтирование, в 23,8% случаев выполнено вскрытие, дренирование сигмовидного, поперечного синуса до получения частичного кровотока с удалением септического тромба и последующей пластикой стенки синуса тахокомбом; в 4,8% случаев – удаление септического тромба из сигмовидного синуса и луковицы яремной вены.

У всех детей в ходе оперативного вмешательства был взят биологический материал из первичного очага (барабанная полость, сосцевидный отросток, сигмовидный синус) для микробиологического исследования. Анализ всех результатов микробиологического исследования материала из раны выявил, что рост получен в 54,3% случаев. Спектр выделенной микрофлоры при ТСГМ представлен на рисунке 2.

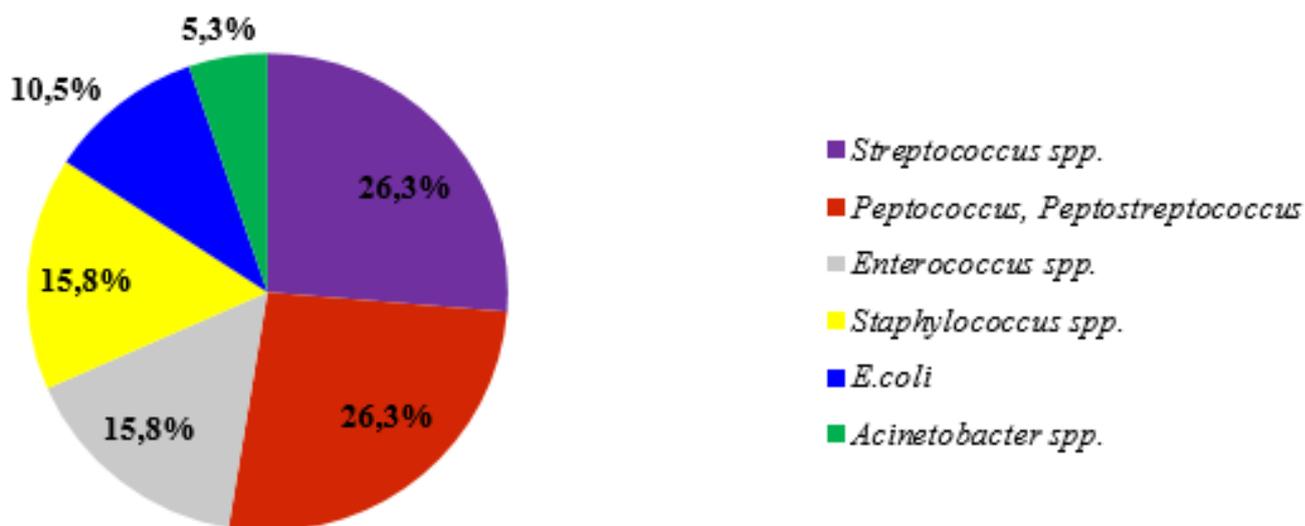


Рис. 2. Микробный пейзаж при тромбозе церебральных венозных синусов

Среди представителей *Streptococcus spp.* лидирующие позиции занимал пиогенный стрептококк. Анаэробная микрофлора была представлена *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.* Третью позицию занимали *Enterococcus spp.*, относящиеся к условно-патогенной микрофлоре толстого кишечника. На четвертом месте в структуре выделенной микрофлоры расположилась *E.coli*, являющаяся представителем порядка *Enterobacterales* и относящаяся к нормальной микрофлоре кишечника. В единичных случаях высевалась *Acinetobacter baumannii*.

Анализ локальной антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов выявил, что штаммы *Streptococcus spp.* были чувствительны в 100% случаев только к резервному антибиотику – ванкомицину, к другим тестируемым антибиотикам чувствительность колебалась от 63,3 до 87,9%. Все штаммы *E.coli* не продуцировали β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) и характеризовались хорошей чувствительностью к карбапенемам, амикацину, ципрофлоксацину. В отношении выделенных штаммов *A. baumannii* максимальную активность проявили только цефоперазон/сульбактам и карбапенемы. Штаммы *Enterococcus spp.* только в одном случае были устойчивы к ампициллину, к остальным тестируемым антибиотикам (гентамицин, ванкомицин) чувствительность составляла 100%.

Так как отогенный ТСГМ является осложнением гнойного процесса, всем детям при поступлении с учетом предполагаемой микрофлоры назначалась эмпирическая АБТ препаратами, хорошо проникающими через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в септических дозировках. Чаще использовались цефалоспорины III–IV поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим), при абсцедирующем процессе – в сочетании с

метронидазолом, из карбапенемов назначался меропенем. Коррекцию АБТ проводили через 48–72 часа при отсутствии положительной динамики по результатам микробиологического исследования. При высеве метициллин-резистентных штаммов стафилококков либо ампициллин/гентамицин-резистентных штаммов энтерококков в терапию добавляли ванкомицин. Средняя продолжительность АБТ составила  $20,3 \pm 1,6$  дня с максимальными показателями 30 дней при наличии у ребенка ТСГМ в сочетании с абсцессом головного мозга, что согласуется с литературными данными [9, 10]. Параллельно с АБТ проводилась антикоагулянтная терапия НФГ. Контроль адекватности дозирования НФГ осуществляли с помощью мониторинга АЧТВ, доводя дозу препарата до состояния гипокоагуляции (60–85 секунд). Средние суточные дозы назначенного НФГ составили  $187,9 \pm 19,6$  ЕД/кг (с максимальными показателями 294,1 ЕД/кг в сутки). Ребенку, страдающему гемофилией А, антиромботическую терапию проводили низкомолекулярным гепарином (эноксапарином), который назначался off-label (оформление протокола решения врачебной комиссии, добровольного информированного согласия официальных представителей ребенка) на фоне усиления заместительной терапии VIII фактором (согласно официальной инструкции разрешен в педиатрической практике) [11]. В среднем на  $7,6 \pm 0,3$  сутки к терапии НФГ добавляли разрешенный у детей, согласно официальной инструкции, пероральный антикоагулянт – варфарин в стартовой дозе 0,1–0,2 мг/кг/сут с последующей коррекцией дозы для достижения целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0 с постепенной отменой НФГ [11]. Терапия варфарином продолжалась в условиях стационара в течение  $17,8 \pm 2,8$  дня с последующим контролем КТ-картины. Ребенок с тромбозом сигмовидного синуса отогенной этиологии, возникшей на фоне гемофилии А, терапию пероральными антикоагулянтами не получал ввиду высоких рисков геморрагических осложнений. В среднем на  $24 \pm 2,26$  сутки пациенты были выписаны с выздоровлением без неврологического дефицита. На фоне антикоагулянтной терапии ни в одном случае не отмечались геморрагические осложнения. По результатам контрольной КТ полная реканализация церебральных синусов наступила в среднем через 3–6 месяцев.

ТСГМ – редкое, но тяжелое осложнение инфекционно-воспалительной патологии среднего уха у детей с показателями летальности до 10% [3]. Своевременная диагностика, полный объем оказания медицинской помощи, включая оперативные вмешательства и медикаментозную терапию, существенно снижают риски неблагоприятных исходов. Выбор адекватной АБТ при ТСГМ обычно затруднен в связи с поздним получением результатов микробиологического исследования, что требует знаний о возможных возбудителях данной патологии. При верификации диагноза отогенного ТСГМ до получения результатов микробиологического исследования назначают эмпирическую АБТ с учетом предполагаемого

возбудителя. По данным ряда авторов, при данной патологии высеваются *Streptococcus spp.*, *P.aeruginosa*, *P.mirabilis*, *S.aureus*, *F.necrophorum*, *H.influentiae* и др. [4, 5, 6]. А такие патогены, как *S.aureus*, *S.pyogenes*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *H.influenzae*, увеличивают вероятность тромботических осложнений. Это связано с вызванной данными микроорганизмами системной воспалительной реакцией и высвобождением цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа, что ведет к повреждению эндотелия, активации и агрегации тромбоцитов, увеличению прокоагулянтных белков, таких как тканевой фактор, и снижению активности антикоагулянтных механизмов, таких как фибринолиз [12, 13].

При выборе АБТ при отогенных внутричерепных осложнениях необходимо учитывать проницаемость препаратов через ГЭБ. Большинство авторов при отогенных внутричерепных осложнениях в качестве стартовых препаратов рекомендуют цефалоспорины 3–4-го поколений в сочетании (при наличии абсцесса) с антианаэробными препаратами – метронидазолом либо клиндамицином [9, 10, 14]. Данные препараты, кроме клиндамицина, характеризуются умеренным проникновением через ГЭБ, что требует использования их в максимальных дозировках [15]. В нашем исследовании в качестве антианаэробного препарата использовался метронидазол, поскольку для клиндамицина характерно незначительное проникновение через ГЭБ, даже при наличии воспаления мозговых оболочек. С учетом нарастания устойчивости этиологически значимых в развитии отогенных интракраниальных осложнений микроорганизмов большинство авторов указывают на альтернативную цефалоспорином 3–4-го поколений терапию меропенемом, разрешенным в педиатрической практике с 3-месячного возраста [3, 10, 14].

Для уменьшения вероятности прогрессирования тромбообразования обязательным компонентом терапии ТСГМ является назначение антикоагулянтной терапии, что позволяет снизить риск фатальных исходов и тяжелой инвалидизации [7]. Неоднозначное отношение к данному виду терапии у детей связано со многими факторами, такими как: несовершенство системы гемостаза у ребенка, вероятность различных межлекарственных взаимодействий этих препаратов с другими лекарственными средствами, высокие риски развития побочных эффектов, отсутствие детских лекарственных форм антитромботических средств [16, 17, 18]. Авторы рекомендуют проводить антикоагулянтную терапию только при наличии признаков гиперкоагуляции, что наблюдалось в нашем исследовании, либо при ухудшении неврологической симптоматики на фоне адекватных АБТ и хирургического вмешательства. Антикоагулянтную терапию начинают с внутривенного введения НФГ с подбором дозы для достижения интервала АЧТВ в 60–85 сек [7]. Альтернативой НФГ является подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – дальтепарина натрия, эноксапарина [3, 7, 17]. Несмотря на преимущества НМГ у детей с тяжелым ТСГМ [2, 8, 19], мы использовали

данную группу препаратов только в одном случае – у ребенка с наследственным дефицитом VIII фактора свертывания крови. В педиатрической практике из пероральных антикоагулянтов разрешен варфарин (официальная инструкция на лекарственный препарат) [11]. В исследовании G.Coutinho et al. продемонстрирована эффективность длительной терапии (в среднем 9 месяцев) варфарином при тромбозе церебральных сосудов в педиатрической практике [17]. При использовании варфарина в терапии венозных тромбозов необходимо достигать состояние гипокоагуляции (диапазон МНО – 2,0–3,0), поскольку было продемонстрировано, что при показателях МНО <2,0 увеличивается риск тромботических осложнений, а при МНО >3,0 – риск кровотечений [20]. Однако в педиатрической практике существуют определенные трудности в подборе доз варфарина. Это связано и с генетическими особенностями метаболизма препарата, особенностями питания детей в различные возрастные периоды (нестабильная концентрация витамина К в грудном молоке, употребление пищи, богатой витамином К: свежей зелени, зеленых овощей – существенно снижают эффективность данного антикоагулянта) [11]. Необходимо помнить и о всевозможных взаимодействиях варфарина с другими препаратами. Эти взаимодействия могут сопровождаться либо уменьшением антикоагулянтной эффективности варфарина (метамизол натрия, фенобарбитал, глюкокортикостероиды, аскорбиновая кислота, витамин К и некоторые другие), либо усилением действия антикоагулянта с увеличением риска развития геморрагических осложнений (практически все цефалоспорины, антибиотики из группы макролидов – азитромицин, кларитромицин, эритромицин; некоторые пенициллины; гипосекреторные средства – омепразол, эзомепразол и др.; нестероидные противовоспалительные препараты – диклофенак, ибупрофен и др.) [11].

Таким образом, терапия ТСГМ является трудной задачей не только при проведении хирургического вмешательства, но и в подборе оптимального объема медикаментозной терапии, что требует при оказании медицинской помощи междисциплинарного подхода.

**Заключение.** Своевременная диагностика и специализированная междисциплинарная помощь позволяют избежать тяжелых осложнений и добиться полного выздоровления при ТСГМ даже у детей с наследственным дефицитом VIII фактора свертывания крови.

### Список литературы

1. Богомильский М.Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство: краткое издание / под ред. М.Р.Богомильского, В.Р.Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 544 с.

2. Siag K., Mazzawi S., Koren A., Kolodner R., Masalha M., Biener R., Moed N., Ghanayim R., Levin K. Pediatric otogenic cerebral sinus vein thrombosis and thrombophilia. *Isr. Med. Assoc. J.* 2021. vol. 23. no 2. P. 99-106.
3. Castellazzi M.L., di Pietro G.M., Gaffuri M., Torretta S., Conte G., Folino F., Aleo S., Bosis S., Marchisio P. Pediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a case report and a literature review. *Italian Journal of Pediatrics.* 2020. no. 46. P. 122. DOI:10.1186/s13052-020-00882-9.
4. Novoa E., Podvinec M., Angst R., Gürtler N. Paediatric otogenic lateral sinus thrombosis: therapeutic management, outcome and thrombophilic evaluation. In. *J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013. vol. 77. no. 6. P. 996-1001. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.03.030.
5. Извин А.И., Вешкурцева И.М., Кузнецова Н.Е. Системная антибактериальная терапия при отогенных и риногенных внутричерепных осложнениях у детей // *Российская отоларингология.* 2017. № 2 (87). С. 36-40. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-2-36-40.
6. Bergsma P., Kunz S., Kienle A-L., Brand Y. Case Report: Petrous Apicitis and Otogenic Thrombosis of the Cavernous Sinus in a 10-Year-Old Boy. *Front. Surg.* 2021. no. 8. P. 667-817. DOI: 10.3389/fsurg.2021.667817.
7. Румянцев А.Г. Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.
8. Aznar S.L., Martínez C.V., Fonz R.B., Lobera I.B., Alonso M.B. Acute mastoiditis with intracranial complication in a pediatric patient. *Arch Argent Pediatr.* 2020. vol. 118. no. 2. P. 166-169. DOI: 10.5546/aap.2020.e166.
9. Гилберт Д. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. М.: Грант; 2019. 784 с.
10. Брэдли Дж., Нельсон Дж. Антимикробная терапия у детей по Нельсону. 2-е русское издание. М.: Грант, 2020. 383 с.
11. Гос. реестр лекарственных препаратов. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 01.02.2023).
12. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., Henderson I.R., Watson S.P., Cunningham A.F. Understanding infection-induced thrombosis: lessons learned from animal models. *Front Immunol.* 2019. no. 10. P. 2569. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02569.
13. Lichota A., Gwozdziński K., Szewczyk E.M. Microbial Modulation of Coagulation Disorders in Venous Thromboembolism. *J. Inflamm. Res.* 2020. no. 13. P. 387–400. DOI: 10.2147/JIR.S258839.
14. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО МИА, 2017. 400 с.

15. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога реаниматолога // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020. № 3. С. 35-45. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-35-45.
16. Coutinho G., Júlio S., Matos R., Santos M., Spratley J. Otogenic cerebral venous thrombosis in children: A review of 16 consecutive cases. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018. no. 113. P. 177-181. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.07.050.
17. Аксенов Д.В., Чусов К.П., Рябкова М.Г., Свирин П.В., Кругляков А.Ю., Дубенок С.В. Тромболитическая терапия у новорожденного с массивным артериовенозным тромбозом. Опыт Морозовской детской больницы // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. № 7 (2). С. 59-67. DOI: 10.24441/2308-2402-2019-12005.
18. Male C. Anticoagulation in Pediatric Patients, *Hamostaseologie.* 2022. no. 42. P. 46-53. DOI: 10.1055/a-1703-0821.
19. Scorpecci A., Massoud M., Giannantonio S., Zangari P., Lucidi D., Martines F., Foligno S., DiFelice G., Minozzi A., Luciani M., Marsella P., Scorpecci A., et al. Otogenic lateral sinus thrombosis in children: proposal of an experience-based treatment flowchart. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018. V. 275. no. 8. P. 1971-1977. DOI: 10.1007/s00405-018-5033-1.
20. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО // *Флебология.* 2015. № 9 (2). С. 1-52.