

Церебральный венозный тромбоз в репродуктивном возрасте

К. Б. Манышева, Б. А. Абусева, З. А. Абусева, Б. Р. Багандов, Ш. З. Магомедова

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Резюме

Введение. Церебральный венозный тромбоз – относительно редко встречающееся патологическое состояние, которое часто приводит к развитию ишемического и (или) геморрагического инсульта.

Цель. Описать клинический случай церебрального венозного тромбоза, сопровождавшийся развитием ишемического инсульта с геморрагической трансформацией, у женщины репродуктивного возраста на фоне приема комбинированного эстроген-гестагенного препарата из группы оральных контрацептивов.

Пациенты и методы. Анализ проводили на основании данных анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентки.

Результаты. Представлен клинический случай пациентки 23 лет, у которой наблюдалось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с геморрагической трансформацией. С учетом данных анамнеза и дополнительных методов исследования установлено, что инсульт был обусловлен тромбозом церебральных синусов, который развился на фоне проведения гормональной контрацепции. Описание случая сопровождается изображениями МРТ головного мозга пациентки.

Выводы. Риск развития церебрального венозного тромбоза у женщин на фоне приема гормональных контрацептивов почти в восемь раз выше, чем у тех, кто не получает гормональной терапии. Возникновение неврологической симптоматики у женщин репродуктивного возраста требует тщательного изучения анамнеза жизни, акушерско-гинекологического и фармакологического анамнеза для установления факта приема эстроген-гестагенных препаратов с целью контрацепции или терапии гормональных расстройств. Описанный случай фокусирует внимание на важности деликатного подхода к назначению гормональной терапии в лечении патологических состояний гинекологического и иного профиля, а также свидетельствует о необходимости рассмотрения и рекомендации иных средств контрацепции пациенткам молодого возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женское здоровье, церебральный венозный тромбоз, ишемический инсульт, геморрагическая трансформация, комбинированные оральные контрацептивы, нежелательные эффекты гормональной терапии, репродуктивный возраст.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Cerebral venous thrombosis in reproductive age

K. B. Manysheva, B. A. Abusueva, Z. A. Abusueva, B. R. Bagandov, Sh. Z. Magomedova

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

SUMMARY

Relevance. Cerebral venous thrombosis is a relatively rare pathological condition that often leads to the development of ischemic and/or hemorrhagic stroke.

Objective. Describe a clinical case of cerebral venous thrombosis, accompanied by the ischemic stroke with hemorrhagic transformation, in a reproductive age woman taking a combined estrogen-progestin drug from the group of oral contraceptives.

Patients and methods. The analysis based on the anamnesis data, clinical, laboratory and instrumental examination of the patient.

Results. A clinical case of a 23-year-old patient who had an acute ischemic stroke with hemorrhagic transformation is presented. According to the history data and instrumental methods, the stroke was caused by thrombosis of the cerebral sinuses, which developed on the background of hormonal contraception use. The clinical case is accompanied by MRI images of the patient's brain.

Conclusions. The risk of cerebral venous thrombosis in women with hormonal contraceptives use is almost 8 times higher than in those who do not receive hormone therapy. The occurrence of neurological symptoms in women of reproductive age requires a thorough study of the life history, obstetric/gynecological and pharmacological history to establish the fact of estrogen-progestin drugs use for contraception or treatment of hormonal disorders. The described case focuses on the importance of a delicate approach to prescribing hormonal therapy in the treatment of gynecological and other pathological conditions, and indicates the necessity to consider and recommend other contraceptives for young patients.

KEYWORDS: women's health, cerebral venous thrombosis, ischemic stroke, hemorrhagic transformation, combined oral contraceptives, undesirable effects of hormone therapy, reproductive age.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) – относительно редко встречающееся патологическое состояние, которое часто приводит к развитию инсульта. Ранняя постановка диагноза тромбоза церебральных синусов – сложная задача, поскольку в отсутствие развития инсульта его симптомы крайне неспецифичны – как правило, пациентов беспокоит головная боль. ЦВТ может возникнуть у лиц любого пола и возраста, но частота его встречаемости у женщин в три раза выше, чем у мужчин.

Причины ЦВТ многообразны; среди этиологических факторов выделяют системные и инфекционные заболевания, объемные образования, травмы, беременность и послеродовой период, заболевания системы крови, нарушения обмена веществ, а также прием некоторых лекарственных препаратов, например оральных контрацептивов, но в трети случаев причину установить не удастся.

Применение гормональной контрацепции занимает одно из ведущих мест среди средств защиты от наступления нежелательной беременности во всем мире. В Рос-

сии женщины используют гормональную контрацепцию в 12,85% случаев [1]. Применение определенных методов контрацепции регламентировано в отношении разных категорий женщин с учетом возраста и преморбидного фона. Например, в медицинских критериях США для использования противозачаточных средств указано, что комбинированные оральные контрацептивы не должны использоваться женщинами в возрасте от 35 лет и старше, выкуривающими более 15 сигарет в день, ввиду высокого риска развития инсульта. В то же время курящие женщины в возрасте до 35 лет, как правило, могут использовать комбинированные оральные контрацептивы. Препараты из группы комбинированных эстроген-гестагенных оральных контрацептивов применяют в терапии гинекологических, эндокринных и дерматологических заболеваний [2].

КОК в числе других факторов риска вызывают повышенную вероятность венозных тромбозов у женщин репродуктивного возраста. Эпизоды ЦВТ зависят от многих факторов: длительности приема КОК, индекса массы тела (ИМТ), типа препарата, наличия тромбофилии и др. [3]. КОК приводят к снижению активности антикоагулянтной системы: они способствуют дисбалансу в активности тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена, что вызывает нарушение фибринолитической функции и в конечном итоге приводит к развитию патологической гиперкоагуляции.

Клинический случай

Пациентка Л., 23 лет, поступила в стационар с жалобами на головокружение, нарушение зрения и головную боль средней интенсивности (5–6 баллов по ВАШ) без четкой локализации. Из анамнеза: заболела за 2 дня до поступления, когда на фоне полного благополучия стали беспокоить вышеописанные жалобы. К врачу не обращалась. В связи с сохранением симптомов на вторые сутки вызвала скорую помощь, которая доставила пациентку в приемное отделение многопрофильной клиники.

В анамнезе жизни, со слов пациентки, употребление алкоголя, наркотических средств отрицает. Курит электронные сигареты. Перенесенные и сопутствующие заболевания из группы риска сердечно-сосудистых заболеваний (острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, сахарный диабет, артериальную гипертензию), другие хронические и инфекционные заболевания отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Посещение эпидемиологически неблагополучных по COVID-19 стран и регионов, контакты с лицами с подтвержденной коронавирусной инфекцией за последние 14 дней, контакты за последние 14 дней с лицами под наблюдением по поводу COVID-19, впоследствии заболевшими, отрицает.

При осмотре: состояние пациентки средней степени тяжести. Нормостенического телосложения, рост 178 см, вес 68 кг, ИМТ 21,5. Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы бледные, теплые на ощупь, нормальной влажности. Подкожная жировая клетчатка развита достаточно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких аускультативно везикулярное дыхание. ЧДД 17

в минуту. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС и пульс 80 в минуту. Уровень артериального давления 120/60 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Мочиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон.

В неврологическом статусе при поступлении – сознание ясное: по шкале комы Глазго 15 баллов, по модифицированной шкале комы Глазго – Питсбург – 30 баллов, по шкале комы Мейо – 16 баллов. Контактна, адекватна, в пространстве, времени и собственной личности ориентирована. Вербальный контакт полный. Инструкции выполняет. Менингеальный синдром отсутствует. ЧН: поля зрения нарушены – правосторонняя гомонимная гемианопсия. Глазные щели D = S, зрачки округлой формы, равные. Фотореакции (прямая, содружественная) вызываются. При оценке движений глазных яблок определяется некоторое ограничение при взгляде в стороны. Нарушения конвергенции и аккомодации не выявлено. Нистагм и жалобы на диплопию отсутствуют. Поверхностная чувствительность кожи лица не нарушена. Пальпация точек выхода ветвей тройничного нерва безболезненна билатерально. Тонус и сила жевательных мышц сохранены. Лицо в покое и при проведении мимических проб симметрично. Корнеальные рефлексы вызываются. Глоточный и небный рефлексы живые билатерально. Функция грудинно-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц сохранена с обеих сторон. Язык симметричный, в полости рта и при высовывании от средней линии не отклоняется, объем его движений полный. Дисфагии, дисфонии, дизартрии нет. Рефлексы орального автоматизма отрицательны. Двигательная сфера: объем активных и пассивных движений в конечностях полный. Сила и тонус мышц конечностей сохранены. Сухожильные и периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей оживлены, симметричны. Брюшные и подошвенные рефлексы вызываются билатерально. Патологических стопных, кистевых знаков не обнаружено. Нарушения поверхностной и глубокой чувствительности не выявлены. Координаторные пробы выполняет с дисметрией с двух сторон, D > S. Трофических изменений кожи и ее придатков не обнаружено. Когнитивно-мнестические функции сохранены (29 баллов по шкале MoCA). Речь сохранена. Функцию тазовых органов контролирует.

Суммарный балл по шкале инсульта NIH составил 5, при оценке по индексу мобильности Ривермид – 1 балл: может повернуться со спины на бок без помощи.

После осмотра был сформулирован предварительный диагноз: ОНМК, инсульт неуточненный как кровоизлияние или инфаркт, синдром вертебробазилярной артериальной системы. Острейший период. Кроме того, сформирован дифференциально-диагностический ряд, в который вошло демиелинизирующее поражение ЦНС.

После осмотра невролога пациентке экстренно было проведено нативное МР-исследование головного мозга с последующей МР-венографией с контрастным усилением магневистом. В описании: по краю левой лобной и затылочной

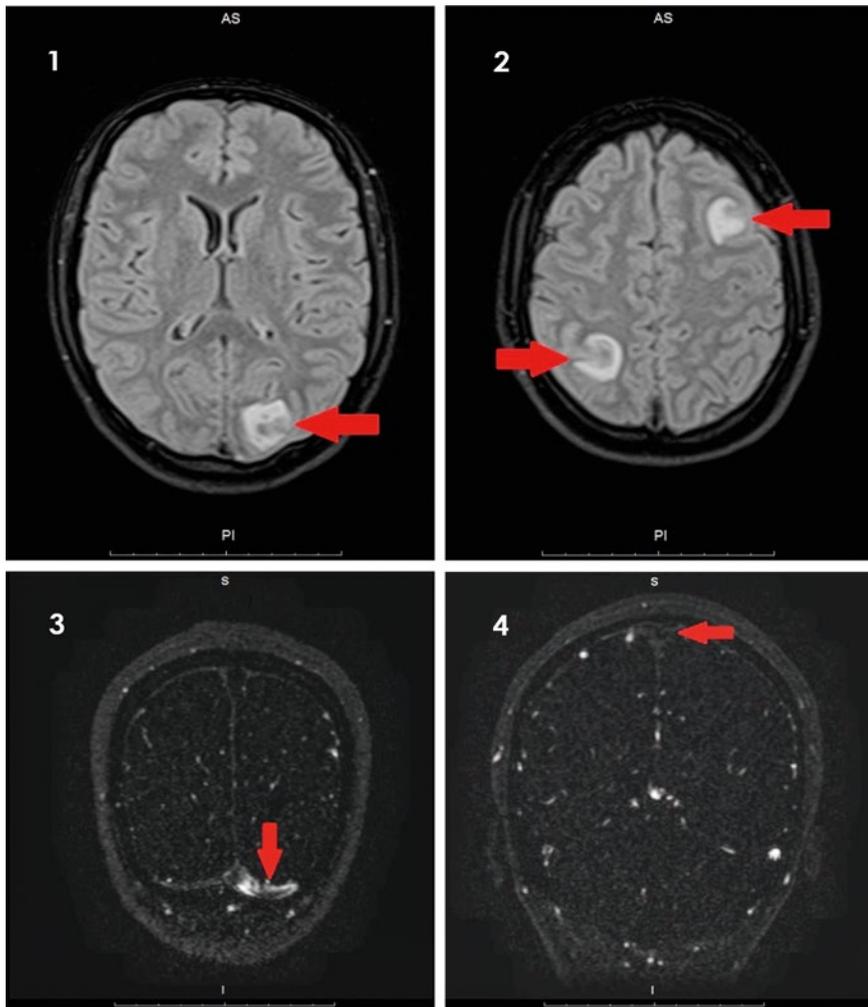


Рисунок. 1). Очаг ишемии с геморрагической трансформацией в левой затылочной доле (T2-FLAIR). 2). Очаги ишемии с геморрагической трансформацией в левой лобной и правой теменной долях (T2-FLAIR). 3). Тромботические массы в просвете левого сигмовидного синуса (MP-венография с контрастным усилением магнестом). 4). Тромбоз верхнего сагиттального синуса (MP-венография с контрастным усилением магнестом).

долей, а также правой теменной доли определяются геморрагические очаги и участки, изоинтенсивные в T1-ВИ и FLAIR, слабогиперинтенсивные в T2-ВИ, от 4 до 14 мм в диаметре в результате тромбоза кортикальных вен (последние расширены), перифокальный отек выражен слабо, МР-сигнал изоинтенсивен. После введения контрастного препарата отмечается наличие тромба в просвете верхнего сагиттального синуса, тотально перекрывающего просвет синуса, а также наличие тромботических масс в просвете левого сигмовидного синуса, субтотально перекрывающих его просвет. Правый поперечный и сигмовидный синусы гипоплазированы.

В заключении: МР-картина синус-тромбоза, острых кортикальных паренхиматозных кровоизлияний в обоих полушариях головного мозга (рис. 1–4).

При подробном сборе акушерско-гинекологического и фармакологического анамнеза установлено, что пациентка амбулаторно по назначению гинеколога с целью контрацепции в течение последних 3 месяцев принимала комбинированный эстроген-гестагенный препарат Димиа. За год до обращения отмечалась внематочная беременность, по поводу которой была прооперирована. Иных факторов риска развития инсульта выявить не удалось.

Был поставлен клинический диагноз: ОНМК по ишемическому типу, другой установленный подтип по классификации TOAST. Венозный инфаркт головного мозга с геморрагической трансформацией кортикальной локализации в левой лобной, левой затылочной, правой теменной долях, обусловленный асеп-

тическим тромбозом церебральных венозных синусов (сагиттального, левого сигмовидного). Правосторонняя гомонимная гемианопсия. Атактический синдром. Умеренно выраженный цефалгический синдром. Острейший период.

Показатели коагулограммы при поступлении: фибриноген А – 3,27 г/л, ПТИ – 83%, АЧТВ – 26,3 с, МНО – 0,82, ПТВ – 12,2 с, протромбиновый тест по Квику – 123,0%.

Пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение, в условиях которого начата многокомпонентная терапия: инфузионная терапия под контролем уровня электролитов плазмы крови и гидродинамического баланса, антикоагулянты (эноксапарин), нейропротекторы, анальгетики.

Спустя сутки от момента поступления индекс мобильности Ривермид составил 7 баллов (возможность самостоятельного перемещения в пределах палаты на расстояние более 10 м), в связи с чем пациентка была переведена в отделение для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Спустя 10 дней пациентка была выписана на амбулаторное лечение по месту жительства с клиническим улучшением в виде полного регресса цефалгического синдрома (0 баллов по ВАШ) и некоторого регресса явлений атаксии. Несмотря на то что зрительные расстройства за время пребывания в стационаре не претерпели никаких изменений, пациентка к ним адаптировалась. Значение индекса мобильности Ривермид при выписке составило 14 баллов – возможность самостоятельно без использования пособия подняться на четыре ступени и спуститься.

Обсуждение

Геморрагическая трансформация может осложнить как артериальный, так и венозный инсульт. При ЦВТ кровоизлияния являются либо результатом повышения внутричерепного давления вследствие нарушения венозного оттока, либо следствием применения антикоагулянтной терапии. Геморрагическая трансформация отмечается в 17,3% случаев ЦВТ. Обширное поражение сосудов, а также

наличие геморрагии ухудшают прогноз за счет выраженности внутричерепной гипертензии и повышения риска осложнений [4].

Основная цель терапии ЦВТ – прекратить прогрессирование тромботических явлений и восстановить кровоток в венозной системе. Для этого можно использовать два варианта антикоагулянтной терапии. Первый предполагает непрерывное введение на инфузомате нефракционированного гепарина (НФГ), второй – подкожное введение низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) дважды в день [5].

Даже при наличии геморрагических осложнений ЦВТ рекомендуется начинать лечение антикоагулянтами в терапевтической дозе, независимо от наличия геморрагии, при тщательном клиническом и параклиническом наблюдении [6].

Выводы

Возникновение неврологической симптоматики у женщин репродуктивного возраста требует тщательного изучения анамнеза жизни, акушерско-гинекологического и фармакологического анамнеза для установления факта приема эстроген-гестагенных препаратов с целью контрацепции или терапии гормональных расстройств. Даже непродолжительный прием комбинированных гормональных препаратов может привести к развитию ЦВТ [7].

По данным метаанализа, риск развития ЦВТ у женщин на фоне приема гормональных контрацептивов в 7,95 раза выше, чем у тех, кто не получает гормональной терапии [8].

У женщин детородного возраста повышенный риск развития ЦВТ и инсульта связан с приемом КОК, вызывающих развитие протромботических состояний. В отличие от артериального инсульта, повреждение головного мозга при ЦВТ представляет собой более обратимое состояние, так как причина развития венозного инсульта – венозная обструкция, повышение внутричерепного давления, снижение церебрального кровотока и перфузионного давления. На этом фоне нарушается гематоэнцефалический барьер, понижается степень фильтрации капиллярной сетью и развивается отек мозга. И хотя, как и при артериальном инсульте, здесь формируется зона инфаркта с развитием некроза, большая часть поврежденной ткани мозга потенциально жизнеспособна [4, 9, 10].

Описанный случай является примером позитивного опыта следования рекомендациям, несмотря на наличие двух, на первый взгляд, противоположных состояний – тромбоза с ишемией головного мозга и геморрагической трансформации зоны ишемии. Кроме того, он фокусирует внимание на важности деликатного подхода к назначению гормональной терапии в лечении патологических состояний гинекологического и иного профиля, а также свидетельствует о необходимости рассмотрения и рекомендации иных средств контрацепции пациенткам молодого возраста.

Список литературы / References

1. Токова З.З., Прилепская В.Н., Гата А.С., Кузмин А.А. Статистика современных методов контрацепции в федеральных округах России. *Гинекология*. 2016. Том 18, № 4. С. 68–71.
Tokova Z.Z., Prilepskaya V.N., Gata A.S., Kuzemin A.A. Statistics of modern contraceptive methods in federal districts of Russia. *Gynecology*. 2016. Volume 18, No. 4. P. 68–71. (In Russian)
2. Curtis K.M., Tepper N.K., Jatlaoui T.C. et al. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. 2016. Volume 65, No. 3. P. 1–104. DOI: 10.15585/mmwr.mm6503a1.
3. Dulicek P., Ivanova E., Kostal M. et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. *Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis*. 2017. No. 8. DOI: 10.1177/1076029617727857.
4. Pleša F.C., Jijie A., Toma G.S. et al. Challenges in cerebral venous thrombosis management – case reports and short literature review. *Life (Basel)*. 2023. Volume 13, No. 2, 334. P. 1–16. DOI: 10.3390/life13020334.
5. Ferro J.M., Canhã P. Cerebral venous thrombosis: Treatment and prognosis. *UpToDate*. 2022. Available online: www.uptodate.com/contents/cerebral-venous-thrombosis-treatment-and-prognosis (accessed on 2 April 2023).
6. Ferro J.M., Boussier M.-G., Canhã P. et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *European Journal of Neurology*. 2017. No. 2. P. 195–221. DOI: 10.1111/ene.13381.
7. Moeindarbari S., Beheshtian N., Hashemi S. Cerebral vein thrombosis in a woman using oral contraceptive pills for a short period of time: A case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2022. Volume 16, No. 260. P. 1–4. DOI: 10.1186/s13256-022-03473-w.
8. Pastori D., Cormaci V.M., Marucci S. et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: From epidemiology to pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Volume 24, No. 4. P. 31–69. DOI: 10.3390/ijms24043169.
9. Xu F., Liu C., Huang X. Oral contraceptives caused venous sinus thrombosis complicated with cerebral artery infarction and secondary epileptic seizures. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Volume 96, No. 51. P. 1–5. DOI: 10.1097/MD.00000000000009383.
10. Рамазанов Г.Р., Коригова Х.В., Петриков С.С. Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021. Т. 10, № 1. С. 122–134. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134.
Ramazanov G.R., Korigova K.V., Petrikov S.S. Diagnostics and treatment of cerebral venous thrombosis. *Russian Sklifosovsky Journal 'Emergency Medical Care'*. 2021. Volume 10, No. 1. C. 122–134. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134. (In Russian)

Статья поступила / Received 09.05.23

Получена после рецензирования / Revised 12.05.23

Принята к публикации / Accepted 20.05.23

Сведения об авторах

Манышева Ксения Борисовна, ассистент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии. E-mail: manyshevakb@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-1946-0424

Абусева Бурлят Абусуевна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии. ORCID: 0000-0001-8493-9768

Абусева Зухра Абусуевна, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета. ORCID: 0000-0002-7729-1606

Багандов Багаутдин Русланович, студент лечебного факультета
Магомедова Шайнат Загировна, студентка лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Махачкала

Автор для переписки: Манышева Ксения Борисовна.
E-mail: manyshevakb@gmail.com

Для цитирования: Манышева К.Б., Абусева Б.А., Абусева З.А., Багандов Б.Р., Магомедова Ш.З. Церебральный венозный тромбоз в репродуктивном возрасте. *Медицинский алфавит*. 2023; (14): 36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-36-39>.

About authors

Manysheva Ksenia B., assistant at Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery. E-mail: manyshevakb@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-1946-0424

Abusueva Burliyat A., PhD Med, associate professor, head of Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-8493-9768

Abusueva Zukhra A., MD, professor at Dept of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0002-7729-1606

Bagandov Bagautdin R., student of Faculty of Medicine
Magomedova Shuaynat Z., student of Faculty of Medicine

Daigestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Corresponding author: Manysheva Ksenia B. E-mail: manyshevakb@gmail.com

For citation: Manysheva K.B., Abusueva B.A., Abusueva Z.A., Bagandov B.R., Magomedova Sh.Z. Cerebral venous thrombosis in reproductive age. *Medical alphabet*. 2023; (14): 36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-36-39>.

