

Абусуева Б.А.<sup>1,2</sup>, Абусуева З.А.<sup>1</sup>, Манышева К.Б.<sup>1,2</sup>,  
Алиева Н.А.<sup>1</sup>, Азимова А.А.<sup>1</sup>

DOI 10.25694/URMJ.2019.02.20

## Церебральный венозный тромбоз и ишемический инсульт на фоне гормональной контрацепции

1 – ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала; 2 – Дагестанская ассоциация (Союз) неврологов, нейрохирургов и специалистов по реабилитации, г. Махачкала

Abusueva B.A., Abusueva Z.A., Manyшева K.B., Alieva N.A., Azimova A.A.

### Cerebral venous thrombosis and ischemic stroke with hormonal contraception

#### Резюме

Цель исследования – подробное исследование факторов риска развития острых нарушений церебрального кровообращения у молодых людей и описание клинического случая церебрального венозного тромбоза с возникновением инфаркта в обоих полушариях головного мозга у женщины детородного возраста на фоне приема лекарственного препарата комбинированных оральных контрацептивов. Приведен анализ клинического случая, который был осуществлен на основании выявления анамнестических данных и интерпретации результатов комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования, проведенного специалистами разного профиля – акушером-гинекологом, неврологом и терапевтом. Представлен клинический случай церебрального венозного тромбоза у пациентки 31 года, который развился на фоне проведения гормональной контрацепции, а затем повлек за собой возникновение острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. У женщин детородного возраста повышенный риск развития инсульта как следствия церебрального венозного тромбоза связан с развитием протромботических состояний, обусловленных приемом препаратов комбинированных оральных контрацептивов. Ведение пациенток фертильного возраста акушером-гинекологом требует междисциплинарного консультирования, а также подбора альтернативных методов контрацепции.

**Ключевые слова:** женское здоровье, церебральный венозный тромбоз, ишемический инсульт, комбинированные оральные контрацептивы, нежелательные эффекты гормональной терапии, репродуктивный возраст

#### Summary

Detailed study of risk factors for the development of acute cerebral disorders blood circulation in young people and a description of the clinical case of cerebral venous thrombosis with the occurrence of ischemic stroke in both hemispheres of the brain in a woman of childbearing age while taking the drug combined oral contraceptives. An analysis of one clinical case, which was carried out on the basis of a thorough and painstaking identification of anamnestic data and interpretation of the results of a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination conducted by different specialists – obstetrician / gynecologist, neurologist and therapist. A clinical case of cerebral venous thrombosis is presented in a 31-year-old patient who developed on the background of hormonal contraception, and then entailed the occurrence of an acute ischemic stroke. In women of childbearing age, an increased risk of stroke as a result of cerebral venous thrombosis is associated with the development of prothrombotic conditions caused by the use of combined oral contraceptive pills. Maintaining patients of fertile age by an obstetrician / gynecologist requires interdisciplinary counseling, as well as the selection of alternative methods of contraception.

**Keywords:** women's health, cerebral venous thrombosis, ischemic stroke, combined oral contraceptives, undesirable effects of hormone therapy, reproductive age

#### Введение

Традиционно считается, что инсульт у молодых людей встречается редко. Их количество составляет 10–15% всех пациентов с инсультом. Однако, по сравнению с

инсультом у пожилых людей, инсульт в молодом возрасте имеет непропорционально большее отрицательное экономическое воздействие, часто оставляя нетрудоспособными молодых людей в самом продуктивном и пер-

спективном возрасте. Но исследователи и простые врачи отмечают повышение частоты инсультов у молодых людей. Это позволяет считать инсульты, возникающие в молодом возрасте, важной проблемой, особенно учитывая тот факт, что у молодых пациентов, перенесших инсульт, риск смерти значительно выше по сравнению с населением в целом. Набор и распространенность модифицируемых сосудистых факторов риска инсульта у молодых пациентов отличается от таковой у пожилых пациентов. Одним из таких факторов, встречающихся, как правило, у женщин молодого возраста, является применение оральных контрацептивов [1, 2].

Гормональная контрацепция – самый популярный метод контрацепции в мире [2, 3]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются не только наиболее популярным средством защиты от наступления нежелательной беременности, но также используются в лечении тяжелых менструальных кровотечений, предменструального синдрома, перименопаузального вазомоторного синдрома, гирсутизма и даже акне, а также для нормализации нерегулярного менструального цикла. В то же время, они, в числе других факторов риска, вызывают повышенную вероятность венозных тромбозов у женщин репродуктивного возраста [2, 4, 5].

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) – тип ишемического инсульта, который вызван образованием тромбов в 1 или более венозных синусах и проявляется прежде всего головной болью. ЦВТ составляет от 0,5 % до 1 %, но этот вариант ишемического инсульта имеет наиболее выраженные половые различия. Общая заболеваемость ЦВТ составляет 1,32 на 100 000 человеко-лет и выше у женщин (1,86:100 000), чем у мужчин (0,75:100 000). Эта гендерная дифференциация еще более заметна у женщин в возрасте от 31 до 50 лет, у которых заболеваемость может достигать 2,78 на 100 000 человек в год. Описано большое количество универсальных для лиц обоих полов экзогенных провоцирующих факторов риска развития венозного тромбоза. Это рак, инфекция, гематологические и аутоиммунные состояния. Однако два основных фактора риска специфичны для женщин: использование КОК и беременность. КОК во всем мире признаны фактором риска ЦВТ [1, 6, 7, 8]. Эпизоды ЦВТ зависят от многих факторов: длительности приема КОК, индекса массы тела (ИМТ), типа препарата, наличия тромбофилии и др. [5].

**Цель исследования.** Описание клинического случая как одного из возможных сценариев развития ишемического инсульта (ИИ) у молодых женщин.

## Материалы и методы

Пациентка М., 31 года, поступила в стационар с жалобами на общую слабость, головную боль умеренной интенсивности ноющего характера без четкой локализации. Из анамнеза: за 3 дня до поступления без видимой причины появилась общая слабость, спутанность сознания. Вызванный участковый терапевт отметил АД = 140/90 мм рт. ст. На следующий день обратилась в частную клинику к гинекологу, у которого регулярно наблюдается. Им была направлена к офтальмологу, который после осмотра

вынес заключение: Застойный диск зрительного нерва OS, и порекомендовал обратиться к неврологу, в связи с чем и обратилась самотеком в приемное отделение больницы. При осмотре: состояние пациентки средней степени тяжести. Нормостенического телосложения, рост 173 см, вес 76 кг, ИМТ 25,4. Температура тела 36,6°C. Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких аускультативно – везикулярное дыхание. ЧДД – 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС и пульс 71 в минуту. Уровень артериального давления 140/90 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Мочиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон.

В невростатусе при поступлении: Сознание ясное: по шкале комы Глазго 15 баллов, по шкале комы Мейо – 16 баллов. Контактна, адекватна, в пространстве, времени и собственной личности ориентирована. Менингеальный синдром отсутствует. ЧН: Поля зрения не нарушены. Глазные щели D=S, зрачки округлой формы, равные. Фотореакции – прямая, содружественная – живые. При оценке движения глазных яблок определяется некоторое ограничение при взгляде влево. Нарушений конвергенции и аккомодации не выявлено. Нистагма нет. 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 двух 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 рук и ног живые, симметричные. Брюшные и подошвенные рефлексы вызываются билатерально. Патологических стопных, кистевых знаков не обнаружено. Нарушения поверхностной чувствительности по типу гипестезии – без четкой локализации. Координаторные пробы, пробу на дисдиадохокinez выполняет уверенно. В позе Ромберга устойчива. Трофических изменений кожи и ее придатков не обнаружено. Орто- и клиностатические пробы отрицательные. Когнитивно-мнестические функции сохранены (27 баллов по шкале MMSE). Речь сохранена. Функцию тазовых органов контролирует. После осмотра невролога пациентке была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, в заключении: МР-картина, вероятнее всего, соответствует острому нарушению мозгового кровообращения по ишемическому типу (таламический инфаркт) с обеих сторон (рис. 1). Гипоплазия передней мозговой артерии справа. Показатели коагулограммы при поступлении: фибриноген «А» – 3,9 г/л, ПТИ – 83%, АПТВ – 35 сек., МНО – 1,2. Была госпитализирована в отделение реанимации.

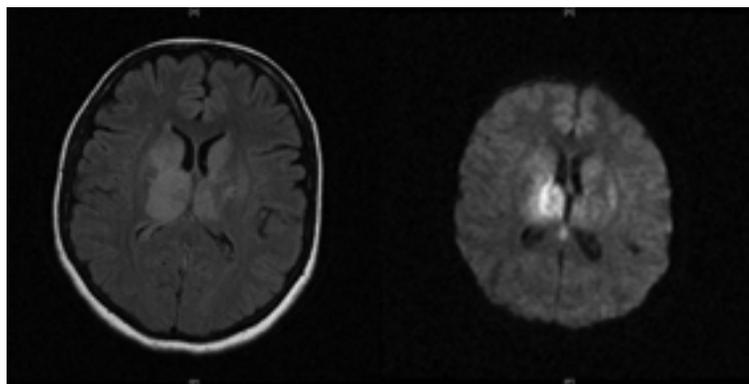


Рис. 1. Очаги острой ишемии при поступлении на МРТ головного мозга в режимах T2 ВИ и DWI.

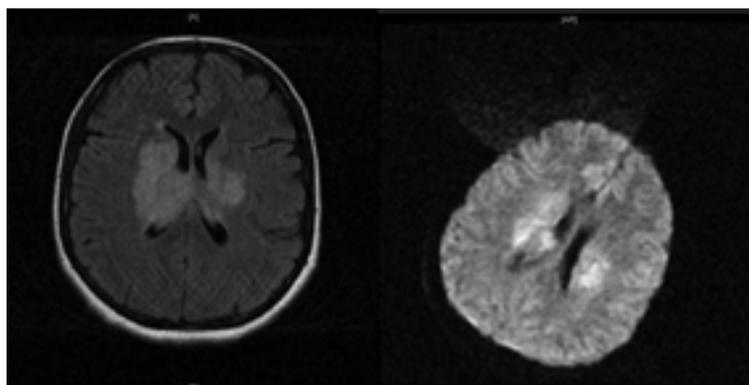


Рис. 2. Очаги ишемического инсульта при ухудшении состояния на МРТ головного мозга в режимах T2 ВИ и DWI.

При подробном сборе анамнеза установлено: в браке с 2006 года, состоит на учете у гинеколога по поводу вторичного бесплодия. Беременностей – 1: в 2007 году, завершившаяся антенатальной гибелью плода в сроке 34 недели беременности вследствие тромбоза сосудов пуповины. В октябре 2015 года была прооперирована по поводу двусторонней фиброаденомы молочной железы. В течение 10 дней до появления вышеописанных симптомов принимала назначенную гинекологом терапию (комбинированные оральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов, противовоспалительные, антибактериальные препараты, витамины). Иных факторов риска развития инсульта выявить не удалось.

Поставлен клинический диагноз: Острое нарушение мозгового кровообращения. Ишемический инсульт, обусловленный тромбозом глубоких вен медиобазальных отделов обоих полушарий, вероятно, на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов. Выраженный цефалгический синдром. Острейший период.

Спустя 5 дней пребывания в отделении реанимации состояние пациентки на фоне проводимой противоотечной, антиоксидантной, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии (гепарин 10000ЕД/сут) несколько улучшилось – интенсивность головных болей уменьшилась, в связи с чем пациентка была переведена в отделение реабилитации. Коагулограмма: фибриноген «А» – 6,1 г/л, ПТИ – 100%, АПТВ – 23 сек. Спустя 4 дня пребывания в отделении реабилитации на фоне продолжающейся терапии состояние пациентки вновь ухудшилось: головные боли в затылочной области стали более интенсивными,

присоединилось чувство онемения правого бедра и правой голени, в невростатусе появились стойкий патологический знак Бабинского справа, и непостоянный – слева, правосторонняя нижняя моногипестезия болевой и температурной чувствительности при сохранной глубокой чувствительности. Коагулограмма: фибриноген «А» – 3,0 г/л, ПТИ – 100%, АПТВ – 31 сек., МНО – 1,0. Пациентка была повторно осмотрена офтальмологом: Картина застоя зрительных нервов обоих глаз. В заключении повторного МРТ-исследования головного мозга: МР-признаки острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне васкуляризации СМА слева (рис. 2). Тромбоз левого поперечного синуса (рис. 3). Пациентка осмотрена оториноларингологом: патологии ЛОР-органов не обнаружено. Пациентка была переведена на непрямые антикоагулянты (варфарин 3,75 мг/сут). На фоне терапии удалось достичь параметров коагулограммы: МНО – 1,17, ПТИ – 90,7%, ПВ – 15,1 сек. Спустя неделю пациентка была выписана на амбулаторное лечение по месту жительства с клиническим улучшением в виде восстановления чувствительности правой нижней конечности.

## Результаты и обсуждение

ЦВТ развиваются у женщин принимающих КОК в отсутствие других факторов риска развития инсульта в 6 раза чаще, чем у тех, кто их не принимает [8, 9].

В отличие от артериального инсульта, повреждение ГМ при ЦВТ более обратимо, т.к. причина развития венозного инсульта – венозная обструкция, повышение внутри-

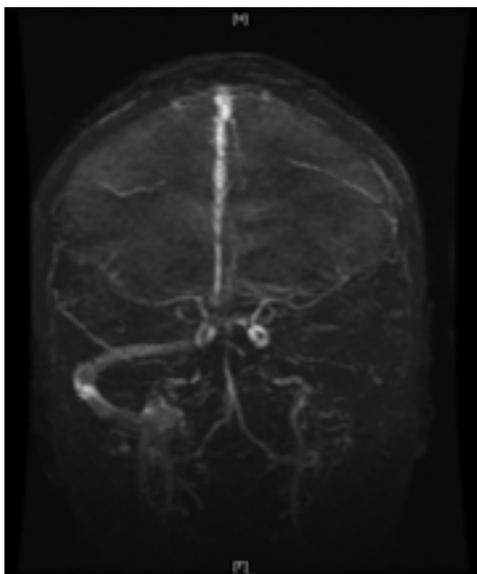


Рис. 3. Тромбоз левого поперечного синуса на МРТ в режиме 2D TOF ven.

черепного давления, снижение церебрального тока крови и перфузионного давления. На этом фоне разрушается гемато-энцефалический барьер, понижается степень фильтрации капиллярной сетью и развивается отек мозга. И, хотя как и при артериальном ИИ, здесь формируется зона инфаркта с развитием некроза, большая часть поврежденной ткани мозга потенциально жизнеспособна [6].

## Заключение

У женщин детородного возраста повышенный риск развития ЦВТ и инсульта связан с приемом КОК, вызывающих развитие протромботических состояний [10].

Описанный случай возникновения болезни у пациентки с отягощенным тромбофилическим анамнезом демонстрирует исключительную важность деликатного подхода к назначению гормональных препаратов в лечении патологических состояний гинекологического и иного профиля, а также является подтверждением необходимости выбора альтернативных методов контрацепции. ■

**Абусуева Бурлият Абусуевна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, **Абусуева Зухра Абусуевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, **Маньшева Ксения Борисовна**, ассистент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, **Алиева Наида Абдулагаджиевна**, клинический ординатор кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, **Азимова Асият Абдиевна**, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Автор, ответственный за переписку — **Абусуева Бурлият Абусуевна**, 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1, Дагестанская ассоциация (Союз) неврологов, нейрохирургов и специалистов по реабилитации, 367018, Россия, Махачкала, ул. Пирогова, 3, e-mail: burliyatabusueva@mail.ru

## Литература:

- Dulicek P., Ivanova E., Kostal M., Sadilek P., Beranek M., Zak P. et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018; 24 (5): 797-802. DOI: 10.1177/1076029617727857
- Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L.T., Bravata D.M., Chaturvedi S. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (12): 3754-3832. DOI: 10.1161/str.0000000000000046
- Аганезова Н.В. Современная женщина и индивидуальный подход к методу контрацепции. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2009; 5: 6-12.
- Wiegatz I., Thaler C.J. *Hormonal Contraception – What Kind, When, and for Whom?* Deutsches Ärzteblatt International. 2011; 108 (28-29): 495-506. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0495
- Samson M.E., Adams S.A., Merchant A.T., Maxwell W.D., Zhang J., Bennett C.L. et al. Cardiovascular Disease Incidence among Females in South Carolina by Type of Oral Contraceptives, 2000-2013: a retrospective cohort study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016; 294 (5): 991-997. DOI: 10.1007/s00404-016-4143-5
- Xu F, Liu C, Huang X. Oral contraceptives caused venous sinus thrombosis complicated with cerebral artery infarction and secondary epileptic seizures. *Medicine (Baltimore)*. 2017; Dec; 96(51): e9383. DOI: 10.1097/MD.00000000000009383
- Шишкова В. Безопасность гормональных контрацептивов: риск тромбозов и метаболические нарушения. *Врач*. 2013; 7: 13-18.
- Roy-O'Reilly M., McCullough L.D. Sex Differences in Stroke: The Contribution of Coagulation. *Experimental Neurology*. 2014; 259: 16-27. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.02.011
- Маньшева К.Б. Гендерные особенности острых нарушений мозгового кровообращения. *Медицинский алфавит*. 2018; 1 (1): 45-49.
- Siegerink B., Govers-Riemsag J.W.P., Rosendaal F.R., Ten Cate H., Algra A. Intrinsic Coagulation Activation and the Risk of Arterial Thrombosis in Young Women: Results From the Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) Case-Control Study. *Circulation*. 2010; 122 (18): 1854-1861. DOI: 10.1161/circulationaha.110.943738