

Тромбоз венозных синусов мозга (синус-тромбоз) у беременных, рожениц и родильниц

Клинические рекомендации. Протоколы лечения

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 25 февраля 2015 г.

Утверждены решением Президиума Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов 20 января 2015 г.

Состав Президиума Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов: *проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В., проф. Радзинский В.Е., Братищев И.В., д.м.н. Ситкин С.И., д.м.н. Баялиева А.Ж., к.м.н. Дробинская А.Н.*

Коды МКБ X для данной патологии:

I63.6 – Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непигментный.

I67.6 – Негнойный тромбоз внутричерепной венозной системы.

Основные понятия

Эпидемиология.

- Частота составляет 1–4 случая на 10 000 родов [1].
- Является причиной 20% ишемических инсультов во время беременности [2].
- Чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста, преимущественно у женщин.

Патофизиология.

Особенности венозной системы мозга: наличие значительных резервных депо-синусов, отсутствие клапанов в церебральных венах, зависимость оттока из полости черепа от позы: в горизонтальном положении, в основном, через яремные вены, в вертикальном – в большей степени через позвоночное венозное сплетение. Венозная кровь из верхней трети лица в норме оттекает через глазничную вену к пещеристому синусу, в условиях внутричерепной гипертензии имеет место ретроградный кровоток из полости черепа.

Причины.

- Местные факторы: воспалительные заболевания в области лица, уха, придаточных пазух носа, гнойный отит, менингит, опухоль [3, 4, 5].
- Наследственные тромбофилические мутации (фактора Лейдена) и HELLP-синдром [6].
- Морфологические изменения клеток крови (полицитемия, лейкопения, серповидно-клеточная анемия).
- Антифосфолипидный синдром, болезнь Бехчета, опухоль [1]. Во время беременности синус-тромбоз может быть первой манифестацией антифосфолипидного синдрома [7].
- Беременность на фоне врожденного дефицита антитромбина и лечения антитромбином III [8].

- Может быть осложнением лечения «пломбирования кровью» при лечении постпункционной головной боли [9].
- Может осложнять клиническое течение синдрома гиперстимуляции яичников [10].

Основные положения

ПОЛОЖЕНИЕ 1

Клиническая картина

- Клиническая симптоматика очень разнообразна. Первый симптом (95%) – выраженная головная боль. Через несколько часов/дней присоединяются тошнота и, нередко, парциальные эпилептические припадки (47%) с возможной генерализацией, затем очаговые симптомы поражения головного мозга, которые обычно носят прогрессирующий характер и могут быть двусторонними [11].
- Развивается в течение от нескольких часов до нескольких недель.
- Возможно развитие венозных инфарктов и фокальных кровоизлияний (гематом). Ишемические инфаркты мозга при венозных тромбозах часто трансформируются в геморрагические инфаркты [2].
- Парез – 43% [12].
- Отек дисков зрительных нервов – 41% [5].
- Возможна диплопия [13].
- Нарушения сознания – 39% [14].
- Кома – 15% [2].
- Летальность – примерно 20% как и при артериальном инфаркте. Летальность несколько выше при геморрагической трансформации инфаркта [15].
- Восстановление утраченных неврологических функций идет быстрее и значительнее, чем при артериальном инфаркте.

Клиническое течение синус-тромбоза во время беременности может осложниться субарахноидальным или внутримозговым кровоизлиянием [18, 19].

ПОЛОЖЕНИЕ 2

Влияние беременности на течение синус-тромбоза

Беременность и, особенно, послеродовой период – время повышенного риска развития синус-тромбоза:

Риск нарастает при:

- кесаревом сечении;
- увеличении возраста беременной;
- наличие коморбидных состояний: артериальной гипертензии, интеркуррентной инфекции и патологической рвоты беременных [2, 14, 16].
- Может явиться непосредственной причиной смерти у женщин с эклампсией [17].
- Преимущественно развивается через 2–3 недели после родов.

К факторам риска относят:

- Травматическое повреждение эндотелия венозной стенки во втором периоде родов, надрывов, возникающих при чрезмерно сильных и длительных потугах;
- Состояние гиперкоагуляции во время беременности и родов.

Риск повторных синус-тромбозов при последующих беременностях минимален. Он составляет 2 случая на 100 беременных, которые перенесли это заболевание [20]. Беременным, перенесшим ранее синус-тромбоз, необходим постоянный контроль гемостаза и профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов [21, 22].

Даже в случае положительного исхода у 10% родильниц в последующем остаются судороги, в 2–4% тяжелая потеря зрения, около 50% женщин страдают тяжелыми головными болями и депрессией разной степени тяжести [24].

ПОЛОЖЕНИЕ 3

Влияние синус-тромбоза на плод

Отрицательные эффекты на плод антикоагулянтов и антиконвульсантов, применяемых для лечения матери.

ПОЛОЖЕНИЕ 4

Исследования у пациенток с синус-тромбозом

Анамнез и объективный статус.

- Неврологические симптомы.
- Уровень сознания.
- Неврологическая симптоматика.
- Наличие и характеристика судорог.
- Нарастание внутричерепной гипертензии: исследование глазного дна – отек дисков зрительных нервов.

Данные инструментальных методов исследований.

Золотой стандарт диагноза.

- МРТ – венография [25].
- КТ – венография.
- При соответствующей защите живота беременной радиационная экспозиция считается безопасной [25].
- Выявляются геморрагические инфаркты, тромбированные синусы и вены твердой мозговой оболочки [26].

Другие.

- Для исключения менингита выполнить люмбальную пункцию [27].
- Тромбоэластография.
- Подсчет тромбоцитов для пациенток, получающих гепарин. Определение антител при гепарин-индуцированной тромбоцитопении.
- Контроль креатинина при планируемом введении контраста для КТ.

ПОЛОЖЕНИЕ 5

Интенсивная терапия [5]

Цели.

- Профилактика прогрессирования тромбоза.
- Возможность разрушения сгустков.
- Купирование судорог.
- Коррекция внутричерепной гипертензии.
- Антикоагуляция. Оптимально использование низкомолекулярного гепарина [28, 29]. (не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению, не противопоказан при беременности и лактации [30]). (таблицы 1, 2, 3).

Табл. 1

Профилактические дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Профилактические дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8–12 ч
Эноксапарин	20–40 мг 1 раз в сутки
Дальтепарин	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут
Надропарин	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут
Бемипарин	2500-3500 ЕД п/к

Табл. 2

Профилактические дозы эноксапарина в зависимости от массы тела (RCOG, 2009)

Вес	Доза эноксапарина
Менее 50	20 мг
51–90	40 мг
91–130	60 мг
130–170	80 мг
Более 170	0,6 мг/кг/сутки
Промежуточная доза при весе 50–90 кг)	40 мг 2 раза в сутки
Лечебная доза	1,0 мг/кг 2 раза в сутки – во время беременности 1,5 мг/кг в сутки – после родов

- Тромболизис [31].
- Чрезвенозный катетерный тромболизис (доказан положительный исход, описаны единичные случаи применения во время беременности). В описанных случаях нет ссылок на развитие осложнений у матери. Не описано тератогенного эффекта, однако не проводилось систематического исследования.
- Антиконвульсанты (при наличии судорожного синдрома).
- Практически все антиконвульсанты обладают тератогенным эффектом, особенно в первом триместре беременности.
- Риск гипоксии и ацидоза у матери и плода во время судорог оправдывает применение этой группы препаратов.
- Контроль уровня антиконвульсантов ввиду изменения их фармакокинетики во время беременности там, где это возможно.
- Изменяют метаболизм фолиевой кислоты и витамина К: дополнительный прием фолатов и витамина К.

Лечебные дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин (1С) в/в	Старт: 80 ЕД/кг или 5000 ЕД, поддерживающая доза: 18 ЕД/кг/ч
Нефракционированный гепарин (1С) подкожно	Старт: в/в болюс 5000 ЕД, поддерживающая доза: 17 500–18 000 ЕД, или 250 ЕД/кг п/к через 12 ч
Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч, 1,5 мг/кг 1 раз в сут (1С)
Дальтепарин	120 ЕД/кг каждые 12 ч, 200 ЕД/кг в сут (1С)
Фондапаринукс	п/к при массе тела < 50 кг – 5,0 мг, 50–100 кг – 7,5 мг, > 100 кг – 10 мг в сутки (1С)

- Лечение внутричерепной гипертензии [32].
- Улучшение венозного оттока: возвышенное положение головного конца кровати.
- Обеспечить хорошую оксигенацию.
- Обеспечить адекватную вентиляцию: гиперкапния приводит к увеличению внутричерепного давления.
- Активное лечение артериальной гипотонии.
- Гипервентиляция возможна только как краткосрочное мероприятие при экстренной ситуации.
- Значительная гипервентиляция вызывает констрикцию сосудов матки с развитием гипоксии и ацидоза у плода.
- Снижение сердечного выброса, обусловленное ИВЛ с положительным давлением, приводит к снижению маточного кровотока.
- Отрицательный эффект на плод можно уменьшить за счет поддержания нормоволемии и низкого давления в дыхательных путях.
- Маннитол – осмотический диуретик. Эффект маннитола на ВЧД непродолжителен (1–2 часа), развивается на пике через 30–40 минут после внутривенного введения и часто сопровождается так называемым феноменом «отдачи», когда через 2–3 часа ВЧД вновь поднимается до значений, даже превышающих исходные. Сопровождается гиповолемией за счет диуретического эффекта. Может увеличивать осмоляльность плазмы плода и приводить к дегидратации плода (эффект кратковременный). Мало данных по исходу у плода.

- Фуросемид. Отсутствует доказательная база по применению у больных с ВЧД.
- Профилактика или лечение состояний, способствующих нарастанию ВЧГ.
- Кашель или покашливание (напряжение).
- Рвота.
- Лихорадка.
- Судороги.

Назначение аспирина и кортикостероидов не влияют на исход [23].

При неэффективности консервативного лечения показана декомпрессионная краниотомия. В этом случае вопрос о пролонгировании беременности решается в каждом случае индивидуально [33].

ПОЛОЖЕНИЕ 6

Анестезиологическое пособие у пациенток с синус-тромбозом

- Скорее всего, к моменту родов пациентка будет на антикоагуляции гепарином (низкомолекулярным гепарином). Это требует соблюдения временных интервалов от момента последней инъекции до инвазивной манипуляции (операции).
- Необходимо прекратить введение лечебных доз низкомолекулярного гепарина за 24 часа до планируемых родов или операции кесарево сечения [34,35]. В экстренной ситуации эффекты низкомолекулярного гепарина частично можно нейтрализовать протамина сульфатом (1 мг на 100 ЕД НМГ) и/или фактором VII.

Регионарная анестезия.

- Предпочтительнее в случае отсутствия у пациентки коагулопатии и купированных симптомах внутричерепной гипертензии [36, 37, 27].
- Позволяет проводить постоянный мониторинг неврологического статуса.

Общая анестезия.

- Предпочтительнее при повышенном внутричерепном давлении.

- Цели: контроль вентиляции, предупреждение гипоксии, активное лечение артериальной гипотонии, предупреждение ситуаций, способствующих нарастанию внутричерепной гипертензии (кашель и т.д.).
- Инфузионная поддержка перед индукцией.
- Не применять сукцинилхолин без обязательной прекураризации.
- Модифицированная быстрая последовательная индукция тиопенталом, рокурония бромидом для интубации трахеи.
- Гипервентиляция только при жизнеугрожающем нарастании внутричерепной гипертензии.
- Отрицательное воздействие на плод можно минимизировать адекватной инфузионной терапией у матери и минимизацией рефлекса Вальсальвы.
- Планировать анестезию с учетом возможности быстрого контроля неврологического статуса при возникновении неотложной ситуации.

Рекомендации по анестезиологическому пособию.

- Характерная жалоба: головная боль в послеродовом периоде [36].
- Важно: дифференциальная диагностика головной боли в послеродовом периоде – тромбоз внутричерепной венозной системы, постпункционная головная боль [39], мигрень, головная боль напряжения, преэклампсия, менингит, опухоль мозга, субарахноидальное кровоизлияние.
- Наличие или отсутствие внутричерепной гипертензии будет определяющим фактором для выбора вида анестезии.
- Информировать невролога о планируемом виде анестезии. Согласуйте наиболее эффективный способ контакта при возникновении экстренной ситуации.
- Перед выполнением регионарной анестезии выполните контроль тромбоэластографии.
- Мониторинг неврологического статуса.
- Возможно более быстрый перевод в профильное нейрохирургическое отделение с возможностью различного, в том числе эндоваскулярного, лечения.

Церебральный венозный тромбоз

Список мероприятий	Степень доказательности	Источник
Магнитно-резонансная томография с контрастированием венозной системы головного мозга позволяет верифицировать диагноз	II/B	[28, 5]
Медикаментозный контроль приступов	III/B	[36,20]
Обеспечить адекватную гидратацию	III/B	[36, 32]
Проведение антикоагулянтной терапии и профилактики низкомолекулярными гепаринами	I/A	[32, 40, 34]
Отсутствует обобщенный опыт применения тромболитической терапии у беременных	III/B	[41]
При выполнении кесарева сечения у беременной с синус-тромбозом выполняется общая анестезия	II/B	[42]

Рекомендованная литература

1. May A. E., Fombon F. N., Francis S. UK registry of high-risk obstetric anaesthesia: report on neurological Disease//I.J.O.A. 2008.7. P.31-36.

2. Lanska D.J., Kryscio R.J. Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium//Neurology.1998.51.P.1622-1628.

3. Dodds N.L., Marriott J. Successful treatment of maternal meningitis complicated by sagittal sinus and internal jugular venous thrombosis//I.J.O.A. 2013. 22. S47.

4. Pinder A. J., Dresner M. Meningococcal meningitis after combined spinal-epidural analgesia//I.J.O.A.2003.12. P.183-187.

5. Masuhr F., Mehraein S., Einhäupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis//J. Neurol. 2004. 251. P.11 -23.

6. Dag Z.O.I., Işik Y.I., Simsek Y.I., Tulmac O.B.I., Demiray D.I. HELLP Syndrome and Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated with Factor V Leiden Mutation during Pregnancy//Case Rep Obstet Gynecol. 2014;2014:582-589. doi: 10.1155/2014/582890.

7. Hanprasertpong T., Hanprasertpong J., Riabroi K. Cerebral venous sinus thrombosis in early pregnancy: an unusual presentation of primary antiphospholipid syndrome//J Obstet Gynaecol Res. 2009 Dec;35(6):1125-8.

8. Sharpe C.J.I., Crowther M.A., Webert K.E., Donney C. Cerebral venous thrombosis during pregnancy in the setting of type I antithrombin deficiency: case report and literature review//Transfus Med Rev. 2011 Jan;25(1):61-5.

9. Ghatge S., Uppugonduri S., Kamarzaman Z. Cerebral venous sinus thrombosis following accidental dural puncture and epidural blood patch//I.J.O.A. 2008. 17. P. 267–270.

10. Man B.L., Hui A.C. Cerebral venous thrombosis secondary to ovarian hyperstimulation syndrome.// *Hong Kong Med J* 2011;17:155-6.
11. Klein A.M., Loder E. Postpartum headache//*I.J.O.A.*2010. 19. P. 422–430.
12. Altunayoglu V., Turedi S., Gunduz A., Karaca Y., Akdogan R. A. Cerebral venous thrombosis and hepatic venous thrombosis during pregnancy//*J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 33, No. 1: 78–82, 2007.
13. Munira Y.I., Sakinah Z., Zunaina E. Cerebral venous sinus thrombosis presenting with diplopia in pregnancy: a case report//*J Med Case Rep.* 2012 Oct 3;6:336. doi: 10.1186/1752-1947-6-336.
14. Mallaiah S., Tailby C. H. Unusual early presentation of puerperal cerebral venous thrombosis//*I.J.O.A.*1994.3.P. 227-288.
15. Srinivasan K. Cerebral venous and arterial thrombosis in pregnancy and puerperium – study of 135 patients//*Angiology.* 1983. 34. P.731-746.
16. Cheng C. Raman S. Intensive care use by critically ill obstetric patients: a five-year review//*I.J. O. A.* 2003;12:89–92.
17. Bansal B.C., Gupta R.R., Prakash C. Stroke during pregnancy and puerperium in young females below the age of 40 years as a result of cerebral venous/venous sinus thrombosis// *Jpn. Heart J.* 1980; 21:171-183.
18. Soydinc H.E., Ozler A., Evsen M.S., Sak M.E., Turgut A., Basaranoglu S., Dusak A., Cetincakmak M.G. A case of cerebral sinus venous thrombosis resulting in mortality in severe preeclamptic pregnant woman//*Case Rep Obstet Gynecol.* 2013;2013:402601. doi: 10.1155/2013/402601.
19. Yamamoto J.I., Kakeda S., Takahashi M., Idei M., Nakano Y., Soejima Y., Saito T., Akiba D., Shibata E., Korogi Y., Nishizawa S. Severe subarachnoid hemorrhage associated with cerebral venous thrombosis in early pregnancy: a case report// *Emerg Med.* 2013 Dec;45(6):849-55. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.05.063.
20. Lin H.S., Lin J.F., Chang C.K., Tsai C.C., Chen S.J. Cerebral sinus thrombosis with intracerebral hemorrhage in pregnancy: a case report//*Acta Neurol Taiwan.* 2008 Sep;17(3):189-93.
21. Bousser M.G., Chiras J., Bories J. et al.: Cerebral venous thrombosis – A review of 38 cases. //*Stroke.* 1985;16:199-213.
22. Mehraein S., Ortwein H, Busch M, Weih M, Einhäupl K, Masuhr F. Risk of recurrence of cerebral venous and sinus thrombosis during subsequent pregnancy and puerperium//*J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jun;74(6):814-6.
23. Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, Battaglioli T, Previtali E, Mannucci PM. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis.// *Circulation* 2010;121:2740-6.
24. Clark P. Maternal venous thrombosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 3–10; James AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. //*Obstet Gynecol Surv* 2008; 63: 49–57.
25. Bousser M.G., Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives//*Thrombosis Research* 130 (2012) S19–S22.
26. Dodds N.L., Marriott J. Successful treatment of maternal meningitis complicated by sagittal sinus and internal jugular venous thrombosis//*I.J.O.A.* 2013. 22. S47.
27. Virapongse C., Cazenave C., Quisling R., Sarwar M., Hunter S. The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. *Radiology.* 1987;161:779-85.

28. Ferro J.M.I., Canhão P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management//*Curr Cardiol Rep.* 2014. 16(9):523. doi: 10.1007/s11886-014-0523-2.

29. Dangal G.I., Thapa L.B. Cerebral venous sinus thrombosis presenting in pregnancy and puerperium//*BMJ Case Rep.* 2009;2009. pii: bcr06.2009.2045. doi: 10.1136/bcr.06.2009.2045.

30. Coutinho J.M., Ferro J.M., Canhao P., Barinagarrementeria F., Bousser M.G., Stam J., et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010;41:2575-80.

31. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabalos A.M., Vandvik P.O. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy// *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* Chest 2012;141:691-736.

32. Zhou Q.I., Wang F.Y., Zhang P., Long X.Y., Sun X.Y., Liu T. Clinical characteristics and outcomes of cerebral venous sinus thrombosis during pregnancy and puerperium//*Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2010 May;45(5):358-62.

33. Einhüpl K., Bousser M.G., de Bruijn S.F.T.M. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis// *Eur J Neurol* 2006;13:553-9.

34. Ebke M., Jürgens KU, Tomandl B, Merten U, Kastrup A. Surgical treatment of space occupying edema and hemorrhage due to cerebral venous thrombosis during pregnancy//*Neurocrit Care.* 2011 Aug;15(1):166-9.

35. Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R.D., Bushnell C.D., Cucchiara B., Cushman M., et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92.

36. Idbaih A., Boukobza M., Crassard I., Porcher R., Bousser M.G., Chabriat H. MRI of clot in cerebral venous thrombosis high diagnostic value of susceptibility-weighted images// *Stroke* 2006;37:991-5.

37. Srinivasan K. Cerebral venous and arterial thrombosis in pregnancy and puerperium – study of 135 patients//*Angiology.* 1983. 34. P.731-746.

38. Heckathorn J.I., Cata J.P., Barsoum S. Intrathecal anesthesia for cesarean delivery via a subarachnoid drain in a woman with benign intracranial hypertension//*Int J Obstet Anesth.* 2010 Jan;19(1):109-11.

39. Pitton F.M., Carron M., Ori C. Anesthesia for urgent sequential ventriculoperitoneal shunt revision and cesarean delivery//*International Journal of Obstetric Anesthesia* (2009) 18, 284–287.

40. Banga I.S., Downs A.S., Rees I., Danks J. Dual pathology following inadvertent dural puncture//*I.J.O.A.* 2012. 21. S.37.

41. Hopkins A.N., Alshaeri T., Akst S.A., Berger J.S. Neurologic disease with pregnancy and considerations for the obstetric anesthesiologist//*Semin Perinatol.* 2014 Oct;38(6):359-69. doi: 10.1053/j.

42. Horowitz M., Purdy P., Unwin H. et al.: Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. //*Ann Neurol.* 1995;38:58-67.

43. Masuhr F., Mehraein S., Einhüpl K. Cerebral venous and sinus thrombosis//*J. Neurol.* 2004. 251. P.11 -23.

44. Gunaydin B.I., Candan N., Onan A., Emmez H. Anesthesia for cesarean delivery in the term pregnant following acute onset severe intracranial superior sagittal sinus thrombosis//*Acta Anaesthesiol Belg.* 2009;60(3):189-190.