

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.8-005

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

Л.А. Белова, В.В. Машин, А.И. Ситникова, Д.В. Белов

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

В обзоре представлены основные факторы риска развития церебральных венозных тромбозов (ЦВТ). Обсуждаются современные представления о роли этих факторов в патогенезе венозных инсультов.

Целью данного обзора является систематизация факторов риска ЦВТ в зависимости от влияния на тот или иной компонент триады Вирхова.

В качестве источников информации использовались данные электронных библиотек Pubmed, eLIBRARY, а также публикации и статьи по данной проблеме.

ЦВТ представляет собой, как правило, мультифакторное заболевание, более характерное для лиц молодого возраста, чаще женского пола, но также встречающееся у детей и пожилых пациентов. Поскольку ЦВТ не всегда имеет специфическое начало, знание факторов риска может помочь в ранней диагностике этого заболевания. Прогноз при ЦВТ, по сравнению с артериальным тромбозом, в целом более благоприятный. Однако у 15–30 % пациентов остаются последствия данного заболевания. В статье представлены факторы, влияющие на прогноз и исход ЦВТ. Постулируется, что указанная категория пациентов требует своевременного распознавания и ранней диагностики заболевания, что будет способствовать повышению эффективности лечения, уменьшению последствий патологии и снижению летальности.

Ключевые слова: *церебральный венозный тромбоз, факторы риска, тромбоз глубоких вен, тромбоз поверхностных вен, венозный инсульт.*

В настоящее время растет интерес к проблеме изучения венозной патологии, что связано с увеличением знаний о влиянии состояния венозной гемодинамики на формирование ряда заболеваний.

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) является относительно редко встречающимся (0,5–1,0 % всех инсультов) и при этом потенциально опасным для жизни состоянием, включающим в себя тромбозы глубоких и поверхностных вен и синусов головного мозга [1, 2].

Целью данного обзора является изучение факторов риска ЦВТ на основе современных представлений об их влиянии на патогенез заболевания.

Несмотря на относительно невысокую распространенность ЦВТ, наблюдается увели-

чение частоты встречаемости в связи с улучшением информированности врачей и применением современных методов диагностики данного заболевания, что влияет на его прогноз и исход.

Развитие ЦВТ возможно в любом возрасте, однако самая высокая заболеваемость отмечается среди пациентов 31–50 лет [3]. ЦВТ в три раза чаще диагностируется у женщин, но это различие нивелируется у пациентов старше 55 лет, когда соотношение мужчин и женщин составляет 52 и 48 % соответственно [4, 5]. В 70–80 % случаев заболевания среди женщин преобладают пациентки детородного возраста. Среди детей и пожилых пациентов каких-либо закономерностей не наблюдается [6].

Церебральный венозный тромбоз представляет собой многофакторное заболевание: более чем в 50 % случаев выявляют сочетание нескольких факторов риска. В 15 % случаев ЦВТ причина остается неустановленной [5–7].

В патогенезе ЦВТ лежит нарушение равновесия между тромботическими и тромболитическими процессами. Причинами являются процессы, описанные еще в середине XIX в. Р. Вирховым. Это изменения сосудистой стенки, скорости кровотока и реологических свойств крови.

Таким образом, факторы риска можно разделить в зависимости от того, на какой компонент триады Вирхова изначально оказано большее влияние.

В связи с эпидемиологической обстановкой, обусловленной COVID-19, приобретают значение новые факторы риска ЦВТ.

Заболевание COVID-19 имеет мультисистемные проявления, в т.ч. высокий риск тромботических осложнений [8]. При тяжелом течении инфекции частота развития венозных тромбозов составляет 25–27 % [9, 10]. Эти тромботические события включают в себя ишемический инсульт (в т.ч. ЦВТ), венозную тромбоземболию, тромбоземболию легочной артерии, которые могут возникнуть как в дебюте заболевания, так и в процессе лечения, а также в раннем восстановительном периоде [11].

Механизм развития тромботических осложнений при COVID-19 полностью не выяснен. Однако предполагается, что увеличение цитокинов, которое происходит при тяжелой воспалительной реакции, наблюдаемой при COVID-19, вызывает прокоагуляционное состояние [12, 13]. Также считается, что COVID-19 может иметь некоторые собственные специфические прокоагулянтные эффекты, обусловленные его тропностью к АПФ2 (АСЕ2), который присутствует в эндотелии кровеносных сосудов [13].

Также имеется вероятность, что количество случаев заболевания ЦВТ может быть занижено, поскольку врачи всегда рассматривают ЦВТ как причину неврологических симптомов у пациентов с COVID-19. Это обусловлено неспецифическими неврологическими проявлениями ЦВТ, в т.ч. и при COVID-19 [14].

Изменения сосудистой стенки сосудов наблюдаются при таких состояниях, как нефротический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, а также таких коллагенозах, как системная красная волчанка, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера [15–22].

Существенно повышают риск развития ЦВТ наследственные (34–68 %) и приобретенные (8–26,4 %) тромбофилические состояния. Наиболее изучены и чаще всего встречаются мутации в генах V фактора Лейдена и протромбина, дефицит протеина C, S и антитромбина. Считается, что наличие мутации V фактора Лейдена повышает риск ЦВТ в 5 раз [23].

Среди наиболее распространенных генетических протромботических расстройств наблюдаются мутации G1691A фактора (F)V (5,1 %), G20210AFII, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и A1298C (6,3 %), дефицит антитромбина III, Pr C и Pr S [24, 25].

Существует ряд приобретенных состояний, которые влияют на свертываемость крови. К ним относят антифосфолипидный синдром, хронические миелопролиферативные синдромы, рак, нефротический синдром, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, такие коллагенозы, как системная красная волчанка, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера [15–19, 21, 22].

ЦВТ может быть одним из осложнений системной красной волчанки (СКВ). Патогенез ЦВТ при СКВ обусловлен аутоиммунным васкулитом и гиперфибринемией. Для аутоиммунного васкулита характерно повреждение клеток эндотелия, а гиперфибриногенемия зачастую обусловлена хроническим аутоиммунным воспалением [26].

Наличие нефротического синдрома является редким и часто недиагностируемым фактором риска ЦВТ. При данном состоянии наблюдается гиперкоагуляция, связанная с дисбалансом прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов, что повышает риск возникновения ЦВТ [27]. Причем риск тромботических осложнений при нефротическом синдроме наиболее высокий на ранних стадиях заболевания и повышается при более низких уровнях альбумина: у пациентов с уровнем альбумина менее 2,8 г/дл риск

развития тромбоэмболических осложнений в 2,5 раза выше [28].

Еще одним фактором риска развития ЦВТ является антифосфолипидный синдром. Антифосфолипидные антитела (АФА) активируют синтез тромбосана, снижают активность простаглицина, что приводит к вазоконстрикции и повышению прокоагулянтной активности, а также воздействуют на клетки эндотелия при участии β 2-гликопротеина-1 (β 2-ГП-1). В свою очередь β 2-ГП-1 связывается с эндотелием посредством аннексина V, который является рецептором эндотелия для тканевого активатора плазминогена [29]. В результате связывания β 2-ГП-1 с эндотелием происходит изменение последнего, которое характеризуется как проадгезивное, провоспалительное и прокоагулянтное [30].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) представляет собой приобретенное, жизнеугрожающее, прогрессирующее системное заболевание, которое характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом и высоким риском тромбозов [31]. ЦВТ является часто поздним, но серьезным осложнением ПНГ [32]. Механизм тромбоза при ПНГ обусловлен следующими факторами: опосредованная комплементом активация тромбоцитов; поглощение оксида азота свободным гемоглобином, приводящее к повышению агрегации тромбоцитов; дефектный фибринолиз, связанный с отсутствием рецепторов активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR) [33].

Пациенты со злокачественными новообразованиями имеют повышенный риск развития ЦВТ по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний. Механизм связи онкологии с ЦВТ включает в себя сдавление синусов опухолью, прорастание опухоли в мозговые синусы, а также прокоагуляционный эффект опухоли [34]. Особо стоит отметить лечение онкологических заболеваний химиотерапевтическими и гормональными препаратами, которые также влияют на систему гемостаза и повышают риск развития тромбозов, в частности ЦВТ. Патогенез тромбозов связан с прямым токсическим влиянием некоторых препаратов на эндотелий, угнетением эндогенного фибринолиза и повышением аг-

регации тромбоцитов [35]. Рост агрегации тромбоцитов происходит из-за повышенного содержания фрагментов протромбина F1+2, комплекса «тромбин+антитромбин» (ТАТ), фибринопептида А, активированного протеина С, фактора VIII. Прокоагуляционный эффект связан с выделением опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта (цистеиновой транспептидазы) [36]. Повышение содержания тканевых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, факторы некроза опухоли, интерферон-гамма) при злокачественных новообразованиях усиливает экспрессию тканевого фактора моноцитов, что играет решающую роль в активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями [37].

К провоцирующим факторам развития церебрального венозного тромбоза относят обезвоживание, прием таких препаратов, как оральные контрацептивы, цитостатики, глюкокортикостероиды, а также беременность и послеродовой период, длительная иммобилизация, травмы и операции на головном мозге [16, 18, 38, 39].

Фактором повышенного риска также является гипергомоцистеинемия, которая диагностируется у 27–43 % пациентов с диагнозом ЦВТ и только у 8–10 % группы контроля [5, 40]. Механизм формирования тромбоза при гипергомоцистеинемии обусловлен повреждением эндотелия под действием окислительного стресса, нарушением выделения окиси азота, изменением гомеостаза и активацией воспалительных процессов [41].

Появились исследования, показывающие, что у 9–27 % пациентов с ЦВТ наблюдается анемия и ее наличие увеличивает риск развития ЦВТ. Риск развития летального исхода при ЦВТ у пациентов с сопутствующей анемией увеличивается в 2 раза по сравнению с пациентами без нее [42]. Это объясняется увеличением гипоксии в пораженной ткани, которая обусловлена сниженной способностью крови переносить кислород [44]. Кроме того, имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие о том, что анемия может приводить ко вторичной ишемии в тканях мозга из-за активизации медиаторов воспаления [45].

Большой процент заболеваемости ЦВТ среди женщин репродуктивного возраста связан, как правило, с беременностью и послеродовым периодом, приемом КОК. Так, на долю ЦВТ приходится от 27 до 57 % всех связанных с беременностью инсультов, поэтому во время беременности, родов и в послеродовом периоде и при наличии церебральных жалоб в первую очередь следует думать о ЦВТ [46].

Прием КОК связан с повышением риска развития ЦВТ, что обусловлено их влиянием на процессы коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза. Влияние на свертываемость заключается в увеличении концентрации таких плазменных факторов свертывания, как фибриноген, протромбин (на 19 %), факторов VII, VIII (на 17 %) и X (на 31 %), повышении содержания в крови комплекса ТАТ, D-димера и уменьшении активности системы антикоагуляции за счет снижения концентрации антиромбина (на 6 %), фактора V (на 22 %), протеина (Pr) C (на 20 %), общего Pr S (на 20 %), свободного Pr S (на 21 %) [17, 47]. Особенно повышает риск тромботических осложнений наличие предрасполагающих факторов, таких как конституциональная венозная недостаточность, курение, ожирение, длительная иммобилизация [48–50].

Частота ЦВТ во время беременности и родов составляет 1–4 случая на 10 000. Факторами риска развития ЦВТ во время беременности и в послеродовом периоде считают артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет, врожденные пороки сердца, возраст беременных и многоплодность беременности в результате экстракорпорального оплодотворения [16, 17, 51]. Во время вынашивания ребенка происходят физиологические изменения системы гемостаза, которые приводят к гиперкоагуляции, а именно: во II и III триместре повышается резистентность к активированному протеину C, снижается активность протеина S, повышается уровень фибриногена и факторов II, VII, VIII и X, увеличивается активность ингибиторов фибринолиза, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ), PAI-1 и PAI-2 [52]. Учитывая замедление скорости кровотока, обусловленное гормональными, механическими причинами, подобные изменения нарушают

равновесие в системе гемостаза и создают предпосылки к развитию венозных тромбозов. Очевидно, что в условиях физиологической гиперкоагуляции вклад генетически обусловленных тромбофилических дефектов гемостаза становится более значимым [53]. Также повышают риск тромботических осложнений во время беременности АФС, такие патологические состояния, как преэклампсия и эклампсия, артериальная гипертензия [54].

Кроме того, ЦВТ является осложнением операций на венозных синусах. У 32,4 % пациентов после операций при опухолях задней черепной ямки на МР-венограммах подтвердились ЦВТ, и зачастую они протекали бессимптомно [55].

В ряде случаев ЦВТ может быть осложнением после открытой и проникающей ЧМТ (около 10 % случаев). Это представляет особую опасность, так как зачастую начальные клинические проявления ЦВТ в структуре травматической болезни могут маскироваться под клинические проявления ЧМТ и не всегда могут быть распознаны [56].

К предрасполагающим сопутствующим состояниям, которые увеличивают риск развития ЦВТ, можно отнести наличие дисплазии соединительной ткани и конституциональной венозной недостаточности [57, 58].

Поскольку соединительная ткань участвует в образовании сосудистой стенки, клапанов сердца и вен, органов кроветворения, то дисплазия соединительной ткани (ДСТ) может иметь большое значение в патогенезе цереброваскулярной патологии, особенно у лиц молодого возраста [2, 59, 60]. ДСТ – это генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, для которого характерны дефекты волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани [61]. При наличии сосудистых аномалий у пациентов с ДСТ повышается риск развития сосудистых катастроф в более молодом возрасте, чем в общей популяции [62, 63]. Патогенез ЦВТ при ДСТ связан с местным нарушением гемодинамики, снижением тромборезистентности сосудистой стенки, активацией тромбоцитов в кровеносных сосудах [64]. У больных с ДСТ обнаружена более высокая частота мутаций и

полиморфизма генов системы гемостаза (полиморфизм гена MTHFR в вариантах C667/T и A1298/C, полиморфизм гена мембранного гликопротеина ITGA2), чем в общей популяции, что свидетельствует о предрасположенности к тромбозам [65]. При ДСТ имеется связь между риском возникновения венозных тромбозов и повышением индекса анизотропии эритроцитов (RDW) [66, 67]. Изменения мембран эритроцитов проявляются уменьшением уровня сфингомиелина, холестерина, снижением активности Na^+ - K^+ -АТФ-азы и нарушением внутриклеточного ионного гомеостаза [68].

Часто у пациентов с ЦВТ в анамнезе наблюдается конституциональная венозная недостаточность (КВН), для которой характерна врожденная структурно-функциональная несостоятельность венозной системы в виде несостоятельности клапанного аппарата магистральных вен, нарушения реактивности интракраниальных вен, нарушения венозного оттока с формированием венозного застоя и нарушения микроциркуляции вследствие повышения ригидности мембран эритроцитов [69–71]. При этом у пациентов с семейным «венозным» анамнезом нередко наблюдается несколько типичных локализаций венозной патологии: варикоз и флеботромбоз нижних

конечностей, геморрой, варикоцеле, варикозное расширение вен пищевода и носовых раковин [71, 72].

В целом прогноз при ЦВТ относительно благоприятный. Полное восстановление при ЦВТ наблюдается у 52–77 % пациентов, остаточные явления легкой степени выраженности – у 7–29 %, средней и тяжелой степени – у 9–10 %. Летальность при ЦВТ достигает 5–33 % (при тяжелом течении) [73].

Неблагоприятный прогноз связан с возникновением геморрагических инфарктов, развитием септических состояний, плохо купируемых эпилептических приступов, эмболии легочных артерий (в этом случае смертность достигает 96 %), злокачественными новообразованиями. Также с неблагоприятным прогнозом ассоциированы ранний детский и пожилой возраст пациентов, быстрое нарастание симптоматики, наличие очаговых симптомов и комы. Повторные ЦВТ наблюдаются в 12 % случаев и развиваются чаще у пациентов с протромботическими состояниями [2, 74].

Таким образом, знание и своевременное выявление факторов риска ЦВТ способствует улучшению диагностики заболевания, сокращению времени до постановки диагноза и уменьшению последствий ЦВТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ferro J.M., Boussier M.G., Canhão P., Coutinho J.M., Crassard I., Dentali F., di Minno M., Maino A., Martinelli I., Masuhr F., de Sousa D.A. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *European stroke journal*. 2017; 2 (3): 195–221.
2. Белова Л.А., Машин В.В. Венозные расстройства при различных формах церебральной патологии. М.; 2018. 176.
3. Coutinho J.M., Zuurbier S.M., Aramideh M., Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012; 43 (12): 3375–3377.
4. Zuurbier S.M., Hiltunen S., Lindgren E., Silvis S.M., Jood K., Devasagayam S. Cerebral venous thrombosis in older patients. *Stroke*. 2018; 49 (1): 197–200.
5. Prasanna Tadi, Babak Behgam, Seth Baruffi. Cerebral Venous Thrombosis. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315> (дата обращения: 19.01.2020).
6. Maksimova M.Yu., Dubovitskaya Yu.I., Bryukhov V.V., Krotenkova M.V. Diagnosis of cerebral veins and venous sinuses thrombosis. *RMJ*. 2017; 21: 1595–1601.
7. Einhäupl K., Stam J., Boussier M.G., De Bruijn S.F., Ferro J.M., Martinelli I., Masuhr F. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *European Journal of Neurology*. 2010; 17 (10): 1229–1235.
8. Ferro J.M., Canhão P., Stam J., Boussier M.G., Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35 (3): 664–670.

9. Lee J.K., Murray K., Renati S. A Case Report of Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presenting Sign of Relapsing Nephrotic Syndrome. *Neurological Medicine*. 2019; 2019: ID 6840240. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/6840240> (дата обращения: 14.01.2020).
10. Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R., Uscatescu V., Cirstoiu M., Coriu D., Copaciu E. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *J. Med. Life*. 2014; 7 (4): 567–571.
11. Белова Л.А. Дипиридамо́л в лечении и профилактике церебрального венозного тромбоза у женщин, использующих гормональные контрацептивы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 12 (117): 116–123.
12. Duman T., Uluduz D., Midi I., Bektas H., Kablan Y., Goksel B.K., Milanlioglu A., Orken D.N., Aluclu U., Colakoglu S., Tufekci A. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017; 26 (8): 1848–1857.
13. Saadat P., Mohseni-Ahangar R. Oral contraceptive-related transverse sinus thrombosis as an initial manifestation of antiphospholipid syndrome in the absence of systemic lupus erythematosus. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2017; 8 (1): 56.
14. Chandra T., Tilstra J.S. Cerebral venous sinus thrombosis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020; 29 (2): 213–215.
15. Borhani-Haghighi A., Kardeh B., Banerjee S., Yadollahikhales G., Safari A., Sahraian M.A., Shapiro L. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020; 39: 101906.
16. McBane II R.D., Tafur A., Wysokinski W.E. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thrombosis research*. 2010; 126 (2): 81–87.
17. Скоромец А.А., Тадтаева З.Г., Пак Т.Е., Скоромец А.П. Генетические признаки тромбофилии у детей и подростков при инсульте. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2011; 4: 62–68.
18. Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R., Uscatescu V., Cirstoiu M., Coriu D., Copaciu E. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *Journal of medicine and life*. 2014; 7 (4): 567.
19. Wang L., Chen H., Zhang Y., Liu W., Zheng W., Zhang X., Zhang F. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a single-centre experience in China. *Journal of immunology research*. 2015; 2015: 540738–540738.
20. Kerlin B.A., Ayoub R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7 (3): 513–520.
21. Lionaki S., Derebail V.K., Hogan S.L. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7 (1): 43–51.
22. Кирющенко П.А., Сидельникова В.И. Патолофизиологические механизмы влияния антифосфолипидного синдрома на течение беременности. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2010; 4.
23. 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.
24. Misra U.K., Kalita J., Bansal V., Nair P.P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Transfusion Medicine*. 2008; 18 (5): 308–311.
25. Brodsky A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 124 (18): 2804–2811.
26. Silvis S.M., Hiltunen S., Lindgren E. Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (1): 90–95.
27. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Атеротромбоз. 2017; 1: 11–15.
28. Сомонова О., Маджуга А., Елизарова А. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. *Злокачественные опухоли*. 2014; 3 (10): 172–176.
29. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2: 356–363.
30. Khomand P., Hassanzadeh K. A case-series study of cerebral venous thrombosis in women using short course oral contraceptive. *Iran. J. Neurol.* 2016; 15 (2): 92–95.
31. Amoozegar F., Ronksley P., Sauve R., Menon B. Hormonal Contraceptives and Cerebral Venous Thrombosis Risk: A Systematic Review and Meta Analysis. *Front. Neurol.* 2015; 6: 7.

32. Mikulenkа P., Peisker T., Vasko P., Stetkarova I. Diagnosis of cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *Neuroendocrinol. Lett.* 2019; 39 (6): 473–479.
33. Калинин П.Е., Сучков И.А., Рудакова И.Н., Нукифорова Л.В. Гипергомоцистеинемия и возможности ее коррекции при посттромботическом синдроме нижних конечностей. *Вестник РУДН. Сер. Медицина.* 2016; 1.
34. Silvis S.M., Reinstrа E., Hiltunen S., Lindgren E., Heldner M.R., Mansour M., Ghiasian M., Jood K., Zuurbier S.M., Groot A.E., Arnold M., Barboza M.A., Arauz A., Putaala J., Tatlisumak T., Coutinho J.M. Anaemia at admission is associated with poor clinical outcome in cerebral venous thrombosis. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27 (4): 716–722.
35. Bellwald S., Balasubramaniam R., Nagler M., Burri M.S., Fischer S.D., Hakim A., Dobrocky T., Yu Y., Scalzo F., Heldner M.R., Wiest R. Association of anemia and hemoglobin decrease during acute stroke treatment with infarct growth and clinical outcome. *PloS One.* 2018; 13 (9): e0203535.
36. Cardenas A., Hurtado O., Leza J.C., Lizasoain I. Role of nitric oxide after brain ischaemia. *Cell Calcium.* 2004; 36: 265–275.
37. Aguiar de Sousa D., Canhão P., Ferro J.M. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke.* 2016; 47 (3): 713–718.
38. Sjøland J.A., Sidelmann J.J., Brabrand M., Pedersen R.S., Pedersen J.H., Esbensen K., Standeven K.F., Ariëns R.A., Gram J. Fibrin clot structure in patients with end-stage renal disease. *Thrombosis and haemostasis.* 2007; 98 (8): 339–345.
39. Белова Л.А. Эффективная терапия гипертонической энцефалопатии. *Современная медицина.* 2016; 1 (1): 17–20.
40. Zuurbier S.M., Middeldorp S., Stam J., Coutinho J.M. Sex differences in cerebral venous thrombosis: a systematic analysis of a shift over time. *International journal of stroke.* 2016; 11 (2): 164–170.
41. Shatzel J.J., Connelly K.J., DeLoughery T.G. Thrombotic issues in transgender medicine: A review. *American journal of hematology.* 2017; 92 (2): 204–208.
42. Atoozegar F., Ronksley P., Sauve R., Menon B. Hormonal Contraceptives and Cerebral Venous Thrombosis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2015; 6: 7.
43. Игнатъева А.С., Абасова Г.Б., Кайшибаева Г.С. Церебральный венозный тромбоз и беременность: этиология, клиничко-эпидемиологическая характеристика и методы диагностики. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2016; 3 (44): 15–20.
44. Lockwood C.J. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1999; 54 (12): 754–765.
45. Ходжаева З.С. Наследственные тромбофилии: влияние на репродуктивную функцию и качество жизни женщины. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология.* 2010; 4.
46. Кирющенко П.А., Сидельникова В.И. Патофизиологические механизмы влияния антифосфолипидного синдрома на течение беременности. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология.* 2010; 4.
47. Benjamin C.G., Sen R.D., Golfinos J.G., Sen C., Roland J.T., McMenomey S., Pacione D. Postoperative cerebral venous sinus thrombosis in the setting of surgery adjacent to the major dural venous sinuses. *Journal of Neurosurgery.* 2018; 131 (4): 1317–1323.
48. Пучков В.Л. Внутрочерепной венозный тромбоз и тромбофлебит церебральных вен при черепно-мозговой травме. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т. III. М.: Антидор; 2002: 372–375.*
49. Машин В.В., Белова Л.А., Прошин А.Н. Артерио-венозные расстройства при неврологической и соматической патологии. *Всероссийская конференция с международным участием Nexus Medicus Venous Forum – 2016: сборник тезисов. Казань, 16–17 мая 2016. Ульяновск: УлГУ; 2016.*
50. Белова Л.А., Машин В.В., Никитин Ю.М., Белов В.Г. Гипертоническая энцефалопатия: клиничко-патогенетические подтипы, классификация, диагностика: монография. Ульяновск: УлГУ; 2010. 204.
51. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. *Российские рекомендации. Педиатр.* 2016; 2.
52. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015; 10 (1): 5–35.
53. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Лечащий врач.* 2008; 2: 22–28.

54. Шилова М.А., Конев В.П., Царегородцев А.Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти. Казанский медицинский журнал. 2007; 88 (5): 33–36.
55. Robertson W.C., Given C.A. Spontaneous intracranial arterial dissection in the young: diagnosis by CT angiography. BMC Neurol. 2006; 6.
56. Долгих Г.Б. Церебральные артериальные и венозные дистонии у детей (механизмы, клинические проявления и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 2009.
57. Елыкомов В.А., Копылов А.Н., Федянин С.А. Склонность к тромбообразованию у больных с мезенхимальной дисплазией и сосудистыми мальформациями на фоне готовности к кровоточивости. Медицинский альманах. 2017; 3: 172–175.
58. Riedl J., Posch F., Königsbrügge O., Lötsch F., Reitter E.M., Eigenbauer E., Marosi C., Schwarzingler I., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. PloS One. 2014; 9 (10): e111440.
59. Rezende S.M., Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk. Haematologica. 2014; 99 (1): 194–200.
60. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. Гематология и трансфузиология. 2003; 6: 13–14.
61. Никитин Ю.М., Белова Л.А., Машин В.В., Белов В.Г. Венозная гемодинамика головного мозга у больных с гипертонической энцефалопатией (клинико-ультразвуковое исследование). Клиническая физиология кровообращения. 2011; 4: 49–54.
62. Колотик-Каменева О.Ю. Состояние церебральной венозной гемодинамики у больных гипертонической энцефалопатией с конституциональной венозной недостаточностью в процессе нейропротективной терапии. Клиническая физиология кровообращения. 2013; 3: 28–36.
63. Белова Л.А., Машин В.В. Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии: монография. Ульяновск: УлГУ; 2015. 132.
64. Стулин И.Д. Особенности изучения венозной церебральной циркуляции в норме и патологии. Современные минимально-инвазивные технологии: материалы VI Международного симпозиума. СПб., 2001: 78–80.
65. Bousser M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: an update. The Lancet Neurology. 2007; 6 (2): 162–170.
66. Богданов Э.И., Заббарова А.Т. Церебральные венозные тромбозы. Неврологический вестник. 2003; XXXV (1–2): 52–57.
67. Tadi P., Behgam B., Baruffi S. Cerebral Venous Thrombosis. StatPearls Publishing. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315/#article-19194.s2> (дата обращения: 12.03.2020).
68. Lodigiani C., Iapichino G., Carezzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb. Res. 2020; 191: 9–14.
69. Cavalcanti D.D., Shapiro M., Dehkharghani S., Yaghi S., Lillemoe K., Nossek E., Torres J., Jain R., Riina H., Radmanesh A., Nelson P.K. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. Am. J. Neuroradiol. 2020; 41 (8): 1370–1376.
70. Hess D.C., Eldahshan W., Rutkowski E. COVID-19-related stroke. Transl. Stroke Res. 2020; 11: 322–325.
71. Hughes C., Nichols T., Pike M., Subbe C., Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. European Journal of Case Reports in Internal Medicine. 2020; 7 (5).
72. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395: 1033–1034.
73. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020; 135. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339221> (дата обращения: 12.03.2020).
74. Bolaji P. Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease. BMJ Case Rep. 2020; 13 (8): e236820.

Поступила в редакцию 30.07.2020; принята 20.08.2020.

Авторский коллектив

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: vvmashin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Ситникова Анастасия Ивановна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: epishevanastia@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4392-4225>.

Белов Дмитрий Вячеславович – студент 4 курса, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dbelov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

Образец цитирования

Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И., Белов Д.В. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 8–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20.

**MODERN OUTLOOKS ON RISK FACTORS
OF CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS****L.A. Belova, V.V. Mashin, A.I. Sitnikova, D.V. Belov**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The review presents the main risk factors for cerebral venous thrombosis (CVT). It outlines current understanding of their role in the pathogenesis of venous strokes.

The purpose of the review is to systematize the CVT risk factors according to their effect on a particular component of the Virchow's triad.

Pubmed and eLIBRARY, as well as publications and papers on the issue were considered to be the main sources.

As a rule, CVT is a multifactorial disease, which is more typical for young people, more often women. However, it can also occur in children and elderly patients. Since CVT does not always have a specific onset, knowledge of risk factors can help in the early disease diagnostics. In comparison with arterial thrombosis, CVT prognosis is generally more favorable. However, the consequences of the disease remain in 15–30 % of patients. The article presents the factors influencing CVT prognosis and outcome. It is considered, that such patients require timely detection and early diagnostics, as it will increase treatment efficacy, reduce after-effects and mortality.

Keywords: cerebral venous thrombosis, risk factors, deep vein thrombosis, superficial vein thrombosis, venous stroke.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Reference

1. Ferro J.M., Boussier M.G., Canhão P., Coutinho J.M., Crassard I., Dentali F., di Minno M., Maino A., Martinelli I., Masuhr F., de Sousa D.A. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *European stroke journal*. 2017; 2 (3): 195–221.
2. Belova L.A., Mashin V.V. *Venoznye rasstroïstva pri razlichnykh formakh tserebral'noï patologii* [Venous disorders in various types of cerebral pathology]. Moscow; 2018. 176 (in Russian).

3. Coutinho J.M., Zuurbier S.M., Aramideh M., Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012; 43 (12): 3375–3377.
4. Zuurbier S.M., Hiltunen S., Lindgren E., Silvis S.M., Jood K., Devasagayam S. Cerebral venous thrombosis in older patients. *Stroke*. 2018; 49 (1): 197–200.
5. Prasanna Tadi, Babak Behgam, Seth Baruffi. *Cerebral Venous Thrombosis*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315> (accessed: 19.01.2020).
6. Maksimova M.Yu., Dubovitskaya Yu.I., Bryukhov V.V., Krotenkova M.V. Diagnosis of cerebral veins and venous sinuses thrombosis. *RMJ*. 2017; 21: 1595–1601.
7. Einhäupl K., Stam J., Bousser M.G., De Bruijn S.F., Ferro J.M., Martinelli I., Masuhr F. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *European Journal of Neurology*. 2010; 17 (10): 1229–1235.
8. Ferro J.M., Canhão P., Stam J., Bousser M.G., Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35 (3): 664–670.
9. Lee J.K., Murray K., Renati S. A Case Report of Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presenting Sign of Relapsing Nephrotic Syndrome. *Neurological Medicine*. 2019; 2019: ID 6840240. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/6840240> (accessed: 14.01.2020).
10. Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R., Uscatescu V., Cirstoiu M., Coriu D., Copaciu E. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *J. Med. Life*. 2014; 7 (4): 567–571.
11. Belova L.A. Dipiridamol v lechenii i profilaktike tserebral'nogo venoznogo tromboza u zhenshchin, ispol'zuyushchikh gormonal'nye kontratseptivy [Dipyridamole in treatment and prevention of cerebral venous thrombosis in women taking hormonal contraceptives]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 12 (117): 116–123.
12. Duman T., Uluduz D., Midi I., Bektas H., Kablan Y., Goksel B.K., Milanlioglu A., Orken D.N., Aluclu U., Colakoglu S., Tüfekci A. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017; 26 (8): 1848–1857.
13. Saadat P., Mohseni-Ahangar R. Oral contraceptive-related transverse sinus thrombosis as an initial manifestation of antiphospholipid syndrome in the absence of systemic lupus erythematosus. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2017; 8 (1): 56.
14. Chandra T., Tilstra J.S. Cerebral venous sinus thrombosis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020; 29 (2): 213–215.
15. Borhani-Haghighi A., Kardeh B., Banerjee S., Yadollahikhales G., Safari A., Sahraian M.A., Shapiro L. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020; 39: 101906.
16. McBane II R.D., Tafur A., Wysokinski W.E. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thrombosis research*. 2010; 126 (2): 81–87.
17. Skoromets A.A., Tadtava Z.G., Pak T.E., Skoromets A.P. Geneticheskie priznaki trombofilii u detey i podrostkov pri insul'te [Genetically inherited traits of thrombophilia in children and adolescents with stroke]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2011; 4: 62–68 (in Russian).
18. Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R., Uscatescu V., Cirstoiu M., Coriu D., Copaciu E. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *Journal of medicine and life*. 2014; 7 (4): 567.
19. Wang L., Chen H., Zhang Y., Liu W., Zheng W., Zhang X., Zhang F. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a single-centre experience in China. *Journal of immunology research*. 2015; 2015: 540738–540738.
20. Kerlin B.A., Ayoob R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7 (3): 513–520.
21. Lionaki S., Derebail V.K., Hogan S.L. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7 (1): 43–51.
22. Kiryushchenkov P.A., Sidel'nikova V.I. Patofiziologicheskie mekhanizmy vliyaniya antifosfolipidnogo sindroma na techenie beremennosti [Pathophysiological mechanisms of antiphospholipid syndrome influence on pregnancy]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4 (in Russian).
23. Kulagin A.D., Lisukov I.A., Ptushkin V.V., Shilova E.R., Tsvetaeva N.V., Mikhaylova E.A. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu paroksizmal'noy nochnoy gemoglobinurii

- [National clinical guidelines for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Onkogematologiya*. 2014; 2: 20–28 (in Russian).
24. Misra U.K., Kalita J., Bansal V., Nair P.P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Transfusion Medicine*. 2008; 18 (5): 308–311.
 25. Brodsky A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 124 (18): 2804–2811.
 26. Silvis S.M., Hiltunen S., Lindgren E. Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (1): 90–95.
 27. Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Trombozy v onkologii [Thrombosis in oncology]. *Aterotromboz*. 2017; 1: 11–15 (in Russian).
 28. Somonova O., Madzhuga A., Elizarova A. Trombozy i tromboembolii v onkologii. Sovremennyy vzglyad na problemu [Thrombosis and thromboembolism in oncology. Modern view on the problem]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2014; 3 (10): 172–176 (in Russian).
 29. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2: 356–363.
 30. Khomand P., Hassanzadeh K. A case-series study of cerebral venous thrombosis in women using short course oral contraceptive. *Iran. J. Neurol.* 2016; 15 (2): 92–95.
 31. Amoozegar F., Ronksley P., Sauve R., Menon B. Hormonal Contraceptives and Cerebral Venous Thrombosis Risk: A Systematic Review and Meta Analysis. *Front. Neurol.* 2015; 6: 7.
 32. Mikulenko P., Peisker T., Vasko P., Stetkarova I. Diagnosis of cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *Neuroendocrinol. Lett.* 2019; 39 (6): 473–479.
 33. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Rudakova I.N., Nikiforova L.V. Gipergomotsisteinemiya i vozmozhnosti ee korrektsii pri posttromboticheskom sindrome nizhnikh konechnostey [Hyperhomocysteinemia and its correction in post-thrombotic syndrome of the lower extremities]. *Vestnik RUDN. Ser. Meditsina*. 2016; 1 (in Russian).
 34. Silvis S.M., Reinstra E., Hiltunen S., Lindgren E., Heldner M.R., Mansour M., Ghiasian M., Jood K., Zuurbier S.M., Groot A.E., Arnold M., Barboza M.A., Arauz A., Putaala J., Tatlisumak T., Coutinho J.M. Anaemia at admission is associated with poor clinical outcome in cerebral venous thrombosis. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27 (4): 716–722.
 35. Bellwald S., Balasubramaniam R., Nagler M., Burri M.S., Fischer S.D., Hakim A., Dobrocky T., Yu Y., Scalzo F., Heldner M.R., Wiest R. Association of anemia and hemoglobin decrease during acute stroke treatment with infarct growth and clinical outcome. *PLoS One*. 2018; 13 (9): e0203535.
 36. Cardenas A., Hurtado O., Leza J.C., Lizasoain I. Role of nitric oxide after brain ischaemia. *Cell Calcium*. 2004; 36: 265–275.
 37. Aguiar de Sousa D., Canhão P., Ferro J.M. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*. 2016; 47 (3): 713–718.
 38. Sjøland J.A., Sidelmann J.J., Brabrand M., Pedersen R.S., Pedersen J.H., Esbensen K., Standeven K.F., Ariëns R.A., Gram J. Fibrin clot structure in patients with end-stage renal disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2007; 98 (8): 339–345.
 39. Belova L.A. Effektivnaya terapiya gipertonicheskoy entsefalopatii [Effective therapy for hypertensive encephalopathy]. *Sovremennaya meditsina*. 2016; 1 (1): 17–20 (in Russian).
 40. Zuurbier S.M., Middeldorp S., Stam J., Coutinho J.M. Sex differences in cerebral venous thrombosis: a systematic analysis of a shift over time. *International journal of stroke*. 2016; 11 (2): 164–170.
 41. Shatzel J.J., Connelly K.J., DeLoughery T.G. Thrombotic issues in transgender medicine: A review. *American journal of hematology*. 2017; 92 (2): 204–208.
 42. Amoozegar F., Ronksley P., Sauve R., Menon B. Hormonal Contraceptives and Cerebral Venous Thrombosis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2015; 6: 7.
 43. Ignat'eva A.S., Abasova G.B., Kayshibaeva G.S. Tserebral'nyy venoznyy tromboz i beremennost': etiologiya, kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika i metody diagnostiki [Cerebral venous thrombosis and pregnancy: etiology, clinical and epidemiological characteristics and diagnostics]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2016; 3 (44): 15–20 (in Russian).
 44. Lockwood C.J. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1999; 54 (12): 754–765.
 45. Khodzhaeva Z.S. Nasledstvennyye trombofilii: vliyanie na reproduktivnyuyu funktsiyu i kachestvo zhizni zhenshchiny/ Effektivnaya farmakoterapiya [Hereditary thrombophilia: Impact on reproductive function and quality of life in women. Effective pharmacotherapy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4 (in Russian).

46. Kiryushchenkov P.A., Sidel'nikova V.I. Patofiziologicheskie mekhanizmy vliyaniya antifosfolipidnogo sindroma na techenie beremennosti. Effektivnaya farmakoterapiya [Pathophysiological mechanisms of antiphospholipid syndrome on pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4 (in Russian).
47. Benjamin C.G., Sen R.D., Golfinos J.G., Sen C., Roland J.T., McMenemy S., Pacione D. Postoperative cerebral venous sinus thrombosis in the setting of surgery adjacent to the major dural venous sinuses. *Journal of Neurosurgery*. 2018; 131 (4): 1317–1323.
48. Puchkov V.L. *Vnutricherepnoy venoznyy tromboz i tromboflebit tserebral'nykh ven pri cherepno-mozgovoy travme. Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme* [Intracranial venous thrombosis and cerebral veins thrombophlebitis in traumatic brain injury. Clinical guidelines for traumatic brain injury]. Vol. 3. Moscow: Antidor; 2002: 372–375 (in Russian).
49. Mashin V.V., Belova L.A., Proshin A.N. Arterio-venoznye rasstroïstva pri nevrologicheskoi i somaticheskoi patologii [Arterial and venous disorders in neurological and somatic pathology]. *Vserossiiskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem Nexus Medicus Venous Forum – 2016: sbornik tezisev* [All-Russian conference with international participation Nexus Medicus Venous Forum – 2016: Proceedings]. Kazan', May 16–17, 2016. Ulyanovsk: UIGU; 2016 (in Russian).
50. Belova L.A., Mashin V.V., Nikitin Yu.M., Belov V.G. *Gipertonicheskaya entsefalopatiya: kliniko-patogeneticheskie podtipy, klassifikatsiya, diagnostika: monografiya* [Hypertensive encephalopathy: Clinical and pathogenetic subtypes, classification, and diagnosis: Monograph]. Ulyanovsk: UIGU; 2010. 204 (in Russian).
51. Abbakumova L.N., Arsent'ev V.G. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Rossiyskie rekomendatsii [Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostics. Management. Russian recommendations]. *Pediatr*. 2016; 2 (in Russian).
52. Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noy tkani u detey algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya [Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children, diagnostic algorithms. Management]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2015; 10 (1): 5–35 (in Russian).
53. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. Displaziya soedinitel'noy tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: Main clinical syndromes, diagnosis, and treatment]. *Lechashchiy vrach*. 2008; 2: 22–28 (in Russian).
54. Shilova M.A., Konev V.P., Tsaregorodtsev A.G. Patologiya sosudov u lits s displaziey soedinitel'noy tkani v aspekte vnezapnoy smerti [Vascular pathology in persons with connective tissue dysplasia in case of sudden death]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 88 (5): 33–36 (in Russian).
55. Robertson W.C., Given C.A. Spontaneous intracranial arterial dissection in the young: diagnosis by CT angiography. *BMC Neurol*. 2006; 6.
56. Dolgikh G.B. *Tserebral'nye arterial'nye i venoznye distonii u detey (mekhanizmy, klinichskie proyavleniya i lechenie)* [Cerebral arterial and venous dystonia in children (mechanisms, clinical manifestations and treatment)]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kazan', 2009 (in Russian).
57. Elykomov V.A., Kopylov A.N., Fedyanin S.A. Sklonnost' k tromboobrazovaniyu u bol'nykh s mezenkhimal'noy displaziey i sosudistymi mal'formatsiyami na fone gotovnosti k krovotochivosti [Liability to thrombogenesis in patients with mesenchymal dysplasia and vascular malformations related to readiness for bleeding]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017; 3: 172–175 (in Russian).
58. Riedl J., Posch F., Königsbrügge O., Lötsch F., Reitter E.M., Eigenbauer E., Marosi C., Schwarzinger I., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e111440.
59. Rezende S.M., Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk. *Haematologica*. 2014; 99 (1): 194–200.
60. Sukhanova G.A., Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. Tromboticheskie mezenkhimal'nye displazii i ikh svyaz' s drugimi trombofiliyami [Thrombotic mesenchymal dysplasias and their relations to thrombophilia]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2003; 6: 13–14 (in Russian).
61. Nikitin Yu.M., Belova L.A., Mashin V.V., Belov V.G. Venoznaya gemodinamika golovnogo mozga u bol'nykh s hipertenzivnoy entsefalopatiey (kliniko-ul'trazvukovoe issledovanie) [Venous brain hemodynamics in patients with hypertensive encephalopathy (clinical and ultrasound examination)]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2011; 4: 49–54 (in Russian).

62. Kolotik-Kameneva O.Yu. Sostoyanie tserebral'noy venoznoy gemodinamiki u bol'nykh gipertonicheskoy entsefalopatii s konstitutsional'noy venoznoy nedostatochnost'yu v protsesse neyroprotektivnoy terapii [Cerebral venous hemodynamics in patients with hypertensive encephalopathy with constitutional venous insufficiency during neuroprotective therapy]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2013; 3: 28–36 (in Russian).
63. Belova L.A., Mashin V.V. *Venoznaya distsirkulyatsiya pri khronicheskikh formakh tserebrovaskulyarnoy patologii: monografiya* [Venous discirculation in chronic cerebrovascular pathology: Monograph]. Ulyanovsk: UIGU; 2015. 132 (in Russian).
64. Stulin I.D. Osobennosti izucheniya venoznoy tserebral'noy tsirkulyatsii v norme i patologii [Research of venous cerebral circulation in health and disease]. *Sovremennyye minimal'no-invazivnyye tekhnologii: Materialy VI mezhdunarodnogo simpoziuma* [Modern minimally invasive technologies: Proceedings of the 6th International Symposium]. St. Petersburg, 2001: 78–80 (in Russian).
65. Bousser M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: an update. *The Lancet Neurology*. 2007; 6 (2): 162–170.
66. Bogdanov E.I., Zabbarova A.T. Tserebral'nye venoznye trombozy [Cerebral venous thrombosis]. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2003; XXXV (1–2): 52–57 (in Russian).
67. Tadi P., Behgam B., Baruffi S. *Cerebral Venous Thrombosis*. StatPearls Publishing. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315/#article-19194.s2> (accessed: 12.03.2020).
68. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020; 191: 9–14.
69. Cavalcanti D.D., Shapiro M., Dehkharghani S., Yaghi S., Lillemo K., Nossek E., Torres J., Jain R., Riina H., Radmanesh A., Nelson P.K. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41 (8): 1370–1376.
70. Hess D.C., Eldahshan W., Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl. Stroke Res.* 2020; 11: 322–325.
71. Hughes C., Nichols T., Pike M., Subbe C., Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020; 7 (5).
72. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395: 1033–1034.
73. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020; 135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339221> (accessed: 12.03.2020).
74. Bolaji P. Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (8): e236820.

Received 30 July 2020; accepted 20 August 2020.

Information about the authors

Belova Lyudmila Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Medical Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Mashin Viktor Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Physical Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: vvmashin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Sitnikova Anastasiya Ivanovna, Post-graduate Student, Department of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Physical Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: epishevanastia@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4392-4225>.

Belov Dmitriy Vyacheslavovich, 4th-year Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: dbelov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

For citation

Belova L.A., Mashin V.V., Sitnikova A.I., Belov D.V. Sovremennyye predstavleniya o faktorakh riska tserebral'nykh venoznykh trombozov [Modern outlooks on risk factors of cerebral venous thrombosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 3: 8–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20 (in Russian).